

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 1 van 24

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 14 mg teriflunomide.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 70,3 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Licht-blauwe tot blauwe, rondvormige filmomhulde tabletten van ongeveer 7,2 mm met inscriptie “N” aan een zijde en met “14” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Teriflunomide Aurobindo is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). Zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de patiëntengroep waarvoor de werkzaamheid is vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van multiple sclerose.

Dosering

Volwassenen

Bij volwassenen is de aanbevolen dosis teriflunomide 14 mg eenmaal per dag.

Pediatrische patiënten (10 jaar en ouder)

Bij pediatrische patiënten (10 jaar en ouder) is de aanbevolen dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht:

- Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg: 14 mg eenmaal daags.
- Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg: 7 mg eenmaal daags.

Teriflunomide Aurobindo 14 mg filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg.

Teriflunomide Aurobindo is niet beschikbaar in 7 mg sterkte. Andere teriflunomide-bevattende medicijnen zijn beschikbaar in de markt in een lagere sterkte (als 7 mg filmomhulde tabletten).

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 2 van 24

Pediatrische patiënten die een stabiel lichaamsgewicht van meer dan 40 kg bereiken, dienen over te stappen naar 14 mg eenmaal daags.

De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Teriflunomide Aurobindo bij patiënten van 65 jaar en ouder, omdat onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en werkzaamheid.

Nierfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis die geen dialyse ondergaan.

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die wel dialyse ondergaan, zijn niet geëvalueerd. Om die reden is teriflunomide gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis. Teriflunomide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten (jonger dan 10 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van teriflunomide bij kinderen jonger dan 10 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel met wat water te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

Zwangere vrouwen, of vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met teriflunomide, en daarna zo lang de plasmaconcentraties hoger zijn dan 0,02 mg/l (zie rubriek 4.6).

Zwangerschap moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Patiënten met een ernstige vorm van immunodeficiëntie, zoals verworven immuundeficiëntiesyndroom (AIDS).

Patiënten met een significant verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie.

Patiënten met een ernstige actieve infectie totdat deze is verdwenen (zie rubriek 4.4).

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	 AUROBINDO
RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 3 van 24

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan, omdat er onvoldoende klinische ervaring beschikbaar is in deze patiëntengroep.

Patiënten met ernstige hypoproteïnemie, bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle

Voorafgaand aan de behandeling

Alvorens met de behandeling met teriflunomide te beginnen, moet het volgende worden beoordeeld:

- Bloeddruk
- Alanineaminotransferase/serum glutamine pyruvine transaminase (ALAT/SGPT)
- Volledig bloedbeeld inclusief gedifferentieerde leukocyten- en trombocytentelling.

Tijdens de behandeling

Tijdens de behandeling met teriflunomide moet het volgende regelmatig worden gecontroleerd:

Bloeddruk

- Controleer regelmatig

Alanineaminotransferase/serum glutamine pyruvine transaminase (ALAT/SGPT)

- Leverenzymen moeten minstens om de vier weken beoordeeld worden gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en regelmatig daarna.
- Overweeg extra controle wanneer teriflunomide aan patiënten met pre-existente leveraandoeningen gegeven wordt, samen met andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen of zoals aangewezen bij klinische klachten en symptomen zoals onverklaarde nausea, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia of geelzucht en/of donkere urine. Leverenzymen moeten om de twee weken beoordeeld worden tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, en daarna ten minste elke 8 weken gedurende minstens 2 jaar na de start van de behandeling.
- Bij stijgingen van ALAT (SGPT) tussen 2 en 3 maal de bovenste limiet van de normale waarde, moet de controle wekelijks uitgevoerd worden.

Volledig bloedbeeld moet worden uitgevoerd op basis van klinische klachten en symptomen (zoals infecties) tijdens de behandeling.

Versnelde eliminatieprocedure

Teriflunomide wordt langzaam uit het plasma geëlimineerd. Zonder een versnelde eliminatieprocedure duurt het gemiddeld 8 maanden voordat de plasmaconcentraties van teriflunomide lager worden dan 0,02 mg/l, hoewel dit als gevolg van individuele variatie in klaring van stoffen tot maximaal 2 jaar kan duren. Een versnelde eliminatieprocedure kan worden gebruikt op elk gewenst moment na stopzetting van het gebruik van teriflunomide (zie rubrieken 4.6 en 5.2 voor meer informatie over de procedure).

Hepatische effecten

Verhogingen van leverenzymen zijn waargenomen bij patiënten die teriflunomide toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Deze verhogingen deden zich voornamelijk voor in de eerste 6 maanden van de behandeling.

Gevallen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (drug-induced liver injury, DILI) werden waargenomen tijdens de behandeling met teriflunomide, soms levensbedreigend. De meeste gevallen van DILI traden op na een aantal weken of enkele maanden na de start van de behandeling met teriflunomide, maar DILI kan ook bij langdurig gebruik optreden.

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 4 van 24

Het risico op leverenzymverhogingen en DILI met teriflunomide kan hoger zijn bij patiënten met een pre-existente leveraandoening, gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen en/of het nuttigen van aanzienlijke hoeveelheden alcohol. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van leverletsel.

De behandeling met teriflunomide moet stopgezet worden en een versnelde eliminatieprocedure moet overwogen worden als leverletsel vermoed wordt. Indien toegenomen leverenzymen (meer dan 3 keer de normale bovenlimiet) bevestigd worden, moet de behandeling met teriflunomide gestopt worden.

In geval van stopzetting van de behandeling moeten levertests voortgezet worden tot normalisatie van de transaminasewaarden.

Hypoproteïnemie

Aangezien teriflunomide sterk proteïnegebonden is en de binding afhankelijk is van de concentraties van albumine, worden verhoogde ongebonden plasma-teriflunomideconcentraties verwacht bij patiënten met hypoproteïnemie, bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom. Teriflunomide dient niet te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen met ernstige hypoproteïnemie.

Bloeddruk

Verhoging van de bloeddruk kan optreden tijdens de behandeling met teriflunomide (zie rubriek 4.8). De bloeddruk moet worden gecontroleerd voor het begin van de behandeling met teriflunomide en vervolgens regelmatig tijdens de behandeling. Een verhoogde bloeddruk dient adequaat te worden behandeld voorafgaand aan en tijdens de behandeling met teriflunomide.

Infecties

De aanvang van de behandeling met teriflunomide moet worden uitgesteld bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat de infectie is verdwenen.

In placebogecontroleerde onderzoeken is geen toename van ernstige infecties waargenomen bij teriflunomide (zie rubriek 4.8).

Gevallen van herpesvirusinfecties, waaronder orale herpes en herpes zoster, zijn gemeld met teriflunomide (zie rubriek 4.8), waarbij sommige ernstig zijn, waaronder herpetische meningo-encefalitis en herpesverspreiding. Ze kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden.

Als een patiënt eender welke ernstige infectie ontwikkelt, moet op basis van de immunomodulaire werking van teriflunomide worden overwogen de behandeling met teriflunomide te staken en moeten de voordelen en risico's opnieuw worden beoordeeld voordat de therapie opnieuw wordt begonnen. Vanwege de langdurige halfwaardetijd kan versnelde eliminatie met colestyramine of geactiveerde kool worden overwogen.

Patiënten die Teriflunomide krijgen toegediend, moeten worden geïnstrueerd symptomen van infecties te melden aan een arts.

Patiënten met actieve acute of chronische infecties mogen niet beginnen met de behandeling met Teriflunomide totdat de infectie(s) zijn verdwenen.

De veiligheid van Teriflunomide bij personen met een latente tuberculose-infectie is onbekend, aangezien tuberculosescreening niet systematisch werd uitgevoerd in klinisch onderzoek. Patiënten die positief getest werden bij een tuberculosescreening moeten voorafgaand aan de behandeling volgens de standaard medische praktijk worden behandeld.

Ademhalingsreacties

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 5 van 24

Interstitiële longziekte (ILD) en gevallen van pulmonale hypertensie zijn gemeld met teriflunomide in de postmarketingfase.

Het risico is mogelijk verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van ILD.

ILD kan acuut en op elk tijdstip gedurende de behandeling optreden met een variabele klinische presentatie.

ILD kan fataal zijn. Nieuwe onset of verergering van pulmonaire symptomen, zoals aanhoudende hoest en dyspneu, kunnen een reden vormen voor stopzetting van de behandeling en voor nader onderzoek, indien nodig. Indien staken van het geneesmiddel nodig is, dient het opstarten van een versnelde eliminatieprocedure overwogen te worden.

Hematologische effecten

Een gemiddelde daling van de leukocytentelling (WBC) (<15% ten opzichte van baseline) werd waargenomen (zie rubriek 4.8). Als voorzorgsmaatregel moet een recent volledig bloedbeeld, inclusief gedifferentieerde leukocyten- en trombocytentelling, beschikbaar zijn voor het begin van de behandeling en moet het volledige bloedbeeld worden beoordeeld gedurende de therapie zoals geïndiceerd door klinische klachten en symptomen (zoals infecties).

Bij patiënten met pre-existente anemie, leukopenie en/of trombocytopenie, en bij patiënten met een verminderde beenmergfunctie of patiënten met een risico op beenmergonderdrukking, is het risico op hematologische aandoeningen verhoogd. Als dergelijke effecten optreden, dient de versnelde eliminatieprocedure (zie hierboven) om de plasmaconcentraties van teriflunomide te verlagen te worden overwogen.

In gevallen van ernstige hematologische reacties, waaronder pancytopenie, moet behandeling met teriflunomide en eventuele gelijktijdig toegediende myelosuppressieve aneliding worden stopgezet en moet een versnelde eliminatieprocedure voor teriflunomide worden overwogen.

Huidreacties

Gevalen van ernstige huidreacties, soms fataal met inbegrip van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) werden gemeld met teriflunomide.

Als huid- en/of spierreacties (ulceratieve stomatitis) worden waargenomen waardoor vermoedens ontstaan van ernstige, over het gehele lichaam verspreide huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom, of geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen), moet de behandeling met teriflunomide en eventuele andere mogelijk gerelateerde behandelingen worden stopgezet, en moet onmiddellijk een versnelde procedure worden begonnen. In dergelijke gevallen mogen de patiënten niet opnieuw worden blootgesteld aan teriflunomide (zie rubriek 4.3).

Het ontstaan van psoriasis (inclusief pustulaire psoriasis) en verergering van reeds bestaande psoriasis zijn gemeld tijdens het gebruik van teriflunomide. Beëindiging van de behandeling en toepassing van een versnelde eliminatieprocedure kunnen worden overwogen, rekening houdend met de ziekte en de medische voorgeschiedenis van de patiënt.

Perifere neuropathie

Er zijn gevallen van perifere neuropathie gemeld bij patiënten die teriflunomide toegediend kregen (zie rubriek 4.8). De meeste patiënten herstelden na stopzetting van teriflunomide. Er werden echter veel verschillende resultaten waargenomen na stopzetting; bij sommige patiënten herstelde de neuropathie volledig en bij anderen hielden de symptomen aan. Als een patiënt die teriflunomide krijgt

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 6 van 24

toegediend een bevestigde perifere neuropathie ontwikkelt, dient stopzetting van de teriflunomide - therapie en uitvoering van de versnelde eliminatieprocedure te worden overwogen.

Vaccinatie

Twee klinische studies hebben aangetoond dat vaccinaties tegen geïnactiveerd neo-antigen (eerste vaccinatie), of “recall”-antigen (hernieuwde blootstelling), veilig en effectief waren gedurende behandeling met teriflunomide. Het gebruik van levende verzwakte vaccins kan een risico op infecties met zich meebrengen en zou daarom moeten vermeden worden.

Immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Aangezien teriflunomide een afgeleide is van leflunomide, wordt gelijktijdige toediening van teriflunomide en leflunomide niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening met antineoplastische of immunosuppressieve therapieën voor de behandeling van MS is niet geëvalueerd. Veiligheidsonderzoeken, waarin teriflunomide gelijktijdig werd toegediend met interferon- β of met glatirameer-acetaat gedurende maximaal één jaar, hebben geen specifieke veiligheidsoverwegingen aan het licht gebracht, maar een groter aantal bijwerkingen in vergelijking met teriflunomide-monotherapie werd waargenomen. De veiligheid op de lange termijn van deze combinaties bij de behandeling van multiple sclerose is niet vastgesteld.

Overstappen op of van Teriflunomide

Op basis van de klinische gegevens met betrekking tot de gelijktijdige toediening van teriflunomide met interferon- β of met glatirameer-acetaat is geen wachttijd vereist voor het beginnen met teriflunomide na interferon- β of glatirameer-acetaat of voor het beginnen met interferon- β of glatirameer-acetaat na teriflunomide.

Vanwege de lange halfwaardetijd van natalizumab kunnen zich gelijktijdige blootstelling en daardoor gelijktijdige immuuneffecten voordoen gedurende maximaal 2-3 maanden na stopzetting van natalizumab als direct wordt begonnen met de toediening van teriflunomide. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer patiënten overstappen van natalizumab op teriflunomide.

Op basis van de halfwaardetijd van fingolimod is een interval van 6 weken zonder therapie vereist voor klaring uit de circulatie en is een periode van 1 tot 2 maanden vereist om de lymfocytenconcentratie te laten terugkeren naar normale waarden na stopzetting van fingolimod. Wanneer tijdens dit interval met de toediening van teriflunomide wordt begonnen, zal dit leiden tot gelijktijdige blootstelling aan fingolimod. Dit kan leiden tot een additief effect op het immuunsysteem en daarom is voorzichtigheid geboden.

Bij MS-patiënten was de mediane t1/2z ongeveer 19 dagen na herhaalde doses van 14 mg. Als wordt besloten te stoppen met de behandeling met teriflunomide, tijdens het interval van 5 halfwaardetijden (ongeveer 3,5 maanden, maar kan bij sommige patiënten langer zijn), zal het beginnen met andere therapieën leiden tot gelijktijdige blootstelling aan teriflunomide. Dit kan leiden tot een additief effect op het immuunsysteem en daarom is voorzichtigheid geboden.

Interferentie bij de bepaling van geïoniseerde calciumgehalten

Er kunnen ten onrechte geringere waarden van geïoniseerde calciumgehalten worden gemeten bij patiënten die behandeld worden met leflunomide en/of teriflunomide (de actieve metabooliet van leflunomide), afhankelijk van het type analyseapparaat dat daarvoor wordt gebruikt (bv. bloedgasanalyseerder). Daarom moet de aannemelijkheid van het waargenomen verlaagde geïoniseerde calciumgehalte nader worden onderzocht bij patiënten die met leflunomide of teriflunomide worden behandeld. In geval van twijfelachtige metingen wordt aangeraden de totale albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentratie te bepalen.

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 7 van 24

Pediatrische patiënten

Pancreatitis

In het pediatrisch klinisch onderzoek zijn gevallen van pancreatitis gemeld, sommige acuut, bij patiënten die teriflunomide kregen (zie rubriek 4.8). Tot de klinische symptomen behoorden buikpijn, misselijkheid en/of braken. Amylase en lipase in het serum waren bij deze patiënten verhoogd. De tijd tot optreden varieerde van een paar maanden tot drie jaar. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de kenmerkende symptomen van pancreatitis. Als er pancreatitis wordt vermoed, dienen pancreatische enzymen en gerelateerde laboratoriumparameters te worden bepaald. Als pancreatitis wordt bevestigd, dient teriflunomide te worden stopgezet en dient er een versnelde eliminatieprocedure te worden gestart (zie rubriek 5.2).

Lactose

Teriflunomide Aurobindo bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties van andere stoffen met teriflunomide

De voornaamste biotransformatieweg voor teriflunomide is hydrolyse, waarbij oxidatie een ondergeschikte rol speelt.

Krachtige inductoren van cytochroom P450 (CYP) en transporteiwitten

Gelijktijdige toediening van herhaalde doses (600 mg eenmaal per dag gedurende 22 dagen) rifampicine (een inductor van CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), en een inductor van de effluxtransporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne (BCRP) met teriflunomide (70 mg enkele dosis) resulteerde in een daling van ongeveer 40% van de blootstelling aan teriflunomide. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van rifampicine en andere bekende krachtige inductoren van CYP en transporteiwitten zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid tijdens de behandeling met teriflunomide.

Colestyramine of geactiveerde kool

Aanbevolen wordt patiënten die teriflunomide toegediend krijgen, niet te behandelen met colestyramine of geactiveerde kool omdat dit leidt tot een snelle en significante daling van de plasmaconcentratie, tenzij een versnelde eliminatie is gewenst. Het mechanisme wordt toegeschreven aan onderbreking van de enterohepatische cyclus en/of gastro-intestinale dialyse van teriflunomide.

Farmacokinetische interacties van teriflunomide met andere stoffen

Effect van teriflunomide op CYP2C8-substraat: repaglinide

Er was een stijging van de gemiddelde repaglinide C_{max} en AUC (respectievelijk 1,7- en 2,4-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide, wat suggereert dat teriflunomide een remmer van CYP2C8 in vivo is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die worden

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 8 van 24

gemetaboliseerd door CYP2C8, zoals repaglinide, paclitaxel, pioglitazon of rosiglitazon, tijdens de behandeling met teriflunomide.

Effect van teriflunomide op orale anticonceptiva: 0,03 mg ethinylestradiol en 0,15 mg levonorgestrel

Er was een stijging van de gemiddelde ethinylestradiol C_{max} en AUC₀₋₂₄ (respectievelijk 1,58- en 1,54-voudig) en levonorgestrel C_{max} en AUC₀₋₂₄ (respectievelijk 1,33- en 1,41-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide. Hoewel deze interactie van teriflunomide naar verwachting geen nadelige invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptiva heeft, moet hier aandacht aan worden besteed bij de selectie of de aanpassing van de orale anticonceptie die wordt gebruikt in combinatie met teriflunomide.

Effect van teriflunomide op CYP1A2-substraat: cafeïne

Herhaalde doses teriflunomide verlaagden de gemiddelde C_{max} en AUC van cafeïne (CYP1A2-substraat) met respectievelijk 18% en 55%, wat suggereert dat teriflunomide een zwakke inductor van CYP1A2 in vivo is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals duloxetine, alosetron, theofylline en tizanidine) tijdens de behandeling met teriflunomide, omdat het kan leiden tot een afname van de werkzaamheid van geneesmiddelen.

Effect van teriflunomide op warfarine

Herhaalde doses van teriflunomide hadden geen effect op de farmacokinetiek van S-warfarine, wat erop duidt dat teriflunomide geen remmer of inductor van CYP2C9 is. Een daling van 25% in de piekwaarde van de internationale genormaliseerde ratio (INR) werd echter waargenomen wanneer teriflunomide gelijktijdig werd toegediend met warfarine in vergelijking met alleen warfarine. Daarom wordt een nauwgezette follow-up en controle van INR aanbevolen wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met teriflunomide.

Effect van teriflunomide op substraten van organisch anion transporteiwit 3 (OAT3)

Er was een stijging van de gemiddelde cefaclor C_{max} en AUC (respectievelijk 1,43- en 1,54-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide, wat suggereert dat teriflunomide een remmer van OAT3 in vivo is. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer teriflunomide gelijktijdig wordt toegediend met substraten van OAT3, zoals cefaclor, penicilline G, ciprofloxacin, indomethacine, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate en zidovudine.

Effect van teriflunomide op BCRP en/of substraten van organisch anion-transporterende polypeptide B1 en B3 (OATP1B1/B3)

Er was een stijging van de gemiddelde rosuvastatine C_{max} en AUC (respectievelijk 2,65- en 2,51-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide. Deze stijging van blootstelling aan plasma-rosuvastatine was schijnbaar echter niet van invloed op de activiteit van het HMG-CoA-reductase. Voor rosuvastatine wordt een dosisverlaging van 50% aanbevolen voor gelijktijdige toediening met teriflunomide. Voor andere substraten van BCRP (zoals methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) en de OATP-familie, vooral remmers van HMG-Co-reductase (zoals simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicine), is eveneens voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van teriflunomide. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overmatige blootstelling aan de geneesmiddelen en een verlaging van de dosis van deze geneesmiddelen moet worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij mannen

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 9 van 24

Het risico van door de vader overgebrachte embryo-foetale toxiciteit door de teriflunomidebehandeling wordt laag geacht (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van teriflunomide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Teriflunomide kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken bij toediening tijdens de zwangerschap. Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en na de behandeling zo lang de teriflunomide-plasmaconcentratie hoger is dan 0,02 mg/l. Gedurende deze periode moeten vrouwen eventuele plannen voor het stopzetten of wijzigen van de anticonceptiva bespreken met de behandelende arts. Meisjes en/of ouders/zorgverleners van meisjes moeten worden geïnformeerd over de noodzaak om contact op te nemen met de behandelend arts zodra het meisje onder behandeling met Teriflunomide Aurobindo menstrueert. Er moet advies worden gegeven aan de nieuwe patiënten die kinderen kunnen krijgen over anticonceptie en het mogelijke risico voor de foetus. Verwijzing naar een gynaecoloog moet overwogen worden.

De patiënt moet worden geadviseerd dat als de menstruatie is uitgesteld of als er een andere reden is om zwangerschap te vermoeden, Teriflunomide Aurobindo moet worden stopgezet en onmiddellijk contact moet worden opgenomen met de arts voor een zwangerschapstest. Indien deze zwangerschapstest positief is, moeten de arts en de patiënt het risico voor de zwangerschap bespreken. Het is mogelijk dat het versneld verlagen van het teriflunomidegehalte in het bloed, door de hieronder beschreven versnelde eliminatieprocedure in te stellen bij de eerste uitgestelde menstruatie, het risico voor de foetus kan verlagen.

Voor vrouwen die een teriflunomidebehandeling ondergaan en die zwanger willen worden, moet de toediening van het geneesmiddel worden stopgezet en wordt een versnelde eliminatieprocedure aanbevolen om de concentratie sneller lager dan 0,02 mg/l te krijgen (zie hieronder):

Als geen versnelde eliminatieprocedure wordt gebruikt, blijven de teriflunomide-plasmaconcentraties naar verwachting gedurende gemiddeld 8 maanden hoger dan 0,02 mg/l. Bij sommige patiënten kan het echter tot maximaal 2 jaar duren voordat de plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l is. Daarom moeten de teriflunomide-plasmaconcentraties worden gemeten voordat een vrouw begint met proberen zwanger te worden. Zodra is vastgesteld dat de teriflunomide-plasmaconcentratie lager is dan 0,02 mg/l, moet de plasmaconcentratie opnieuw worden vastgesteld na een interval van ten minste 14 dagen.

Als beide plasmaconcentraties lager zijn dan 0,02 mg/l, wordt er geen risico voor de foetus verwacht. Neem voor meer informatie over de testprocedure contact op met de vergunninghouder of zijn lokale vertegenwoordiger (zie rubriek 7).

Versnelde eliminatieprocedure

Na stopzetting van de behandeling met teriflunomide:

- kan colestyramine 8 g driemaal per dag worden toegediend gedurende een periode van 11 dagen, of colestyramine 4 g driemaal per dag, indien colestyramine 8 g driemaal per dag niet goed wordt verdragen;
- kan als alternatief 50 g geactiveerde kool in poedervorm worden toegediend elke 12 uur gedurende 11 dagen.

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 10 van 24

Daarnaast is echter, na een van de twee versnelde eliminatieprocedures, verificatie vereist door 2 afzonderlijke testen met een interval van ten minste 14 dagen en dient een wachttijd van anderhalve maand aangehouden te worden tussen de eerste plasmaconcentratie die lager is dan 0,02 mg/l en de bevruchting.

Zowel colestyramine als geactiveerde kool in poedervorm kunnen van invloed zijn op de absorptie van oestrogenen en progestagenen waardoor betrouwbare anticonceptie met orale anticonceptiva mogelijk niet is gegarandeerd tijdens de versnelde eliminatieprocedure met colestyramine of geactiveerde kool in poedervorm. Het gebruik van alternatieve anticonceptiemethoden wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Uit dieronderzoek is gebleken dat teriflunomide in de melk wordt uitgescheiden. Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek hebben geen effect op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Hoewel er onvoldoende gegevens bij de mens zijn, wordt er geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Teriflunomide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

In het geval van bijwerkingen zoals duizeligheid, wat is gemeld voor leflunomide, waarvan teriflunomide is afgeleid, kan het concentratie- en reactievermogen van de patiënt zijn verminderd. In deze gevallen dienen patiënten af te zien van rijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij de patiënten behandeld met teriflunomide (7 mg en 14 mg) waren: hoofdpijn (17,8%, 15,7%), diarree (13,1%, 13,6%), verhoogde ALAT (13%, 15%), nausea (8%, 10,7%) en verminderde haardichtheid (9,8%, 13,5%). Over het algemeen waren hoofdpijn, diarree, nausea en verminderde haardichtheid licht tot matig-ernstig en van voorbijgaande aard en leidden deze soms tot het stopzetten van de behandeling.

Teriflunomide is de belangrijkste metaboliet van leflunomide. Het veiligheidsprofiel van leflunomide in patiënten die lijden aan reumatoïde artritis of psoriatische artritis kan relevant zijn wanneer teriflunomide in MS patiënten wordt voorgeschreven.

Tabel met bijwerkingen

In totaal werden 2.267 patiënten blootgesteld aan teriflunomide (1.155 aan teriflunomide 7 mg en 1.112 aan teriflunomide 14 mg) eenmaal per dag gedurende een mediane duur van ongeveer 672 dagen in vier placebogecontroleerde onderzoeken (respectievelijk 1.045 en 1.002 patiënten voor teriflunomide 7 mg en 14 mg) en één onderzoek met vergelijkende actieve geneesmiddelen (110 patiënten in elke behandelingsgroep met teriflunomide) bij volwassen patiënten met recidiverende vormen van MS (relapsing remitting multiple sclerosis, RMS).

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 11 van 24

Hieronder vermeld: bijwerkingen gemeld voor teriflunomide in placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten, gemeld bij 7 mg of 14 mg teriflunomide in klinische onderzoeken bij volwassen patiënten. De frequentie was als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen zijn binnen elke frequentiegroep gerangschikt in aflopende volgorde van ernst.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeld en	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Griep, Bovenste luchtweginfectie, Urineweginfectie, Bronchitis, Sinusitis, Faryngitis, Cystitis, Virale gastro- enteritis, Herpesvirusinfecti es ^b , Tandinfectie, Laryngitis, Tinea pedis	Ernstige infecties met inbegrip van sepsis ^a		
Bloed- en lymfestelselaan- doeningen		Neutropenie ^b , Anemie	Lichte trombocytope nie (bloedplaatjes < 100 G/l)		
Immuunsysteem- aandoeningen		Lichte allergische reacties	Overgevoelig -heidsreacties (onmiddellijk of vertraagd) met inbegrip van anafylaxie en angio- oedeem		
Voedings- en stofwisselingsstoor nissen			Dyslipidemie		
Psychische stoornissen		Angst			
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie Ischias, Carpale tunnelsyndroom,	Hyperesthesi e, Neuralgie, Perifere neuropathie		
Hartaandoeningen		Palpitaties			
Bloedvataan- doeningen		Hypertensie ^b			

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 12 van 24

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Interstitiële longziekte		Pulmonale hypertensie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree, Nausea	Pancreatitis ^{b,c} , Buikpijn (bovenste gedeelte) Braken, Tandpijn	Stomatitis Colitis		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde alanine aminotransferase (ALAT)	Verhoogde gammaglutamyl transferase (GGT) ^b , Verhoogde aspartaataminotransferase ^b		Acute hepatitis	Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Verminde haar dichtheid	Rash, Acne	Nagelafwijkingen, Psoriasis (inclusief pustulaire psoriasis) ^{a,b} Ernstige huidreacties ^a		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Skeletspierstelselpijn, Myalgie, Artralgie			
Nier- en urinewegaandoeningen		Pollakisurie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menorragie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn, Asthenie ^a			
Onderzoeken		Gewichtsafname, Neutrofielentelling verlaagd, Leukocytentelling verlaagd, Verhoogd bloedcreatinefosfokinase			
Letsels, intoxicaties en			Posttraumatische pijn		

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr.2410 Pag. 13 van 24

verrichtings- complicaties					
-------------------------------	--	--	--	--	--

a: zie rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”

b: zie rubriek 4.4

c: frequentie is “vaak” bij kinderen op basis van een gecontroleerd klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten; frequentie is “soms” bij volwassenen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Alopecia

Alopecia werd gemeld als het dunner worden van het haar, verminderde haardichtheid, haaruitval, al dan niet geassocieerd met verandering van de haarstructuur bij 13,9 % van de patiënten behandeld met 14 mg teriflunomide, versus 5,1 % bij patiënten behandeld met placebo.

De meeste gevallen werden beschreven als diffuus of algemeen verspreid over het hoofd (geen volledige haaruitval gemeld) en traden het vaakst op tijdens de eerste 6 maanden, waarbij de klachten bij 121 van de 139 (87,1 %) patiënten spontaan verdwenen tijdens de behandeling met teriflunomide 14 mg. Stopzetting vanwege verminderde haardichtheid was 1,3 % in de groep met teriflunomide 14 mg, versus 0,1 % in de placebogroep.

Hepatische effecten

Tijdens placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten is het volgende aangetoond:

ALAT-stijging (op basis van laboratoriumgegevens) volgens baseline-status - Veiligheidspopulatie in placebogecontroleerde onderzoeken		
	Placebo (N=997)	Teriflunomide 14 mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6.6%)	80/999 (8.0%)
>5 ULN	37/994 (3.7%)	31/999 (3.1%)
>10 ULN	16/994 (1.6%)	9/999 (0.9%)
>20 ULN	4/994 (0.4%)	3/999 (0.3%)
ALT >3 ULN and TBILI >2 ULN	5/994 (0.5%)	3/999 (0.3%)

Licht verhoogde transaminase, ALAT lager dan of gelijk aan 3 x ULN, werd vaker waargenomen in de groepen behandeld met teriflunomide dan in de placebogroep. De frequentie van verhoogde waarden boven 3 x ULN en hoger was gelijk verdeeld over de behandelingsgroepen. Deze verhoogde transaminasewaarden traden het vaakst op in de eerste 6 maanden van de behandeling en verdwenen spontaan na beëindiging van de behandeling. De hersteltijd varieerde tussen maanden en jaren.

Effecten op de bloeddruk

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten is het volgende vastgesteld:

- systolische bloeddruk was >140 mmHg bij 19,9 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 15,5 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend;
- systolische bloeddruk was >160 mmHg bij 3,8 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 2,0 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend;
- diastolische bloeddruk was >90 mmHg bij 21,4 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 13,6 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend.

Infecties

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten is geen toename van ernstige infecties waargenomen bij teriflunomide 14 mg (2,7%) in vergelijking met de placebo (2,2%). Er traden ernstige opportunistische infecties op in 0,2% van elke groep.

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 14 van 24

Ernstige infecties met inbegrip van, soms fatale, sepsis, werden gerapporteerd na het op de markt brengen.

Hematologische effecten

Een gemiddelde daling van de leukocytentelling (WBC) (<15% ten opzichte van baseline, voornamelijk daling van neutrofielen en lymfocyten) werd waargenomen in placebogecontroleerde onderzoeken met **Teriflunomide Aurobindo** bij volwassen patiënten, hoewel bij sommige patiënten een grotere daling werd waargenomen. De daling in de gemiddelde telling ten opzichte van baseline trad op gedurende de eerste 6 weken en stabiliseerde vervolgens na verloop van tijd tijdens de behandeling, maar in mindere mate (daling van minder dan 15% ten opzichte van baseline). Het effect op de erythrocytentelling (RBC) (<2%) en trombocytentelling (<10%) was minder uitgesproken.

Perifere neuropathie

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten, inclusief zowel polyneuropathie als mononeuropatie (vb. carpaletunnelsyndroom), werd perifere neuropathie vaker gerapporteerd bij patiënten die teriflunomide kregen dan bij patiënten die placebo kregen. In de pivotale placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van perifere neuropathie, bevestigd aan de hand van zenuwgeleidingsonderzoek, 1,9 % (17 patiënten op 898) bij patiënten op 14 mg teriflunomide, vergeleken met 0,4 % (4 patiënten op 898) bij patiënten op placebo. De behandeling werd stopgezet bij 5 patiënten met perifere neuropathie op 14 mg teriflunomide. Herstel na stopzetting van de behandeling werd gerapporteerd bij 4 van deze patiënten.

Benigne, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en poliepen)

Hoewel er geen verhoogd risico op maligniteit bij teriflunomide lijkt te zijn in de klinische onderzoeken, is het risico op maligniteit, vooral lymfoproliferatieve aandoeningen, verhoogd bij een aantal andere geneesmiddelen die net als teriflunomide het immuunsysteem beïnvloeden (klasse-effect).

Ernstige huidreacties

Na het op de markt brengen, werden gevallen van ernstige huidreacties gemeld met teriflunomide (zie rubriek 4.4).

Asthenie

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten waren de frequenties voor asthenie respectievelijk 2,0%, 1,6% en 2,2% in de groepen die placebo, teriflunomide 7 mg en teriflunomide 14 mg kregen toegediend.

Psoriasis

In placebogecontroleerde onderzoeken waren de frequenties voor psoriasis respectievelijk 0,3%, 0,3% en 0,4% in de groepen met placebo, teriflunomide 7 mg en teriflunomide 14 mg.

Maagdarfstoornissen

Na het op de markt brengen, werden bij volwassenen gevallen van pancreatitis gemeld, inclusief gevallen van necrotiserende pancreatitis en pancreatische pseudocyste. Er kunnen op elk moment tijdens de behandeling met teriflunomide pancreatische voorvallen optreden, die kunnen leiden tot ziekenhuisopname en/of een corrigerende behandeling.

Pediatrische patiënten

Het waargenomen veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten (10 tot en met 17 jaar) die dagelijks teriflunomide kregen, was over het algemeen vergelijkbaar met het bij volwassen patiënten waargenomen profiel. In de dubbelblinde fase van het pediatrische onderzoek (166 patiënten; 109 in

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten RVG 130753	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 15 van 24

de teriflunomidegroep en 57 in de placebogroep) werden echter gevallen van pancreatitis gemeld bij 1,8% (2/109) van de met teriflunomide behandelde patiënten, vergeleken met nul in de placebogroep. Eén van deze gevallen leidde tot ziekenhuisopname en een corrigerende behandeling. Bij pediatrie patiënten behandeld met teriflunomide in de open-labelfase van het onderzoek werden er 2 bijkomende gevallen van pancreatitis (het ene gemeld als ernstig voorval, het andere als een niet-ernstig voorval van lichte intensiteit) en een geval van ernstige acute pancreatitis (met pseudo-papilloom) gemeld. Bij 2 van deze 3 patiënten leidde pancreatitis tot ziekenhuisopname. Tot de klinische symptomen behoorden buikpijn, nausea en/of braken en amylase en lipase in het serum waren bij deze patiënten verhoogd. Alle patiënten herstelden na stopzetting van de behandeling en een versnelde eliminatieprocedure (zie rubriek 4.4) en een corrigerende behandeling.

De volgende bijwerkingen werden vaker gemeld in de pediatrie populatie dan in de volwassen populatie:

- Alopecia werd gemeld bij 22,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 12,3% van de patiënten behandeld met placebo.
- Infecties werden gemeld bij 66,1% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 45,6% van de patiënten behandeld met placebo. Daarbij werden nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen vaker gemeld bij teriflunomide.
- CPK-toename werd gemeld bij 5,5% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 0% van de patiënten behandeld met placebo. De meerderheid van de gevallen werd in verband gebracht met gedocumenteerde lichaamsbeweging.
- Paresthesie werd gemeld bij 11,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 1,8% van de patiënten behandeld met placebo.
- Buikpijn werd gemeld bij 11,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 1,8% van de patiënten behandeld met placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring met betrekking tot overdosering of intoxicatie met teriflunomide bij de mens. Teriflunomide 70 mg per dag werd toegediend gedurende maximaal 14 dagen bij gezonde personen. De bijwerkingen waren in overeenstemming met het veiligheidsprofiel voor teriflunomide bij MS-patiënten.

Behandeling

In het geval van een relevante overdosis of toxiciteit wordt colestyramine of geactiveerde kool aanbevolen om eliminatie te versnellen. De aanbevolen eliminatieprocedure is colestyramine 8 g driemaal per dag gedurende 11 dagen. Indien dit niet goed wordt verdragen, kan colestyramine 4 g driemaal per dag gedurende 11 dagen worden toegediend. Als alternatief, wanneer colestyramine niet beschikbaar is, kan ook geactiveerde kool 50 g tweemaal per dag gedurende 11 dagen worden gebruikt. Bovendien geldt, indien de verdraagbaarheid een probleem vormt, dat de toediening van colestyramine of geactiveerde kool niet op opeenvolgende dagen hoeft plaats te vinden (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 16 van 24

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, Dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) remmers, ATC-code: L04AK02

Werkingsmechanisme

Teriflunomide is een immunomodulerende agens met ontstekingsremmende eigenschappen die werkt als selectieve en omkeerbare remmer van het mitochondriale enzym dihydro-orotaatdehydrogenase (DHODH), functioneel verbonden met de ademhalingsketen. Als gevolg van de remming vermindert teriflunomide over het algemeen de proliferatie van snel delende cellen die van de novo-synthese van pyrimidine afhangen om te kunnen groeien. Het exacte mechanisme waarmee teriflunomide zijn therapeutisch effect bij MS uitoefent, wordt nog niet volledig begrepen, maar kan te maken hebben met een daling in het aantal lymfocyten.

Farmacodynamische effecten

Immuunsysteem

Invloed op het aantal immuuncellen in het bloed: in de placebogecontroleerde onderzoeken leidde teriflunomide 14 mg eenmaal per dag tot een lichte gemiddelde afname van de lymfocytentelling, van minder dan $0,3 \times 10^9/l$, die plaatsvond gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling en waarvoor de waarden behouden bleven tot het einde van de behandeling.

Mogelijkheid tot verlenging van het QT-interval

In een placebogecontroleerd, diepgaand QT-onderzoek met gezonde proefpersonen werd voor teriflunomide bij gemiddelde plateauconcentraties geen mogelijkheid voor verlenging van het QTcF-interval vertoond in vergelijking met placebo: het grootste 'time-matched' gemiddelde verschil tussen teriflunomide en de placebo was 3,45 ms waarbij de bovengrens van 90% BI 6,45 ms was.

Effect op niertubulusfuncties

In de placebogecontroleerde onderzoeken werden gemiddelde dalingen van serumurinezuur binnen een bereik van 20 tot 30% waargenomen bij patiënten behandeld met teriflunomide in vergelijking met placebo. De gemiddelde daling van serumfosfor was rond de 10% in de teriflunomidegroep in vergelijking met placebo. Deze effecten worden beschouwd als gerelateerd aan de toename van uitscheiding van de niertubulus en niet gerelateerd aan veranderingen in glomerulaire functies.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van **Teriflunomide Aurobindo** is gedemonstreerd in twee placebogecontroleerde onderzoeken, TEMSO en TOWER, waarin doses teriflunomide 7 mg en 14 mg eenmaal per dag werden geëvalueerd bij volwassen patiënten met RMS.

In TEMSO werden in totaal 1.088 patiënten met RMS gerandomiseerd naar 7 mg (n=366) of 14 mg (n=359) teriflunomide of placebo (n= 363), toegediend gedurende 108 weken. Alle patiënten hadden een definitieve diagnose MS (gebaseerd op McDonald-criteria (2001)), vertoonden een recidiverend klinisch verloop, met of zonder voortgang, en ondervonden ten minste 1 recidief gedurende het jaar voorafgaand aan het onderzoek of ten minste 2 recidieven gedurende de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek. Bij aanvang hadden patiënten een score van $\leq 5,5$ op de EDSS (Expanded Disability Status Scale). De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 37,9 jaar. Het merendeel van de patiënten had 'relapsing remitting' multiple sclerosis (91,5%), een subgroep had secundair progressieve (4,7%) of progressieve 'relapsing' multiple sclerose (3,9%). Het gemiddelde aantal recidieven in het jaar voorafgaande aan inclusie in het onderzoek was 1,4, waarbij 36,2% van de patiënten gadolinium-

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 17 van 24

aankleurende laesies had op baseline. De mediane EDSS-score op baseline was 2,5; voor 249 patiënten (22,9%), was de EDSS-score > 3,5 op baseline. De gemiddelde duur van de ziekte, sinds de eerste symptomen, was 8,7 jaar. Een meerderheid van de patiënten (73%) had in de 2 jaar voor deelname aan het onderzoek geen ‘disease modifying drugs’ ontvangen. De onderzoeksresultaten worden weergegeven in tabel 1.

Langetermijnopvolgingsresultaten van het TEMSO langetermijnverlengingsonderzoek naar veiligheid (algehele gemiddelde behandelingsduur ongeveer 5 jaar, maximale behandelingsduur ongeveer 8,5 jaar) hebben geen nieuwe of onverwachte bevindingen betreffende de veiligheid aangetoond.

In TOWER werden in totaal 1.169 patiënten met RMS gerandomiseerd naar 7 mg (n=408) of 14 mg (n=372) teriflunomide of een placebo (n= 389), toegediend gedurende een variabele behandelingsduur die 48 weken na de laatste gerandomiseerde patiënt werd beëindigd. Alle patiënten hadden een definitieve diagnose MS (gebaseerd op McDonald-criteria (2005)), vertoonden een recidiverend klinisch verloop, met of zonder voortgang, en ondervonden ten minste 1 recidief gedurende het jaar voorafgaand aan het onderzoek of ten minste 2 recidieven gedurende de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek. Bij aanvang hadden patiënten een score van ≤ 5,5 op de EDSS (Expanded Disability Status Scale).

De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 37,9 jaar. Het merendeel van de patiënten had ‘relapsing remitting’ multiple sclerosis (97,5%), een subgroep had secundair progressieve (0,8%) of progressieve ‘relapsing’ multiple sclerose (1,7%). Het gemiddelde aantal recidieven in het jaar voorafgaande aan inclusie in het onderzoek was 1,4. Gadolinium-aankleurende laesies op baseline: geen gegevens. De mediane EDSS-score op baseline was 2,5; voor 298 patiënten (25,5%), was de EDSS-score > 3,5 op baseline. De gemiddelde duur van de ziekte, sinds de eerste symptomen, was 8,0 jaar. Een meerderheid van de patiënten (67,2%) had in de 2 jaar voor deelname aan het onderzoek geen ‘disease modifying drugs’ ontvangen. De onderzoeksresultaten worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 Belangrijkste resultaten (voor de goedgekeurde dosering, ITT-populatie)

	TEMSO-onderzoek		TOWER-onderzoek	
	Teriflunomide 14 mg	Placebo	Teriflunomide 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Klinische eindpunten				
Jaarlijkse recidivepercentage	0.37	0.54	0.32	0.50
Risicoverschil (95% BI)	-0.17 (-0.26, -0.08) ***		-0.18 (-0.27, -0.09) ****	
Recidiefvrij week 108	56.5%	45.6%	57.1%	46.8%
Hazard ratio (95% BI)	0.72, (0.58, 0.89) **		0.63, (0.50, 0.79) ****	
3-maanden Aanhoudende invaliditeitsprogressie week 108	20.2%	27.3%	15.8%	19.7%
Hazard ratio (95% BI)	0.70 (0.51, 0.97) *		0.68 (0.47, 1.00) *	
6-maanden Aanhoudende invaliditeitsprogressie week 108	13.8%	18.7%	11.7%	11.9%
Hazard ratio (95% BI)	0.75 (0.50, 1.11)		0.84 (0.53, 1.33)	
MRI eindpunten			Niet gemeten	
Verandering in BOD week 108 ⁽¹⁾	0.72	2.21		

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 18 van 24

Verandering t.o.v. placebo	67%***		
Gemiddeld aantal Gd-aankleurende laesies in week 108	0.38	1.18	
Verandering t.o.v. placebo (95% BI)	-0.80 (-1.20, -0.39) ****		
Aantal unieke actieve laesies/scan	0.75	2.46	
Verandering t.o.v. placebo (95% BI)	69%, (59%; 77%)*****		

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 vergeleken met placebo

(1) BOD: burden of disease (ziektelast): totaal laesie-volume (T2- en T1-hypointense laesies) in ml

Werkzaamheid bij patiënten met hoge ziekteactiviteit:

In een subgroep van patiënten (n=127) in TEMSO met een hoge ziekteactiviteit werd een continu behandelingseffect gezien op recidieven en de tijd tot 3 maanden ‘*aanhoudende invaliditeitsprogressie*’. Vanwege de onderzoeksopzet werd een hoge ziekteactiviteit gedefinieerd als 2 of meer recidieven per jaar en één of meer Gd-aankleurende laesies zichtbaar op een hersen-MRI. Een soortgelijke subgroepanalyse is niet uitgevoerd voor TOWER aangezien er bij dit onderzoek geen MRI-gegevens verzameld zijn.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten die niet reageerden op een volledige en adequate behandeling (normaal gesproken van ten minste één jaar) met bèta-interferon, met ten minste 1 recidief in het voorgaande jaar gedurende de therapie en ten minste 9 T2-hyperintense laesies in een craniale MRI, of ten minste 1 Gd-aankleurende laesie, of patiënten met een onveranderde of verhoogde *relapse-rate* in het voorgaande jaar ten opzichte van de voorgaande 2 jaren.

TOPIC was een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin eenmaaldaagse doses van 7 mg of 14 mg teriflunomide gedurende maximaal 108 weken in patiënten met een eerste klinische demyeliniserend event (gemiddelde leeftijd 31,1 jaar) werden geëvalueerd. Het primaire eindpunt was de tijd tot een tweede klinische episode (opstoot). Een totaal van 618 patiënten werd gerandomiseerd naar 7 mg (n=205) of 14 mg (n=216) teriflunomide of placebo (n=197). Het risico op een tweede klinische opstoot binnen de 2 jaar, was 35,9% in de placebogroep en 24,0% in de teriflunomide 14 mg behandelingsgroep (hazard ratio: 0,57, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,38 tot 0,87, p=0,0087). De resultaten van de TOPIC-studie bevestigden de doeltreffendheid van teriflunomide in RRMS (inclusief vroege RRMS met een eerste klinische demyeliniserende episode en MRI-laesies verspreid in tijd en plaats).

De werkzaamheid van teriflunomide werd vergeleken met die van subcutane interferon-bèta-1a (bij een aanbevolen dosis van 44 µg driemaal per week) bij 324 gerandomiseerde patiënten in een onderzoek (TENERE) met een minimale behandelingsduur van 48 weken (maximaal 114 weken). Het risico op mislukken (bevestigd recidief of permanente stopzetting van de behandeling, afhankelijk van wat zich het eerste voordeed) was het primaire eindpunt. Het aantal patiënten dat definitief de behandeling staakte was bij de teriflunomide 14 mg groep 22 van de 111 (19,8%), met als reden bijwerkingen (10,8%), gebrek aan werkzaamheid (3,6%), andere reden (4,5%) of niet meer te traceren (0,9%). Het aantal patiënten dat definitief de behandeling staakte was bij de subcutane interferon beta-1a groep 30 van de 104 (28,8%), met als reden bijwerkingen (21,2%), gebrek aan werkzaamheid (1,9%), andere reden (4,8%) of slechte naleving van het protocol (1%). Teriflunomide 14 mg/dag was niet statistisch superieur aan interferon-bèta-1a op het primaire eindpunt: het geschatte percentage patiënten met een mislukte behandeling na 96 weken op basis van de Kaplan-Meier-methode was 41,1% versus 44,4% (teriflunomide 14 mg versus interferon-bèta-1a, p=0,595).

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 19 van 24

Pediatrische patiënten

Kinderen en jongeren (10 tot en met 17 jaar)

Onderzoek EFC11759/TERIKIDS was een internationaal dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij pediatrische patiënten van 10 tot en met 17 jaar met relapsing remitting MS waarin een eenmaal daagse dosis teriflunomide (aangepast om een blootstellingsequivalent van de dosis van 14 mg voor volwassenen te bereiken) werd beoordeeld gedurende 96 weken, gevolgd door een open-labeluitbreiding. Alle patiënten hadden ten minste 1 recidief gedurende 1 jaar of 2 recidieven gedurende 2 jaar ervaren voorafgaand aan het onderzoek. Neurologische onderzoeken werden uitgevoerd bij screening en om de 24 weken tot de beëindiging van de studie, en bij ongeplande consultaties bij vermoeden van een recidief. Om een actieve behandeling te garanderen werden patiënten met een klinisch recidief of hoge MRI-activiteit overgeschakeld naar de open-label uitbreiding voor het eind van de periode van 96 weken. Het primaire eindpunt was tijd tot het eerste klinische recidief na randomisatie. Vooraf werd ook een gevoeligheidsanalyse gedefinieerd op basis van het eerste optreden van een bevestigd klinisch recidief of een hoge MRI-activiteit, gezien beide voorvallen in aanmerking kwamen voor overstap naar de open-labelperiode.

Er werden in totaal 166 patiënten in een verhouding 2:1 gerandomiseerd naar teriflunomide (n=109) of placebo (n=57). Bij inschrijving hadden onderzoekspatiënten een EDSS-score $\leq 5,5$; was de gemiddelde leeftijd 14,6 jaar; was het gemiddelde gewicht 58,1 kg; was de gemiddelde ziekteduur sinds diagnose 1,4 jaar; en was het gemiddelde aantal T1 Gd-aankleurende laesies per MRI-scan 3,9 laesies op baseline. Alle patiënten hadden relapsing remitting MS, met een mediane EDSS-score van 1,5 op baseline. De gemiddelde behandelingstijd was 362 dagen voor placebo en 488 dagen voor teriflunomide. Overstap van de dubbelblinde periode naar de open-labelbehandeling vanwege hoge MRI-activiteit kwam vaker voor dan verwacht, en vaker en vroeger in de placebogroep dan in de teriflunomidegroep (26% bij placebo, 13% bij teriflunomide).

Teriflunomide verminderde het risico op klinisch recidief met 34% in vergelijking met placebo, zonder statistische significantie te bereiken ($p = 0,29$) (Tabel 2). In de vooraf gedefinieerde gevoeligheidsanalyse bereikte teriflunomide een statistisch significante afname in het gecombineerde risico van klinisch recidief en hoge MRI-activiteit van 43% in vergelijking met placebo ($p = 0,04$) (Tabel 2).

Teriflunomide verminderde significant het aantal nieuwe en vergrote T2-laesies per scan met 55% ($p=0,0006$) (post-hoc-analyse ook aangepast voor aantal T2 op baseline: 34%, $p=0,0446$) en het aantal gadolinium-aankleurende T1-laesies per scan met 75% ($p < 0,0001$) (Tabel 2).

Tabel 2 – Klinische en MRI-resultaten van EFC11759/TERIKIDS

ITT-populatie EFC11759	Teriflunomide (N=109)	Placebo (N=57)
Klinische eindpunten		
Tijd tot eerste bevestigd klinisch recidief, Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief in week 96	0.39 (0.29, 0.48)	0.53 (0.36, 0.68)
Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief in week 48	0.30 (0.21, 0.39)	0.39 (0.30, 0.52)
Hazardratio (95% BI)	0.66 (0.39, 1.11) [^]	
Tijd tot eerste bevestigd klinisch recidief of hoge MRI-activiteit Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief of hoge MRI-activiteit in week 96	0.51 (0.41, 0.60)	0.72 (0.58, 0.82)

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 20 van 24

Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief of hoge MRI-activiteit in week 48	0.38 (0.29, 0.47)	0.56 (0.42, 0.68)
Hazardratio (95% BI)	0.57 (0.37, 0.87)*	
Belangrijkste MRI-eindpunten		
Aangepast aantal nieuwe of vergrote T2-laesies, Schatting (95% BI)	4.74 (2.12, 10.57)	10.52 (4.71, 23.50)
Schatting (95% BI), post-hoc-analyse ook aangepast voor aantal T2 op baseline	3.57 (1.97, 6.46)	5.37 (2.84, 10.16)
Relatief risico (95% BI)	0.45 (0.29, 0.71) **	
Relative risk (95% CI), post-hoc analysis also adjusted for baseline T2 counts	0.67 (0.45, 0.99)*	
Aangepast aantal T1 Gd-aankleurende laesies, Schatting (95% BI)	1.90 (0.66, 5.49)	7.51 (2.48, 22.70)
Relatief risico (95% BI)	0.25 (0.13, 0.51)***	
^p≥0,05 vergeleken met placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Waarschijnlijkheid was gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting en week 96 was einde van onderzoeksbehandeling (EOT).		

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Teriflunomide bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 10 jaar met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik)..

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De mediane tijd voor het bereiken van maximale plasmaconcentraties ligt tussen 1 en 4 uur na dosering na herhaalde orale toediening van teriflunomide, met hoge biologische beschikbaarheid (ongeveer 100%).

Voedsel heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van teriflunomide.

Uit de gemiddelde voorspelde farmacokinetische parameters berekend op basis van de farmacokinetische populatieanalyse (PopPK) met gegevens van gezonde vrijwilligers en MS-patiënten blijkt dat de plateauconcentratie langzaam wordt bereikt (ongeveer 100 dagen (3,5 maanden) voor 95% van de plateauconcentraties) en de geschatte AUC-accumulatie ongeveer 34-voudig is.

Distributie

Teriflunomide is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwit (>99%), waarschijnlijk albumine en wordt voornamelijk gedistribueerd in plasma. Het distributievolume is 11 l na eenmalige intraveneuze toediening (IV). Dit is echter zeer waarschijnlijk een lage schatting aangezien een uitgebreide orgaandistributie werd waargenomen bij ratten.

Biotransformatie

Teriflunomide wordt matig gemetaboliseerd en is het enige gedetecteerde bestanddeel in plasma. De voornaamste biotransformatieweg voor teriflunomide is hydrolyse, waarbij oxidatie een ondergeschikte rol speelt. Enkele andere wegen zijn oxidatie, N-acetylering en sulfaatconjugatie

Eliminatie

Teriflunomide wordt in het maag-darmkanaal voornamelijk via de gal uitgescheiden als onveranderde actieve stof, zeer waarschijnlijk door middel van directe secretie. Teriflunomide is een substraat van het effluxtransporteiwit BCRP, dat mogelijk betrokken is bij directe secretie. Na 21 dagen wordt

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 21 van 24

60,1% van de toegediende dosis uitgescheiden via de ontlasting (37,5%) en urine (22,6%). Na de snelle eliminatieprocedure met colestyramine werd nog eens 23,1% extra aangetroffen (voornamelijk in de ontlasting). Op basis van de individuele voorspelling van farmacokinetische parameters met het PopPK-model van teriflunomide bij gezonde vrijwilligers en MS-patiënten was de mediane $t_{1/2}$ ongeveer 19 dagen na herhaalde doses van 14 mg. Na eenmalige IV-toediening was de totale lichaamsklaring van teriflunomide 30,5 ml/u.

Versnelde eliminatieprocedure: colestyramine en geactiveerde kool

De eliminatie van teriflunomide vanuit de circulatie kan worden versneld door toediening van colestyramine of geactiveerde kool, waarschijnlijk door onderbreking van de reabsorptieprocessen op intestinaal niveau.

De teriflunomideconcentraties gemeten tijdens een procedure van 11 dagen voor het versnellen van teriflunomide-eliminatie met 8 g colestyramine driemaal per dag, 4 g colestyramine driemaal per dag of 50 g geactiveerde kool tweemaal per dag na beëindiging van de teriflunomidebehandeling hebben aangetoond dat deze procedures effectief waren in het versnellen van de teriflunomide-eliminatie, wat leidde tot een daling van meer dan 98% van de teriflunomide-plasmaconcentraties, waarbij colestyramine sneller werkte dan kool. Na beëindiging van teriflunomide en toediening van colestyramine 8 g driemaal per dag is de plasmaconcentratie van teriflunomide afgenomen met 52% aan het einde van dag 1, met 91% aan het einde van dag 3, met 99,2% aan het einde van dag 7 en met 99,9% aan het einde van dag 11. De keuze tussen de 3 eliminatieprocedures dient te worden gemaakt op basis van de verdraagbaarheid van de patiënt. Indien colestyramine 8 g driemaal per dag niet goed wordt verdragen, kan colestyramine 4 g driemaal per dag worden toegediend. Als alternatief kan ook geactiveerde kool worden gebruikt (de 11 dagen hoeven niet opeenvolgend te zijn, tenzij de teriflunomide-plasmaconcentratie snel moet worden verlaagd).

Lineariteit/non-lineariteit

Systemische blootstelling wordt dosis-proportioneel verhoogd na orale toediening van teriflunomide van 7 naar 14 mg.

Kenmerken van specifieke groepen patiënten

Geslacht en ouderen

Er werden verschillende bronnen van intrinsieke variabiliteit vastgesteld bij gezonde personen en MS-patiënten op basis van de PopPK-analyse: leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, ras en albumine- en bilirubinewaarden. Desondanks blijft deze invloed beperkt ($\leq 31\%$).

Leverfunctiestoornis

Een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis was niet van invloed op de farmacokinetiek van teriflunomide. Daarom hoeft naar verwachting de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis. Teriflunomide is echter gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Nierfunctiestoornis

Een ernstige nierfunctiestoornis was niet van invloed op de farmacokinetiek van teriflunomide. Daarom hoeft naar verwachting de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis.

Pediatrische populatie

Bij pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg die werden behandeld met 14 mg eenmaal daags lagen de steady-state-blootstellingen in het bereik dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die in hetzelfde dosisregime werden behandeld.

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten	RVG 130753	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410	Pag. 22 van 24

Bij pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg leidde behandeling met 7 mg eenmaal daags (gebaseerd op beperkte klinische gegevens en simulaties) tot steady-state-blootstellingen in het bereik dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die werden behandeld met 14 mg eenmaal daags.

De geobserveerde steady-state-dalconcentraties waren sterk variabel van persoon tot persoon, net zoals is waargenomen bij volwassen MS-patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde doses

Herhaalde orale toediening van teriflunomide bij muizen, ratten en honden gedurende respectievelijk maximaal 3, 6 en 12 maanden wees uit dat de voornaamste doelwitten van toxiciteit het beenmerg, de lymfoïde organen, de mondholte/het maag-darmkanaal, de voortplantingsorganen en de pancreas waren. Er werden ook aanwijzingen voor een oxidatief effect op rode bloedcellen waargenomen. Anemie, een verlaagde trombocytentelling en effecten op het immuunsysteem, waaronder leukopenie, lymfopenie en secundaire infecties, waren gerelateerd aan de effecten op het beenmerg en/of lymfoïde organen. De meeste effecten weerspiegelen het standaard werkingsmechanisme van de stof (remming van celdeling). Dieren zijn gevoeliger voor de farmacologie, en dus ook voor de toxiciteit, van teriflunomide dan mensen. Als gevolg werd toxiciteit bij dieren vastgesteld bij blootstellingen gelijk aan of lager dan therapeutische waarden voor mensen.

Genotoxisch en carcinogeen potentieel

Teriflunomide was niet mutageen *in vitro* of clastogeen *in vivo*. Clastogeniciteit waargenomen *in vitro* werd beschouwd als een indirect effect gerelateerd aan een disbalans in de nucleotidenpool als gevolg van de farmacologie van DHODH-remming. De minder belangrijke metaboliet TFMA (4-trifluoromethylaniline) veroorzaakte wel mutageniciteit en clastogeniciteit *in vitro*, maar niet *in vivo*.

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit waargenomen bij ratten en muizen.

Reproductietoxiciteit

De vruchtbaarheid werd niet beïnvloed bij ratten, ondanks nadelige effecten van teriflunomide op de mannelijke voortplantingsorganen, waaronder een verlaagde spermatelling. Er zijn geen uitwendige misvormingen waargenomen bij de nakomelingen van mannelijke ratten die vóór paring met onbehandelde vrouwelijke ratten teriflunomide kregen toegediend. Voor teriflunomide werden embryotoxische en teratogene effecten waargenomen bij ratten en konijnen bij doses binnen het therapeutisch bereik voor mensen. Er werden ook nadelige effecten bij de nakomelingen waargenomen na toediening van teriflunomide bij zwangere ratten tijdens de dracht en lactatie. Het risico van door de vader overgebrachte embryo-foetale toxiciteit door de teriflunomidebehandeling wordt laag geacht. De geschatte vrouwelijke plasmablootstelling via het sperma van een behandelde patiënt is naar verwachting 100 keer lager dan de plasmablootstelling na 14 mg teriflunomide via orale toediening.

Juveniele toxiciteit

Bij juveniele ratten die oraal teriflunomide kregen gedurende 7 weken, van spenen tot geslachtsrijpheid, werden geen ongewenste effecten opgemerkt voor groei, lichamelijke of neurologische ontwikkeling, leervermogen en geheugen, locomotorische activiteit, seksuele ontwikkeling of vruchtbaarheid. De ongewenste effecten bestonden uit anemie, vermindering van lymfoïde responsiviteit, dosisafhankelijke afname van de T-celafhankelijke antilichaamrespons en sterk afgenomen IgM- en IgG-concentraties, die over het algemeen overeenkwamen met observaties in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij volwassen ratten.

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten RVG 130753	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 23 van 24

De waargenomen toename van B-cellen bij juveniele ratten werd niet waargenomen bij volwassen ratten. Het belang van dit verschil is onbekend, maar er werd complete reversibiliteit aangetoond, net als bij de meeste andere bevindingen.

Vanwege de hoge sensitiviteit van dieren voor teriflunomide werden juveniele ratten blootgesteld aan lagere niveaus dan de maximaal aanbevolen menselijke dosis (MRHD) voor kinderen en jongeren

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Hydroxypropylcellulose (lage viscositeitsgraad)

Microkristallijne cellulose (graad-102)

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat.

Tabletomhulling:

Hypromellose 2910 (E464)

Titaandioxide (E171)

Talk (E553b)

Macrogol 6000 (E1521)

Indigokarmijn aluminiumlak (E132).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Drievoudig gelamineerde Cold Form (Alu - Alu) blisterverpakking:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Witte opaak PVC/PVdC-Aluminiumfolie blisterverpakking:

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en andere instructies>

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in Drievoudig gelamineerde Cold Form (Alu - Alu) blisterverpakking en witte opaak PVC/PVdC-Aluminiumfolie blisterverpakking.

Verpakkingsgroottes:

Blisterverpakkingen: 14, 28, 30, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100, 120 en 200 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Teriflunomide Aurobindo 14 mg, filmomhulde tabletten RVG 130753	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2410 Pag. 24 van 24

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 130753

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 oktober 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST