

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

BAUDA 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 tablette;

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

93,34 mg

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı, Opadry II 32K505026 Blue içeriği olarak)

2,49 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Soluk mavi renkli, yuvarlak, bikonveks, her iki tarafı düz film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BAUDA, relaps ve remisyonla seyreden 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:

BAUDA'nın önerilen dozu günde bir kez 14 mg'dır.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliğine sahip olup diyalize girmeyen hastalar için doz

ayarlaması gerekli değildir.

Şiddetli 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, şiddetli karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon

10 ila 18 yaş aralığındaki çocuklarda BAUDA'nın güvenlilik ve etkililiği henüz saptanmamıştır. Multipl sklerozun tedavisine yönelik olarak doğumdan itibaren 10 yaşına kadar olan çocuklarda teriflunomid kullanımı mevcut değildir.

Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin yetersiz veri nedeniyle BAUDA, 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
- Şiddetli karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda (Child-Pugh sınıf C)
- Gebe kadınlar veya teriflunomid tedavisi sırasında ve tedavi sonrasında plazma düzeyleri 0,02 mg/l üzerinde olduğu sürece 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)
- Şiddetli bağışıklık yetmezliği durumlarına sahip hastalarda, örn. AIDS.
- Belirgin kemik iliği fonksiyonu azalması veya belirgin anemi, lökopeni, nötropeni veya trombositopenisi olan hastalarda
- Şiddetli aktif enfeksiyonu olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4), iyileşene kadar
- Bu hasta grubundaki klinik deneyim yetersiz olduğundan şiddetli böbrek yetmezliği olup diyalize giren hastalarda
- Şiddetli hipoproteinemisi olan hastalar, örn. nefrotik sendrom.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzleme

Tedavi öncesinde

Teriflunomid tedavisine başlamadan önce aşağıdakiler değerlendirilmelidir:

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

Tedavi sırasında

Teriflunomid tedavisi sırasında aşağıdakiler değerlendirilmelidir:

- Kan basıncı
 - Periyodik olarak kontrol edilir.

- Alanin aminotransferaz / serum glutamik pirüvik transaminaz (ALT/SGPT)
 - Karaciğer enzimleri teriflunomid tedavisine başlamadan önce, tedavinin ilk 6 ayı boyunca en az dört haftada bir ve sonrasında düzenli olarak
 - BAUDA, öncesinde karaciğer bozukluğu olan hastalara diğer potansiyel hepatotoksik ilaçlarla birlikte verildiğinde veya açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, anoreksiya veya sarılık ve/veya koyu renkli idrar gibi klinik belirti ve semptomlar orataya çıktığında ek izlem düşünülmelidir.
 - Karaciğer enzimleri, tedavinin ilk 6 ayında iki haftada bir, ardından tedavi başladıktan sonra en az 2 yıl boyunca en az 8 haftada bir değerlendirilmelidir.
 - Normal üst limitin (NÜL) 2 ve 3 katı olan ALT (SGPT) artışları için, haftalık izleme gerçekleştirilmelidir.
- Tedavi sırasındaki belirti ve semptomlara (örn. enfeksiyon) dayanarak tam kan hücre sayımı yapılmalıdır.

Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü

Teriflunomid, plazmadan yavaş atılır. Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü olmadan, 0,02 mg/l'nin altında plazma konsantrasyonlarına ulaşmak ortalama 8 ay sürer, ancak madde klerensindeki kişisel 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.

Teriflunomid ile tedavi sırasında, bazen hayatı tehdit edici olmak üzere ilaçla indüklenen karaciğer hasarı (DILI) vakaları gözlenmiştir. Çoğu DILI vakası, teriflunomid tedavisine başladıktan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkmıştır ancak DILI uzun kullanım sonucunda da ortaya çıkabilmektedir.

Teriflunomid ile karaciğer enzim artışı ve DILI riski, önceden karaciğer bozukluğu olan hastalarda, diğer hepatotoksik ilaçlarla eş zamanlı tedavide ve/veya önemli miktarlarda alkol tüketiminde daha yüksek olabilir. Dolayısıyla hastalar karaciğer hasarının belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Teriflunomid tedavisi, karaciğer hasarından şüphe edildiği takdirde kesilmeli ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürü düşünülmelidir. Artan karaciğer enzimleri (NÜL'nin 3 katından fazla) doğrulandığı takdirde teriflunomid tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Tedavi kesilmesi durumunda transaminaz seviyeleri normalleşene kadar karaciğer testlerine devam edilmelidir.

Hipoproteinemi

Teriflunomid proteine yüksek oranda bağlandığından ve bağlanması albümin konsantrasyonlarına bağlı olduğundan, bağlanmayan teriflunomid plazma konsantrasyonlarının, nefrotik sendromda olduğu gibi hipoproteinemili hastalarda artması beklenebilir. Teriflunomid şiddetli 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 öncesinde ve sırasında uygun bir şekilde yönetilmelidir.

Enfeksiyonlar

Şiddetli 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 BAUDA'nın immunomodülatör etkisine bağlı olarak, hastada ciddi bir enfeksiyonun gelişmesi durumunda, BAUDA tedavisinin askıya alınması düşünülmeli ve terapiye yeniden başlamadan önce fayda ve riskler değerlendirilmelidir. Uzun yarılanma ömrü nedeniyle, kolestimamin veya kömür ile hızlandırılmış eliminasyon düşünülmelidir. BAUDA alan hastalara, enfeksiyon semptomlarını bir hekime bildirmeleri söylenmelidir. Aktif akut veya kronik enfeksiyonu olan hastalar, enfeksiyon(lar) giderilene kadar BAUDA tedavisine başlamamalıdır.

Klinik çalışmalarda sistematik olarak tüberküloz taraması gerçekleştirilmediğinden latent tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda teriflunomidin güvenliliği bilinmemektedir. Tüberküloz taraması test sonucu pozitif olan hastalar BAUDA tedavisinden önce standart tıbbi uygulama ile tedavi edilir.

Solunuma bağlı reaksiyonlar

Pazarlama sonrası deneyimde teriflunomid ile interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve ayrıca pulmoner hipertansiyon vakaları da bildirilmiştir. İAH öyküsü olan hastalarda risk artabilir.

İAH, tedavi sırasında herhangi bir zamanda akut olarak değişken klinik görünümle ortaya çıkabilir. İAH ölümcül olabilir. Sürekli öksürük ve dispne gibi yeni başlayan veya kötüleşen pulmoner semptomlar, tedavinin kesilmesi ve uygun şekilde daha ayrıntılı inceleme yapılması için etken olabilir. Eğer ilacın kesilmesi gerekli ise, hızlandırılmış bir eliminasyon prosedürünün başlatılması dikkate alınmalıdır.

Hematolojik etkiler

Beyaz kan hücre sayısında başlangıca göre ortalama %15'den az bir düşme gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Önlem olarak, BAUDA tedavisine başlamadan önce diferansiyel beyaz kan hücre sayımı ve trombositleri de kapsayan güncel bir tam kan sayımı mevcut olmalı ve klinik belirti ve semptomlar (örn., enfeksiyonlar) gerektirdiğinde BAUDA 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 artar. Böyle etkilerin ortaya çıkması durumunda, teriflunomidin plazma düzeylerini düşürmek için hızlandırılmış eliminasyon prosedürü (yukarı bakınız) düşünülmelidir.

Pansitopeni dahil olmak üzere şiddetli hematolojik reaksiyonların söz konusu olması durumunda, BAUDA ve herhangi bir eş zamanlı miyelosüpresif tedavi kesilmeli ve teriflunomid hızlandırılmış eliminasyon prosedürü düşünülmelidir.

Cilt reaksiyonları

Teriflunomid ile tedavide, bazen Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere ölümcül olan ciddi cilt reaksiyonları ve eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç reaksiyonu (DRESS) vakaları bildirilmiştir.

Şiddetli jeneralize majör cilt reaksiyonlarına (Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz-Lyell sendromu veya eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç reaksiyonu) ilişkin şüphe

uyandıran cilt ve/veya mukoza reaksiyonları (ülseratif stomatit) gözlenmesi durumunda, teriflunomid ve bağlantılı olabilecek tüm diğer tedaviler kesilmeli ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürü derhal başlatılmalıdır. Böyle durumlarda hastalar teriflunomide tekrar maruz bırakılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Teriflunomid kullanımı sırasında, sedef hastalığının yeni başlangıcı (püstüler sedef hastalığı dahil) ve önceden var olan sedef hastalığının kötüleşmesi rapor edilmiştir. Tedavinin kesilmesi ve hızlandırılmış bir eliminasyon prosedürünün başlatılması hastanın hastalığı ve tıbbi geçmişi dikkate alınarak düşünülebilir.

Periferik nöropati

Teriflunomid alan hastalarda periferik nöropati vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların çoğu teriflunomidin kesilmesinden sonra düzelmiştir. Ancak, nihai sonuç açısından geniş bir değişkenlik söz konusudur, bazı hastalarda nöropati iyileşirken bazı hastalarda semptomlar devam etmiştir. BAUDA alan bir hastada doğrulanmış periferik nöropatinin gelişmesi durumunda, BAUDA terapisinin kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürü yapılması düşünülmelidir.

Aşılama

İki klinik çalışma inaktif neoantijen (ilk aşılama) ya da rapel (tekrar maruziyet) aşılamanın teriflunomid tedavisi sırasında güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir. Canlılığı azaltılmış aşılamanın kullanımı enfeksiyon riski taşıyabilir ve bu nedenle bu kullanımdan kaçınılmalıdır.

İmmünoşüpresif veya immünomodülatör terapiler

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

MS tedavisi için kullanılan antineoplastik veya immünoşüpresif terapilerin birlikte uygulanması değerlendirilmemiştir. Teriflunomidin eş zamanlı olarak bir yıla kadar interferon beta veya glatiramer asetat ile uygulandığı güvenlilik çalışmaları herhangi bir özel güvenlilik endişesi ortaya çıkarmamıştır; ancak teriflunomid monoterapisi ile karşılaştırıldığında daha yüksek advers reaksiyon oranı gözlenmiştir. Multipl skleroz tedavisinde bu kombinasyonların uzun süreli güvenliliği saptanmamıştır.

BAUDA'ya veya BAUDA'dan geçiş

Teriflunomidin interferon beta veya glatiramer asetat ile eş zamanlı olarak uygulanmasına ilişkin klinik veriler temelinde, interferon beta veya glatiramer asetat sonrasında teriflunomide başlarken veya teriflunomid sonrasında interferon beta veya glatiramer asetata başlarken herhangi bir bekleme süresi gerekli değildir.

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

Fingolimodun yarılanma ömrüne dayanarak, fingolimodun kesilmesinden sonra dolaşımdan temizlenme için tedavisiz 6 haftalık bir süre ve lenfositlerin normal aralığa dönmesi için de 1 - 2 aylık bir süre gereklidir. Bu sürede BAUDA'ya başlanması fingolimoda eş zamanlı maruziyete neden olacaktır. Bu, immün sistem üzerinde ilave bir etkiye neden olabilir ve bu nedenle dikkat edilmelidir.

MS hastalarında, medyan $t_{1/2z}$ 14 mg'lık tekrarlayan dozlar sonrasında yaklaşık 19 gündür.

BAUDA tedavisinin durdurulmasına karar verilirse, 5 yarılanma ömrü aralığı sırasında (bazı hastalarda daha yüksek olmasına rağmen yaklaşık 3,5 ay) diğer terapilere başlanması BAUDA'ya eş zamanlı maruziyete neden olacaktır. Bu, immün sistem üzerinde ilave bir etkiye neden olabilir ve bu nedenle dikkat edilmelidir.

İyonize kalsiyum seviyelerinin tayininde etkileşim

Leflunomid ve/veya teriflunomid (leflunomidin aktif metaboliti) ile tedavi sırasında iyonize kalsiyum seviyesi ölçümleri, kullanılan iyonize kalsiyum analiz cihazının türüne bağlı olarak (örn. kan gazı analiz cihazı) hatalı bir şekilde düşük değerler gösterebilir. Bu sebeple, leflunomid veya teriflunomid tedavisi gören hastalarda gözlenen düşük iyonize kalsiyum seviyelerinin doğruluğu sorgulanmalıdır. Şüpheli ölçümlerin olması durumunda, total albumine göre ayarlanan serum kalsiyum konsantrasyonunun tespit edilmesi önerilmektedir.

Laktoz

BAUDA tabletler laktoz monohidrat 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 hidrolizdir ve oksidasyon minör bir yoldur. Güçlü 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 tekrarlayan 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 Wort gibi diğer bilinen güçlü CYP ve taşıyıcı indükleyicileri, teriflunomid tedavisi sırasında dikkatli 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 kazanımının kesilmesi ve/veya gastrointestinal diyalizi olduğu düşünülmektedir.

Teriflunomidin diğer maddeler üzerine farmakokinetik etkileşimleri

Teriflunomidin CYP2C8 substratı repaglinid üzerindeki etkisi

Teriflunomidin tekrarlayan dozları sonrasında ortalama repaglinid C_{maks} ve EAA değerlerinde 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, pioglitazon veya rosiglitazon gibi CYP2C8 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler, teriflunomid tedavisi sırasında dikkatli kullanılmalıdır.

Teriflunomidin oral kontraseptif üzerine etkisi: 0,03 mg etinilestradiol ve 0,15 mg levonorgestrel

Teriflunomidin tekrarlayan dozları sonrasında ortalama etinilestradiol C_{maks} ve EAA₀₋₂₄ değerlerinde (sırasıyla 1,58 ve 1,54 kat) ve levonorgestrel C_{maks} ve EAA₀₋₂₄ değerlerinde (sırasıyla 1,33 ve 1,41 kat) artış olmuştur. Teriflunomidin bu etkileşiminin, oral kontraseptiflerin etkililiğini advers olarak etkilemesi beklenmese de teriflunomid ile kullanılan

oral kontraseptif ilaçların türü ve dozu göz önünde bulundurulmalıdır.

Teriflunomidin CYP1A2 substratı üzerindeki etkisi: kafein

Teriflunomidin tekrarlayan 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), etkililiklerinde azalma olabileceğinden teriflunomid tedavisi sırasında dikkatli kullanılmalıdır.

Teriflunomidin varfarin üzerindeki etkisi

Teriflunomidin tekrarlı dozlarının S-varfarinin farmakokinetiği 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 normalleştirilmiş 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 tekrarlayan dozları sonrasında ortalama sefağlor C_{maks} ve EAA değerlerinde bir artış (sırasıyla 1,43 ve 1,54 kat) olmuştur; bu da teriflunomidin *in vivo* olarak OAT3'ün inhibitörü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle teriflunomidin sefağlor, benzilpenisilin, siprofloksasin, indometazin, ketoprofen, furosemid, simetidin, metotreksat, zidovudin gibi OAT3 substratları ile birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunması önerilmektedir.

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

Teriflunomidin tekrarlayan dozları sonrasında ortalama rosuvastatin C_{maks} ve EAA değerlerinde (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. Rosuvastatin için teriflunomid ile eş zamanlı uygulamada %50'lik bir doz azaltımı önerilmektedir. Diğer BCRP (örn., metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubisin, doksorubisin) ve özellikle HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olmak üzere OATP ailesi (örn. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampisin) substratları için, teriflunomidin eş zamanlı 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 düşünülmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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.

Teriflunomidin oral kontraseptif üzerine etkisi: 0,03 mg etinilestradiol ve 0,15 mg levonorgestrel

Teriflunomidin tekrarlayan dozları sonrasında ortalama etinilestradiol C_{maks} ve EAA_{0-24} değerlerinde (sırasıyla 1,58 ve 1,54 kat) ve levonorgestrel C_{maks} ve EAA_{0-24} değerlerinde (sırasıyla 1,33 ve 1,41 kat) artış olmuştur. Teriflunomidin bu etkileşiminin, oral kontraseptiflerin etkililiğini advers olarak etkilemesi beklenmese de teriflunomid ile kullanılan oral kontraseptif ilaçların türü ve dozu göz önünde bulundurulmalıdır.

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 adet gecikmesinde teriflunomidin kan düzeyinin hızlıca düşürülmesi mümkünse fetüsteki risk azalabilir.

Teriflunomid tedavisi alan ve gebe kalmak isteyen kadınlarda 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 geçiniz (bkz. Bölüm 7).

Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü

Teriflunomid tedavisinin bırakılmasından sonra:

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

Ancak, hızlandırılmış eliminasyon prosedüründen sonra en az 14 gün aralıkla yapılan 2 ayrı test ile doğrulaması ve 0,02 mg/l'lik plazma düzeyinin ilk ortaya çıkışı ile fertilizasyon arasında bir buçuk aylık bir bekleme süresi gereklidir.

Hem kolestimamin hem de aktif kömür tozu, östrojenlerin ve progesteronun emilimini etkileyebilir; öyle ki kolestimamin veya aktif kömür tozu 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 kullanım

Teriflunomid tedavisi ile erkek aracılı embriyo-fetüs toksisite riskinin düşük olduğu düşünülmektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Hayvanlarda yapılan çalışmalar teriflunomidin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Bu nedenle emziren kadınlar teriflunomid kullanmamalıdır.

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

BAUDA araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir ya da önemsiz bir etkiye sahiptir.

Leflunomid ile bildirilen baş dönmesi gibi advers reaksiyonların söz konusu olması durumunda, hastanın konsantre olma ve uygun tepki verme yetisi bozulabilir. Bu durumda hastalar araç ve makine kullanımından kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Teriflunomid ile tedavi edilen (7 mg ve 14 mg) hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar şunlardır:

baş ağrısı (%17,8, %15,7), ishal (%13,1, %13,6) artan ALT (%13, %15), bulantı (%8, %10,7) ve saç dökülmesi (%9,8, %13,5) dir. Genel olarak, baş ağrısı, ishal, mide bulantısı ve saç dökülmesi, hafif ila orta şiddetli olup , geçici ve nadiren tedavinin kesilmesine neden olmuştur.

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

Advers reaksiyonların tablolulu listesi

Teriflunomid, dört farklı plasebo-kontrollü çalışmada (7 mg ve 14 mg teriflunomid için sırasıyla 1.045 ve 1.002 hasta) ve bir aktif ilaç karşılaştırmalı çalışmada (teriflunomid tedavi gruplarının her birinde 110 hasta) yaklaşık 672 gün medyan süre boyunca günde bir kez teriflunomide maruz kalan toplam 2.267 (1,155 hasta teriflunomid 7 mg and 1,112 hasta teriflunomid 14 mg) tekrarlayan MS (Nükseden Multipl Skleroz, RMS) formu olan yetişkin hastada değerlendirilmiştir.

Teriflunomid ile bildirilen ve plaseboya göre teriflunomid 7 mg ya da 14 mg ile en az %1 daha yüksek oranda saptanan advers reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir. Sıklıklar aşağıdaki gibi 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.

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Grip, Üst solunum yolu enfeksiyonu, İdrar yolu enfeksiyonu, Bronşit, Sinüzit, Farenjit, Sistit, Viral gastroenterit, Oral herpes, Diş enfeksiyonu, Larenjit, Ayak mantarı	Sepsis dahil şiddetli enfeksiyonlar			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Nötropeni ^b Anemi	Hafif trombositopeni (trombosit <100G/l)			
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Hafif alerjik reaksiyonlar	Anafilaksi ve anjiyoödem dahil hipersensitivite reaksiyonları (erken ya da geç)			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Dislipidemi			
Psikiyatrik hastalıkları		Anksiyete				
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Parestezi, Siyatik, Karpal tünel sendromu	Hiperestezi, Nevralji, Periferik nöropati			
Kardiyak hastalıklar		Palpitasyonlar				
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon ^b				
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			İnterstisyel akciğer hastalığı			Pulmoner hipertansiyon
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare, Bulantı	Pankreatit Üst karında ağrı, Kusma, Diş ağrısı	Stomatit Kolit			

Hepatobiliyer hastalıklar	Alanin aminotransferaz (ALT) artışı ^b	Gamma glutamil transferaz (GGT) artışı ^b , Aspartat aminotransferaz artışı ^b		Akut hepatit		İlaçla indüklenen karaciğer hasarı (DILI)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi	Döküntü, Akne	Tırnak bozuklukları, Sedef hastalığı (püstüler dahil), Şiddetli deri reaksiyonları ^a			
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas-iskelet ağrısı, Miyalji, Artralji				
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Pollaküri				
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Menoraji				
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ağrı, Asteni ^a				
Laboratuvar bulguları		Kilo kaybı, Nötrofil sayısında azalma ^b , Akyuvar sayısında azalma ^b , Kanda kreatinin fosfokinaz artışı				
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar			Post-travmatik ağrı			

a : Lütfen advers reaksiyonların detaylı tanımını bölümüne bakınız.

b : Bakınız bölüm 4.4.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Alopesi

Alopesi; plasebo ile tedavi edilen hastalarda %5,1 ile karşılaştırıldığında 14 mg teriflunomid ile tedavi edilen hastaların %13,9'unda saç dokusu değişikliği ile birlikte ya da yalnızca saç incilmesi, saç yoğunluğunda azalma ve saç kaybı olarak bildirilmiştir. Çoğu vaka, saç derisi üzerinde dağınık veya yaygın olarak tanımlanmıştır (tam saç kaybı bildirilmemiştir) ve çoğunlukla ilk 6 ayda meydana gelmiş olup teriflunomid 14 mg ile tedavi edilen 139 hastanın 121'inde (%87,1) sorun çözülmüştür. Saç dökülmesi nedeniyle tedavinin kesilmesi, plasebo grubunda %0,1 iken 14 mg teriflunomid grubunda %1,3 olmuştur.

Hepatik etkiler

Plasebo kontrollü çalışmalarda aşağıdakiler saptanmıştır:

Başlangıç durumuna göre ALT artışı (laboratuvar verilerine dayanarak) - Plasebo kontrollü çalışmalarda güvenlilik popülasyonu		
	Plasebo (N=997)	Teriflunomid 14 mg (N=1002)
> 3 NÜL	66/994 (%6,6)	80/999 (%8,0)
> 5 NÜL	37/994 (%3,7)	31/999 (%3,1)
> 10 NÜL	16/994 (%1,6)	9/999 (%0,9)
> 20 NÜL	4/994 (%0,4)	3/999 (%0,3)
ALT >3 NÜL ve TBILI >2 NÜL	5/994 (%0,5)	3/999 (%0,3)

Hafif derecede transaminaz artışı ($ALT \leq 3 \times NÜL$) plasebo ile karşılaştırıldığında teriflunomidle tedavi edilen gruplarda daha sık görülmüştür. 3 kat ya da daha fazla NÜL artışı sıklığı, tedavi grupları arasında dengeli bulunmuştur. Transaminazdaki bu artışlar çoğunlukla tedavinin ilk 6 ayında meydana gelmiştir ve tedavinin kesilmesi ile geri dönüşlü olmuştur. İyileşme süresi ay ve yıl arasında değişmiştir.

Kan basıncı etkileri

Plasebo kontrollü çalışmalarda aşağıdakiler belirlenmiştir:

- Plasebo alan hastaların %15,5'ine karşılık 14 mg/gün teriflunomid alan hastaların %19,9'unda sistolik kan basıncı > 140 mm Hg bulunmuştur;
- Plasebo alan hastaların %2'sine karşılık 14 mg/gün teriflunomid alan hastaların %3,8'inde sistolik kan basıncı > 160 mm Hg bulunmuştur;
- Plasebo alan hastaların %13,6'sına karşılık 14 mg/gün teriflunomid alan hastaların %21,4'ünde diyastolik kan basıncı > 90 mm Hg bulunmuştur.

Enfeksiyonlar

Plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo (%2,2) ile karşılaştırıldığında teriflunomid 14 mg (%2,7) ile ciddi enfeksiyonlarda artış gözlenmemiştir. Her bir grubun %0,2'sinde ciddi fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkmıştır. Pazarlama sonrası deneyimde bazen ölümcül olmak üzere sepsis dahil şiddetli enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Hematolojik etkiler

Teriflunomid ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda beyaz kan hücresi (BKH) sayısını (başlangıç düzeyinden <%15, esas olarak nötrofil ve lenfosit azalması) etkileyen ve bazı hastalarda daha fazla olmak üzere ortalama bir düşüş gözlenmiştir. Başlangıca göre ortalama düşüş ilk 6 haftada meydana gelmiş, ardından tedavi sırasında düşük düzeylerde (başlangıca göre <%15) stabilize olmuştur. Kırmızı kan hücresi (KKH) (<%2) ve trombosit sayısı (<%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 bildirilmiştir. Pivotal, plasebo kontrollü çalışmalarda, sinir iletimi çalışmaları ile doğrulanan periferik nöropati insidansı, 14 mg teriflunomid alan hastalarda %1,9 iken (898 hastadan 17'sinde), plasebo alan hastalarda %0,4 (898 hastadan 4'ünde) olmuştur. Teriflunomid 14 mg alan ve periferik nöropati gelişen 5 hastada tedavi kesilmiştir. Bu hastalardan 4'ünde tedavinin kesilmesinden sonra iyileşme bildirilmiştir.

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

Klinik çalışma deneyiminde teriflunomid ile malignite riskinde artış görülmektedir. Özellikle lenfoproliferatif bozukluklar olmak üzere malignite riski, bağışıklık sistemini etkileyen bazı diğer ajanların kullanımıyla artmaktadır (sınıf etkisi).

Şiddetli cilt reaksiyonları

Pazarlama sonrası denetimde teriflunomid ile şiddetli cilt reaksiyonları olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Asteni

Plasebo kontrollü çalışmalarda, asteni sıklığı, plasebo, teriflunomid 7 mg ve teriflunomid 14 mg grubunda sırasıyla % 2,0, % 1,6 ve % 2,2 idi.

Sedef hastalığı

Plasebo kontrollü çalışmalarda, sedef hastalığı için sıklıklar plasebo, 7 mg teriflunomid ve 14 mg teriflunomid grubunda sırasıyla % 0,3, % 0,3 ve % 0,4.

Gastrointestinal bozukluklar

Pazarlama sonrası Teriflunomid ile yetişkinlerde, nekrotizan pankreatit ve pankreatik psödokist vakaları dahil olmak üzere nadiren pankreatit vakaları bildirilmiştir. Pankreas olayları, teriflunomid tedavisi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve bu da hastaneye yatışa neden olabilir ve/veya düzeltici tedavi gerektirebilir.

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 (TÜFAM)'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 tutarlı bulunmuştur.

Tedavi

Önemli 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 solunum zinciri ile fonksiyonel olarak bağlanan mitokondriyal enzim dihidroorotat dehidrogenazını (DHO-DH) selektif ve geri dönüşlü olarak inhibe eden immünomodülatör bir ajandır. İnhibisyon sonucu olarak teriflunomid *de novo* primidin sentezine bağlı olarak hızla bölünen hücrelerin çoğalmasını genelde azaltmaktadır. Teriflunomidin MS tedavisindeki terapötik etkisinin mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, T-lenfosit sayısının azalması aracılığıyla sağlanmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Bağışıklık sistemi

Kandaki bağışıklık hücresi sayısı üzerindeki etkisi: Plasebo kontrollü çalışmalarda günde bir kez teriflunomid 14 mg tedavisi $0,3 \times 10^9/l$ 'den az olmak üzere lenfosit sayımında düşüşe neden olmuştur, söz konusu düşüş tedavinin ilk 3 ayında meydana gelmiş ve düzeyler tedavi sonuna kadar korunmuştur.

QT aralığını uzatma potansiyeli

Sağlıklı deneklerde gerçekleştirilen plasebo kontrollü kapsamlı QT çalışmasında, ortalama kararlı durum konsantrasyonlarındaki teriflunomid, plasebo ile karşılaştırıldığında QTcF aralığını uzatma potansiyeli göstermemiştir: Teriflunomid ve plasebo arasındaki en büyük zaman eşleşmeli ortalama fark, 3,45 ms olup, %90 güvenlik aralığının üst sınırı 6,45 ms. bulunmuştur.

Renal tübüler fonksiyon üzerindeki etkisi

Plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında teriflunomid ile tedavi edilen hastalarda serum ürik asitte %20 - 30 oranında ortalama düşüş gözlenmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında teriflunomid grubunda serum fosfor düzeyinde ortalama düşüş yaklaşık %10 olmuştur. Bu etkilerin renal tübüler atılım artışı ile ilgili olduğu ve glomerüler fonksiyon değişikliğine bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

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

Tekrarlayan MS'li toplam 1088 hasta, TEMSO çalışmasında 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 çalışma öncesi yılda en az bir tekrarlamaya (relaps) veya çalışma öncesi 2 yılda en az 2 relaps yaşamıştır. Başlangıçta hastaların Genişletilmiş Özürülük Durumu Ölçeği (EDSS) puanı $\leq 5,5$ bulunmuştur.

Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 37,9'dur. Hastaların çoğunda relaps ve remisyonla seyreden 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 başlangıçta gadolinyum tutan lezyonlar vardı. Başlangıçta medyan EDSS puanı 2,50'di. 249 hasta (%22,9) başlangıçta $> 3,5$ 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.

TEMSO uzun süreli uzatmalı güvenlilik çalışmasından elde edilen uzun dönem takip sonuçları (genel ortalama tedavi süresi yaklaşık 5 yıl, maksimum tedavi süresi yaklaşık 8,5 yıl), yeni veya beklenmedik güvenlilik bulguları sunmamıştır.

Tekrarlayan MS'li toplam 1169 hasta, TOWER çalışmasında 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. Başlangıçta hastaların Genişletilmiş Özürülük Durumu Ölçeği (EDSS) puanı $\leq 5,5$ bulunmuştur.

Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 37,9'dur. Hastaların çoğunda relaps ve remisyonla seyreden 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'tür. Başlangıçta gadolinyum tutan lezyonlara ilişkin veri yoktur. Başlangıçta medyan EDSS puanı 2,50'di. 298 hasta (%25,5) başlangıçta $> 3,5$ 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, tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon)

	TEMSO çalışması		TOWER çalışması	
	Teriflunomid 14 mg	Plasebo	Teriflunomid 14 mg	Plasebo
N	358	363	370	388
Klinik Sonuçları				
Yıllık relaps oranı	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Risk farkı (%95 Güvenlik aralığı)</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 (%95 GA)	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
3 aylık Sürekli Özürülük İlerlemesi hafta 108	%20,2	%27,3	%15,8	%19,7
<i>Tehlike oranı (%95 GA)</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	

6 aylık Sürekli Özürlülük İlerlemesi hafta 108	%13,8	%18,7	%11,7	%11,9
<i>Tehlike oranı (%95 GA)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MR sonlanım noktaları			Ölçülmedi	
BOD'deki değişiklik hafta 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Plaseboyla ilgili değişiklik</i>	%67**			
108. haftada Gd tutan lezyonların ortalama sayısı	0,38	1,18		
<i>Plaseboyla ilgili değişiklik (%95 GA)</i>	-0,80; (-1,20; -0,39)****			
Tek aktif lezyonların sayısı /tarama	0,75	2,46		
<i>Plaseboyla ilgili değişiklik (%95 GA)</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:

TEMSO'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 kranial MR'da 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.

TOPIC çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olup, ilk klinik demiyelizan olay gelişen hastalarda (yaş ortalaması 32,1) günde tek doz 7 mg ve 14 mg teriflunomid tedavisini 108 haftaya dek değerlendirmiştir. Primer sonlanım noktası ikinci klinik atağa (relaps) kadar geçen süredir. Toplam 618 hasta 7 mg (n=205) ya da 14 mg (n=216) teriflunomid ya da plasebo (n=197) tedavisine randomize edilmiştir. 2 yılda ikinci klinik atak riski plasebo grubunda %35,9 ve teriflunomid 14 mg tedavi grubunda %24,0 bulunmuştur (risk oranı: 0,57, %95 güvenlik aralığı 0,38 - 0,87, p=0,0087). TOPIC çalışması sonuçları relaps ve remisyonla seyreden MS hastalarında (ilk klinik demiyelizan olay ve zaman içinde yerleşimi genişleyen MR lezyonları olan erken relaps ve remisyonla seyreden MS dahil) teriflunomid etkililiğini doğrulamıştır.

Teriflunomidin etkililiği, en az 48 haftalık tedavi süresinde (en fazla 114 hafta) 324 randomize hasta ile yapılan bir çalışmada (TENERE), subkutan 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 sonlanım noktasıdır. Teriflunomid 14 mg grubunda tedaviyi kalıcı olarak bırakan hasta sayısı 111 kişi arasından 22 kişi (%19,8) olup, nedenleri advers olaylar (%10,8), etkisizlik (%3,6), diğer nedenler (%4,5) ve takip kaybıdır (%0,9). İnterferon beta-1a grubunda tedaviyi kalıcı olarak bırakan hasta sayısı 104 kişi arasından 30 kişi (%28,8) olup, nedenleri advers olaylar (%21,2), etkisizlik (%1,9), diğer nedenler (%4,8) ve protokole uyumsuzluktur (%1). Teriflunomid 14 mg/gün, primer sonlanım noktasında interferon beta-1a'dan daha üstün bulunmamıştır: 96 haftada Kaplan-

Meier metodu ile hesaplanan tedavi başarısızlığı oranı %41,1'e karşı %44,4'tür (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 teriflunomid 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 grubunda teriflunomid 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 (yaklaşık %100) ile teriflunomidin tekrarlayan oral uygulamasını takiben doz sonrası 1 ila 4 saattir.

Gıdaların teriflunomid farmakokinetiği üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi yoktur.

Sağlıklı gönüllü ve MS hastalarından elde edilen veriler kullanılarak yapılan popülasyon farmakokinetik (PopPK) analizinden elde edilen öngörülen ortalama farmakokinetik parametrelerde kararlı durum konsantrasyonuna yavaş ulaşılmıştır (diğer bir deyişle %95 kararlı durum konsantrasyonlarına yaklaşık 100 günde (3,5 ay) ulaşılır) ve hesaplanan EAA birikim oranı yaklaşık 34 kattır.

Dağılım:

Teriflunomid muhtemelen albumin olmak üzere plazma proteinine yüksek oranda 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 minör yoldur. Sekonder yollar oksidasyonu, N-asetilasyonu ve sülfat konjugasyonunu içerir.

Eliminasyon:

Teriflunomid, ağırlıklı olarak safra yoluyla değişmemiş tıbbi ürün olarak ve çoğu doğrudan sekresyon ile mide bağırsak kanalından atılmaktadır. Teriflunomid, doğrudan sekresyona katılan BCRP efflüks 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 yapılan teriflunomid farmakokinetik parametreleri öngörüsüne göre 14 mg'lık tekrarlayan doz sonrasında medyan $t_{1/2z}$ yaklaşık 19 gündür. Tek IV uygulaması sonrasında, teriflunomidin toplam vücut klerensi 30,5 ml/sa'dir.

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 gerekmedikçe, 11 günün ardışık olmasına gerek yoktur).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Sistemik maruziyet, teriflunomidin 7 - 14 mg doz aralığında oral uygulama ardından dozla orantılı bir şekilde artmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikleri

Cinsiyet, Yaşlılar, Pediatrik hastalar

PopPK analizine dayanarak sağlıklı denekler ve MS hastalarında çeşitli intrinsik değişkenlik kaynakları belirlenmiştir: 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, şiddetli karaciğer yetmezliğine sahip hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3).

Böbrek yetmezliği

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi

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

Genotoksik ve kanserojen potansiyel

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. Minör metabolit TFMA (4-triflorometilanilin) *in vivo* olarak değil *in vitro* olarak mutajenisite ve klastojenisiteye neden olmuştur.

Sıçan ve farelerde karsinojenisite kanıtı gözlenmemiştir.

Üreme toksisitesi

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 toksisitesinin düşük olduğu 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 (inek sütü kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz (Tip 102)

Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Hidroksipropil selüloz

Mısır nişastası

Kolloidal silikon dioksit (susuz)

Magnezyum stearat

Opadry II 32K505026 Blue [Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı), HPMC 2910/Hipromelloz (E464), titanyum dioksit (E171), triasetin, FD&C Blue #2/indigo karmin alüminyum lak (E132)]

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film kaplı tablet içeren alüminyum folyo-alüminyum folyo blister ambalajda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad.
No: 4 34467
Maslak / Sarıyer / İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2023/503

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.12.2023
Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ