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

AVONOMİDE 14 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 14 mg teriflunomid içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her bir film kaplı tablet 72,25 mg laktoz monohidrat (inek sütü veya buzağı peynir mayası kaynaklı), 7,5 mg sodyum nişasta glikolat (Tip A) ve 4,10 mg sodyum stearil fumarat içerir.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Mavi renkli, bir yüzünde "TV" ve diğer yüzünde "Y12" basılı, yuvarlak film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

AVONOMİDE, relaps ve remisyonla seyreden multipl sklerozu (MS) olan yetişkin ve 10 yaş ve üzeri –Vücut ağırlığı >40 kg olan pediyatrik 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 tedavisinde deneyimli olan bir doktor tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir.

Pozoloji:

Yetişkinler

Yetişkinlerde önerilen teriflunomid dozu günde bir kez 14 mg'dır.

Pediyatrik popülasyon (10 yaş ve üzeri)

Pediyatrik hastalarda (10 yaş ve üzeri), önerilen doz vücut ağırlığına bağlıdır:
Vücut ağırlığı >40 kg olan pediyatrik hastalar: günde bir kez 14 mg.

40 kg'ın üzerinde stabil vücut ağırlığına ulaşan pediyatrik hastalarda günde bir kez 14 mg verilmelidir.

Uygulama şekli:
Film kaplı tabletler oral kullanım içindir. Tabletler su ile bütün halinde yutulmalıdır.
AVONOMİDE yemekten önce veya sonra alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif, orta veya diyalize girmeyen şiddetli böbrek yetmezliğine sahip 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 yaşından daha küçük)
Teriflunomidin güvenlilik ve etkililiği 10 yaşından küçük çocuklarda belirlenmemiştir.Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon
Güvenlilik ve etkililiğe ilişkin yetersiz veri nedeniyle AVONOMİDE, 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
  - AVONOMİDE, öncesinde karaciğer bozukluğu olan hastalara diğer potansiyel hepatotoksik ilaçlarla birlikte verildiğinde veya açıklanamayan bulantı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, anoreksiye veya sarılık ve/veya koyu renkli idrar gibi belirti ve semptonlar ortaya 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.
  - Normalin üst limitin (NÜL) 2 ve 3 katı olan ALT (SGPT) artışları için, haftalık izleme gerçekleştirilmelidir.
- Tedavi sırasındaki klinik belirti ve semptomlara (örn., enfeksiyon) dayanarak tam kan hücre sayımı yapılmalıdır.

Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü

Teriflunomid, plazmadan yavaş bir şekilde 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 başlandıktan 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.

Tedavinin kesilmesi durumunda, transaminaz seviyeleri normale dönene kadar karaciğer testleri yapılmalıdır.

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 öncesince 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). Oral herpes ve herpes zoster de dâhil olmak üzere herpes virüsü enfeksiyonu vakaları teriflunomid ile bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8), bunların bazıları herpetik meningoensefalit ve herpes yayılması dâhil olmak üzere ciddidir. Tedavi sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilirler. AVONOMİDE'in immunomodülatör etkisine bağlı olarak, hastada ciddi bir enfeksiyonun gelişmesi durumunda, AVONOMİDE tedavisinin askıya alınması düşünülmeli ve terapiye yeniden başlamadan önce fayda ve riskler değerlendirilmelidir. Uzun yarılanma ömrü nedeniyle, kolestiramin veya kömür ile hızlandırılmış eliminasyon düşünülmelidir.

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

Klinik çalışmalarda sistematik olarak tüberküloz taraması gerçekleştirilmediğinden latent tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda AVONOMİDE'in güvenliliği bilinmemektedir. Tüberküloz taraması test sonucu pozitif olan hastalar tedaviden önce standart tıbbi uygulama ile tedavi edilir.

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

İAH, tedavi sırasında herhangi bir zamanda akut olarak değişken klinik görünümler ile 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 düşünülmelidir.

Hematolojik etkiler
Beyaz kan hücre sayısında başlangıca göre ortalama %15'ten az bir düşme gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Önlem olarak, tedaviye 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 tedavi 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, AVONOMİDE ve herhangi bir eş zamanlı miyelosüpresif tedavi kesilmeli ve teriflunomid hızlandırılmış eliminasyon prosedürü düşünülmelidir.

Cilt reaksiyonları
AVONOMİDE 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, yeni psöriazis (püstüler psöriazis dahil) ve önceden mevcut psöriazisin kötüleştiği bildirilmiştir. Tedavinin geri çekilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün başlatılması hastanın hastalığı ve tıbbi öyküsü göz önünde bulundurularak düşünülebilir.

AVONOMİDE ile tedavi sırasında cilt ülserleri ve yara iyileşmesinde bozulma bildirilmiştir. AVONOMİDE ile ilişkili cilt ülserinden şüphelenilmesi, uygun tedaviye rağmen cilt ülserlerinin devam etmesi veya ameliyat sonrası yara iyileşmesinde bozulma riskinin yüksek olması durumlarında AVONOMİDE'in kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün uygulanması düşünülmelidir. Tedaviye yeniden başlama kararı, yeterli yara iyileşmesinin klinik değerlendirmesine dayandırılmalıdır.

Periferik nöropati
AVONOMİDE alan hastalarda periferik nöropati vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Hastaların çoğu AVONOMİDE'in kesilmesinden sonra düzelmiştir. Ancak, nihai sonuç açısından geniş bir değişkenlik söz konusudur, bazı hastalarda nöropati iyileşirken bazı hastalarda semptomlar devam etmiştir. AVONOMİDE alan bir hastada doğrulanmış periferik nöropatinin gelişmesi durumunda, AVONOMİDE terapisinin kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürü yapılması düşünülmelidir.

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

İmmünosüpresif veya immünomodülatör terapiler
Leflunomid, teriflunomidin ana bileşiği olduğundan, teriflunomidin leflunomid ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
MS tedavisi için kullanılan antineoplastik veya immunosüpresif 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.

AVONOMİDE'e veya AVONOMİDE'ten 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.

AVONOMİDE'e 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 AVONOMİDE'e 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 AVONOMİDE'e 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. AVONOMİDE tedavisinin durdurulmasına karar verilirse, 5 yarılanma ömrü aralığı sırasında (bazı hastalarda daha yüksek olmasına rağmen yaklaşık 3,5 ay) diğer terapilere başlanması AVONOMİDE'e 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 albümine göre ayarlanan serum kalsiyum konsantrasyonunun tespit edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik popülasyon
Pankreatit
Pediyatrik klinik çalışmada, teriflunomid alan hastalarda bazıları akut olan pankreatit vakaları gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Klinik semptomlar karın ağrısı, mide bulantısı ve/veya kusma içermektedir. Bu hastalarda serum amilaz ve lipaz artmıştır. Başlangıç süresi birkaç aydan üç yıla kadar değişmektedir. Hastalar karakteristik pankreatit semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Pankreatitten şüphelenildiğinde pankreatik enzimler ve ilgili laboratuvar parametreleri alınmalıdır. Pankreatit doğrulanırsa, teriflunomid kesilmeli ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürü başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Laktoz
Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum
Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

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 rifampisinin 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 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.

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 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 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 sefaklor 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 sefaklor, 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. Kız çocukları ve/veya kız çocukların ebeveynleri/bakıcıları, AVONOMİDE tedavisi altındaki kız çocuğu adet gördüğünde tedavi eden hekime başvurmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan yeni hastalara kontrasepsiyon ve fetüs için potansiyel risk hakkında danışmanlık verilmelidir. Bir jinekoloğa sevk düşünülmelidir.

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 hastayı oluşabilecek riskler konusunda bilgilendirmelidir. 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 kolestiramin 8 g uygulanır veya 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 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 kolestiramin hem de aktif kömür tozu, östrojenlerin ve progestojenlerin emilimini etkileyebilir; öyle ki kolestiramin 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 süte geçtiğini göstermiştir. Teriflunomid emzirme döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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
AVONOMİDE 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: Baş ağrısı (%17,8, %15,7), diyare (%13,1, %13,6), ALT artışı (%13, %15), bulantı (%8, %10,7) ve alopesi (%9,8, %13,5). Genel olarak, baş ağrısı, ishal, mide bulantısı ve saç dökülmesi, hafif ila orta şiddetli olup, geçici ve nadiren tedavinin kesilmesine neden oldu.

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

Advers reaksiyonların tablolu 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.

Yetişkin hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda teriflunomid ile bildirilen ve yetişkin hastalardaki klinik çalışmalardan 7 mg ya da 14 mg teriflunomid ile bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda gösterilmiştir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila<1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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, Herpes virüsü enfeksiyonu[b], Diş enfeksiyonu, Larenjit, Ayak mantarı	Sepsis dahil şiddetli enfeksiyonlar[a]			

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				
Sistem organ sınıfı	**Çok yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**	**Bilinmiyor**
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[b,c], Üst karında ağrı, Kusma, Diş ağrısı	Stomatit, kolit			
Hepatobiliyer hastalıklar	Alanin aminotransf	Gamma glutamil		Akut hepatit		İlaçla indüklenen

	e raz (ALT) artışı[b]	transferaz (GGT) artışı[b], Aspartat aminotransferaz artışı[b]				karaciğer hasarı (DILI)
Deri ve deri alt doku hastalıkları	Alopesi	Döküntü, Akne	Tırnak bozuklukları, psöriazis (püstüler dahil)[a,b], Şiddetli deri reaksiyonları[a]			
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kas-iskelet ağrısı, Miyalji, Artralji				
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Pollaküri				
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Menoraji				
Sistem organ sınıfı	**Çok yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**	**Bilinmiyor**
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Ağrı, Asteni[a]				
Laboratuvar bulguları		Kilo kaybı, nötrofil sayısında azalma[b], Beyaz kan hücresi sayısında azalma[b], Kanda kreatinin fosfokinaz artışı				
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar			Post-travmatik ağrı			

[a] : Lütfen ayrıntılı açıklama bölümüne bakınız.

[b]: Bkz. Bölüm 4.4.
[c] Pediyatride yapılan kontrollü bir klinik çalışmaya dayalı olarak çocuklarda sıklık "yaygındır"; yetişkinlerde sıklık "yaygın olmayan"

Seçilen advers reaksiyonların tanım

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 incelmesi, 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

Yetişkin hastalarda 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=1.002)**
> 3 NÜL	66/994 (%6,6)	80/999 (%8)
> 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'nin 3 kat NÜL'nin altında veya eşit olması plasebo ile karşılaştırıldığında teriflunomid ile 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

Yetişkin hastalarda yapılan 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

Yetişkin hastalarda yapılan 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
AVONOMİDE 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'den daha az) stabilize olmuştur. Kırmızı kan hücresi (KKH) (<%2) ve trombosit sayısı (<%10) üzerindeki etkisi daha az belirgindir.

Periferik nöropati
Yetişkinlerde yapılan 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 görülmemektedir. 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
Yetişkinlerde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, asteni sıklığı, plasebo, teriflunomid 7 mg ve teriflunomid 14 mg grubunda sırasıyla % 2,0, % 1,6 ve % 2,2 idi.

Psöriazis
Plasebo kontrollü çalışmalarda, psöriazis sıklığı plasebo, teriflunomid 7 mg ve teriflunomid 14 mg grubunda sırasıyla % 0,3, % 0,3 ve % 0,4'dir.

Gastrointestinal hastalıklar
Nekrotizan pankreatit ve pankreatik psödokist vakaları dahil, yetişkinlerde teriflunomid ile pazarlama sonrası deneyimde nadiren pankreatit bildirilmiştir. Pankreatik olayları, teriflunomid tedavisi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve bu da hastaneye yatışı ve/veya gerekli düzeltici tedaviyi gerektirebilir.

Pediyatrik popülasyon
Günlük teriflunomid alan pediyatrik hastalarda (10-17 yaş arası) gözlenen güvenlilik profili, genel olarak yetişkin hastalar ile benzerdir. Bununla birlikte, pediyatrik çalışmada (166 hasta: 109 hasta teriflunomid grubunda ve 57 plasebo grubunda), çift kör fazda plasebo grubunda hiç

pankreatit vakası bulunmazken, teriflunomid ile tedavi edilen hastaların %1,8'inde (2/109) pankreatit vakaları bildirilmiştir. Bu olaylardan biri hastaneye yatış ve gerekli düzeltici tedavi gerektirmiştir. Çalışmanın açık-etiketli aşamada teriflunomid ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda, 2 ek pankreatit vakası (biri ciddi bir olay, diğeri hafif şiddette ciddi olmayan bir olay) ve bir ciddi akut pankreatit vakası (psödo-papillomlu) bildirilmiştir. Bu 3 hastanın ikisinde pankreatit hastaneye yatışa neden olmuştur. Karın ağrısı, bulantı ve/veya kusmayı içeren klinik semptomlar ve serum amilaz ve lipaz bu hastalarda yükselmiştir. Tedavinin kesilmesinden ve hızlı eliminasyon prosedürü (Bkz. Bölüm 4.4) ve düzeltici tedaviden sonra tüm hastalar iyileşmiştir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar yetişkin popülasyona göre pediyatrik popülasyonda daha sık rapor edilmiştir:
- Alopesi, teriflunomid ile tedavi edilen hastaların %22'sinde, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise %12,3'ünde bildirilmiştir.
- Enfeksiyonlar, teriflunomid ile tedavi edilen hastaların %66,1'inde, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise %45,6'sında rapor edilmiştir. Bunlar arasında nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonları teriflunomid ile daha sık bildirilmiştir.
- Kreatinin fosfokinaz (CPK) artışı, teriflunomid ile tedavi edilen hastaların %5,5'inde, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise %0'ında rapor edilmiştir. Vakaların çoğu belgelenmiş fiziksel egzersizle ilişkilendirilmiştir.
- Parestezi, teriflunomid ile tedavi edilen hastaların %11'inde, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise %1,8'inde bildirilmiştir.
- Karın ağrısı, teriflunomid ile tedavi edilen hastaların %11'inde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %1,8'inde rapor edilmiştir.

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 güvenlilik 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: İmmünosüpresanlar, Selektif immunosüpresanlar
ATC Kodu: L04AK02

Etki mekanizması

Teriflunomid, fonksiyonel olarak solunum zincirine bağlanan mitokondriyal enzim dihidroorotat dehidrogenazını (DHO-DH) selektif ve geri dönüşümlü olarak inhibe eden antienflamatuvar özelliklere sahip bir immünomodülatör 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, 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 x 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 güvenlilik

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 1.088 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 (2.001) dayanarak) konmuş, tüm hastalar ilerleme ile veya ilerleme olmaksızın tekrarlayan klinik seyir göstermiş ve çalışma öncesi yılda en az bir tekrarlama (relaps) veya çalışma öncesi 2 yılda en az 2 relaps yaşamıştır.

Başlangıçta hastaların Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) puanı ≤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 2,5'idi. 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 1.169 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 (2.005) 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 Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) puanı ≤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 2,5'idi. 298 hasta (%25,5) başlangıçta > 3,5 EDSS puanı almıştır. İlk semptomdan itibaren hastalığın ortalama süresi 8 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 Sonlanımlar				
Yıllık relaps oranı	0,37	0,54	0,32	0,5
Risk farkı (%95 Güvenlik aralığı)	-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, (0,5, 0,79)****	
3 aylık Sürekli Özürlülük İlerlemesi hafta 108	%20,2	%27,3	%15,8	%19,7
Tehlike oranı (%95 GA)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1)*	

6 aylık Sürekli Özürlülük İlerlemesi hafta 108	%13,8	%18,7	%11,7	%11,9
Tehlike oranı (%95 GA)	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		
Plaseboyla ilgili değişiklik	%67**			
108. haftada Gd tutan lezyonların ortalama sayısı	0,38	1,18		
Plaseboyla ilgili değişiklik (%95 GA)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Tek aktif lezyonların sayısı /tarama	0,75	2,46		
Plaseboyla ilgili değişiklik (%95 GA)	%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 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

Çocuklar ve adölesanlar (10 ile 17 yaş)

EFC11759/TERIKIDS çalışması, açık etiketli bir uzatma çalışmasını takiben 96 haftaya kadar günde bir kez teriflunomid dozlarını değerlendiren (yetişkinlerde 14 mg doza eşdeğer bir maruziyete ulaşacak şekilde ayarlanmış) tekrarlayan-düzelen MS'li 10-17 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan uluslararası çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Tüm hastalar, çalışmadan önceki 1 yıl içinde en az 1 nüks veya 2 yıl içinde en az 2 nüks yaşamıştır. Nörolojik değerlendirmeler, tarama sırasında ve tamamlanana kadar her 24 haftada bir ve şüpheli nüks için planlanmamış vizitler yapılmıştır. Ardışık 2 taramada en az 5 yeni veya genişleyen T2 lezyonunun klinik nüksü veya yüksek manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktivitesi olan hastalar, aktif tedaviyi sağlamak için 96 haftadan önce açık etiketli çalışmaya geçirilmiştir. Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan sonra ilk klinik nüksetme zamanıdır. İlk doğrulanmış klinik nüksetme veya yüksek MRG aktivitesine kadar geçen süre, hangisi önce gelirse, duyarlılık analizi olarak önceden tanımlanmıştır, çünkü bu durum açık etiket dönemine geçiş için uygun olan hem klinik hem de MRG koşullarını içerir.

Toplam 166 hasta, teriflunomid (n=109) veya plasebo (n=57) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Başlangıçta çalışılan hastalar ≤5,5 EDSS puanına sahiptir; ortalama yaş 14,6'dır; ortalama ağırlık 58,1'dir; tanıdan itibaren ortalama hastalık süresi 1,4 yıldır ve MRG taraması başına ortalama T1 Gd artırıcı lezyonlar başlangıçta 3,9 lezyondur. Tüm hastalar başlangıçta 1,5 ortalama EDSS skoru ile tekrarlayan düzelen MS'e sahiptir. Ortalama tedavi süresi plasebo ile 362 gün ve teriflunomide ile 488'dir. Yüksek MRG aktivitesi nedeniyle çift kör dönemden açık etiketli tedaviye geçiş, beklenenden daha sık ve plasebo grubunda teriflunomid grubuna göre daha sık ve daha erken olmuştur (plaseboda %26, teriflunomidde %13).

Teriflunomid, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadan klinik nüks riskini plaseboya göre %34 oranında azaltmıştır (p = 0,29) (Tablo 2). Önceden tanımlanmış duyarlılık analizinde, teriflunomid, birleşik klinik relaps veya yüksek MRG aktivitesi riskinde plaseboya göre %43 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır (p = 0,04) (Tablo 2).

Teriflunomid, tarama başına yeni ve büyüyen T2 lezyonlarının sayısını %55 oranında (p=0,0006) (başlangıç T2 sayıları için de ayarlanan post-hoc analiz: %34, p=0,0446) ve tarama başına gadolinyum geliştirici T1 lezyonları %75 oranında önemli ölçüde azaltmıştır (p <0,0001) (Tablo 2).

Tablo 2: EFC11759/TERIKIDS'in klinik ve MRG sonuçları

EFC11759 ITT popülasyonu	Teriflunomid (N=109)	Teriflunomid (N=57)
Klinik sonlanım noktaları		
İlk doğrulanmış klinik nüksetme zamanı, 96 haftada doğrulanmış nüksetme olasılığı (%95 GA) *48 haftada doğrulanmış nüksetme olasılığı (%95 GA)*	0,39 (0,29, 0,48) *0,3 (0,21, 0,39)*	0,53 (0,36, 0,68) *0,39 (0,3, 0,52)*
Tehlike oranı (%95 GA)	0,66 (0,39, 1,11)^	
İlk doğrulanmış klinik nüksetme veya yüksek MRG aktivitesine kadar geçen süre, 96 haftada doğrulanmış nüks veya yüksek MRG aktivitesinin olasılığı (%95 GA) *48 haftada doğrulanmış nüks veya yüksek MRG aktivitesinin olasılığı (%95 GA)*	0,51 (0,41, 0,6) *0,38 (0,29, 0,47)*	0,72 (0,58, 0,82) *0,56 (0,42, 0,68)*
Anahtar MRG sonlanım noktaları		
Yeni veya genişlemiş T2 lezyonunun düzeltilmiş sayısı, Tahmin (%95 GA) *Tahmin (%95 GA), ayrıca başlangıç T2 sayılarına göre ayarlanan post-hoc analiz*	4,74 (2,12, 10,57) *3,57 (1,97, 6,46)*	10,52 (4,71, 23,5) *5,37 (2,84, 10,16)*
Göreceli risk (%95 GA) *Göreceli risk (%95 GA), ayrıca başlangıç T2 sayılarına göre ayarlanan post-hoc analiz*	0,45 (0,29, 0,71)** *0,67 (0,45, 0,99)**	
Düzeltilmiş T1 Gd arttırıcı lezyon sayısı, Tahmin (%95 GA)	1,9 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,7)
Göreceli risk (%95 GA)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0,05 plaseboya kıyasla *p<0,05, **p<0,001, *** p<0,0001 Olasılık Kaplan-Meier tahmincisine dayanmaktadır ve çalışma tedavisinin sonu (EOT) 96 haftadır.		

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).

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 plazma proteinine (genellikle albumin) yüksek oranda bağlanır (>%99) ve temel olarak plazmada dağılır. Dağılım hacmi tek intravenöz (IV) uygulama sonrasında 11 L'dir. Ancak, sıçanlarda kapsamlı organ dağılımı gözlendiğinden 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. Yirmi bir 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 intravenöz 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 süreçlerini 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. Üç 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 ve Yaşlılar
PopPK analizine dayanarak sağlıklı denekler ve MS hastalarında çeşitli intrinsik değişkenlik kaynakları belirlenmiştir: yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet, ırk ve albümin ile bilirubin düzeyleri. Ancak etkileri sınırlı kalmıştır (≤%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.

Pediyatrik popülasyon
Günde bir kez 14 mg ile tedavi edilen >40 kg vücut ağırlığına sahip pediyatrik hastalarda, kararlı durum maruziyetleri aynı doz rejimi ile tedavi edilen yetişkin hastalarda gözlenen aralıkta olmuştur.
Vücut ağırlığı ≤40 kg olan pediyatrik hastalarda günde bir kez 7 mg ile tedavi (sınırlı klinik verilere ve simülasyonlara dayalı olarak), günde bir kez 14 mg ile tedavi edilen yetişkin hastalarda gözlenen aralıkta kararlı durum maruziyetlerine yol açmıştır.

Gözlenen kararlı durum sabit konsantrasyonları, yetişkin MS hastalarında gözlendiği gibi, bireyler arasında oldukça değişkendir.

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 patansiyel
Teriflunomid *in vitro* olarak mutajenik veya *in vivo* olarak klastojenik değildir. *İn 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 fertilite etkilenmemiştir. Tedavi edilmemiş dişi sıçanlarla çiftleşmeden önce teriflunomid uygulanan erkek sıçanların yavrularında eksternal sakatlıklar görülmemiştir. Teriflunomid, insanda kullanılan 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.

Jüvenil toksisitesi
Sütten kesmeden cinsel olgunluğa kadar 7 hafta boyunca oral teriflunomid alan jüvenil sıçanlarda, büyüme, fiziksel veya nörolojik gelişim, öğrenme ve hafıza, lokomotor aktivite, cinsel gelişim veya doğurganlık üzerinde hiçbir olumsuz etki görülmemiştir. Yan etkiler arasında anemi, lenfoid tepkisinde azalma, doza bağlı olarak azalmış T hücresine bağlı antikor tepkisi ve büyük ölçüde azalmış IgM ve IgG konsantrasyonları vardır ve bunlar genellikle yetişkin sıçanlarda tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında gözlemlerle çakışmıştır. Ancak yavru sıçanlarda gözlenen B hücrelerindeki artış, yetişkin sıçanlarda gözlenmemiştir. Bu farkın önemi bilinmemektedir, ancak diğer bulguların çoğunda olduğu gibi tam tersine çevrilebilirlik gösterilmiştir. Hayvanların teriflunomide yüksek duyarlılığı nedeniyle, yavru sıçanlar, önerilen maksimum insan dozunda (MRHD) çocuklara ve ergenlere göre daha düşük seviyelere maruz bırakılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü veya buzağı peynir mayası kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz
Nişasta
Sodyum nişasta glikolat (Tip A)
Hidroksipropil selüloz
Kolloidal silikon dioksit
Sodyum stearil fumarat
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Talk
Makrogol 8000
İndigo karmin alüminyum lak

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Blisterlere (28 film kaplı tablet) konulan ve 28 film kaplı tablet içeren kartonlar halinde paketlenen alüminyum-alüminyum blisterler.

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

Teva İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2020/192

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.08.2020
Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--