

Platzhalter für  
Textgenehmigungsstempel

## **Teriflunomid Devatis, Teriflunomid Devatis QOD**

### **Zusammensetzung**

#### *Wirkstoffe*

Teriflunomid

#### *Hilfsstoffe*

*Kern:* Lactosemonohydrat (74,5 mg), Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.

*Umhüllung:* Hypromellose, Titandioxid (E171), Triacetin, Indigotin (E132).

Enthält 0,315 mg Natrium pro Filmtablette.

### **Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Teriflunomid Devatis und Teriflunomid Devatis QOD (QOD = quaque other die):

Filmtabletten – 14 mg Teriflunomid pro Tablette.

### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Teriflunomid Devatis wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (MS) angewendet.

### **Dosierung/Anwendung**

Die Behandlung mit Teriflunomid Devatis sollte von einem Arzt bzw. einer Ärztin eingeleitet und überwacht werden, der/die in der Behandlung der multiplen Sklerose erfahren ist.

#### *Dosierung*

##### *Erwachsene*

Die für Teriflunomid Devatis empfohlene Dosierung ist 14 mg einmal täglich oral (Schachtel Teriflunomid Devatis). Teriflunomid Devatis kann während oder ausserhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

##### *Kinder*

Die empfohlene Dosierung von Teriflunomid Devatis bei Patienten ab 10 Jahren ist abhängig vom Körpergewicht:

- Kinder mit einem Körpergewicht > 40 kg: eine 14-mg-Tablette oral eingenommen, einmal täglich (Schachtel Teriflunomid Devatis).
- Kinder mit einem Körpergewicht ≤40 kg: eine 14-mg-Tablette oral eingenommen, jeden zweiten Tag (Schachtel Teriflunomid Devatis QOD).

Kinder, die ein stabiles Körpergewicht von über 40 kg erreichen, sollten auf eine 14-mg-Tablette einmal täglich umsteigen.

### *Empfohlene Vorsichtsmassnahmen*

Vor Beginn der Behandlung müssen die Transaminase- und Bilirubin-Werte bestimmt werden. In den ersten sechs Monaten der Behandlung sollten mindestens einmal im Monat die SGPT-Werte (ALT) kontrolliert werden. Anschliessend wird empfohlen, die SGPT-Werte (ALT) alle 6 bis 8 Wochen zu kontrollieren.

Vor Behandlungsbeginn sollte ein vollständiges Blutbild einschliesslich Zählung der Leukozyten und Thrombozyten angefertigt werden. Wenn die Behandlung fortgesetzt wird, ist diese Kontrolle regelmässig zu wiederholen, insbesondere in Fällen, in denen Anzeichen oder Symptome einer Infektion oder einer Myelosuppression auftreten.

Vor Beginn der Behandlung sollte ferner eine Untersuchung zur Früherkennung einer latenten Tuberkulose-Infektion durchgeführt werden.

Der Blutdruck ist vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung regelmässig zu kontrollieren (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

#### *Ältere Patienten*

Zu Teriflunomid Devatis wurden keine spezifischen Untersuchungen an älteren Patienten (über 65 Jahren) durchgeführt.

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen/Hypoproteinämie*

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Es liegen jedoch keine Daten zu Dialysepatienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor. Daher wird die Anwendung von Teriflunomid für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Teriflunomid kontraindiziert (siehe Abschnitt «Kontraindikationen»).

#### *Kinder und Jugendliche*

Zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Teriflunomid Devatis bei Patienten unter 10 Jahren liegen keine Nachweise vor.

### **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff (insbesondere Patienten mit Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom oder polymorphem Erythem in der Vorgeschichte), gegenüber Leflunomid oder gegenüber einem der im Abschnitt «Zusammensetzung» genannten Hilfsstoffe.

Gleichzeitige Verabreichung von Teriflunomid und Leflunomid.

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C).

Es liegen keine Daten zu Dialysepatienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor.

Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z.B. bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms oder einer schweren Leberinsuffizienz.

Schwerer Immundefekt, z.B. AIDS.

Schwere Knochenmarksinsuffizienz, oder starke Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie.

Schwerer aktiver Infekt bis zu seiner Klärung.

Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung und während eines bestimmten Zeitraums nach Ende der Behandlung keine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Mütter dürfen während der Behandlung mit Teriflunomid nicht stillen.

Die Anwendung von Teriflunomid ist bei Kindern unter 10 Jahren sowie bei Patienten über 65 Jahren nicht zu empfehlen, da für diese Patientengruppen keine klinischen Erfahrungswerte mit diesem Arzneimittel vorliegen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Teriflunomid hat im Allgemeinen eine lange Halbwertszeit von etwa 20 Tagen. Daher sollten im Falle schwerwiegender unerwünschter Wirkungen, für die ein Kausalzusammenhang mit Teriflunomid vermutet wird, auch nach Abbruch der Therapie Auswaschmassnahmen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt «Auswaschmassnahmen»). Bei Schwangeren sind neben Auswaschmassnahmen regelmässige Kontrollen der Plasmawerte durchzuführen (siehe Abschnitt «Schwangerschaft»).

#### *Wirkungen auf die Leber*

Bei Patienten unter Teriflunomid wurde ein Anstieg der Leberenzyme beobachtet. Bei placebokontrollierten Studien bei Erwachsenen trat bei 6,2% der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten ein Anstieg der Transaminasen (ALT) auf das bis zu Dreifache des oberen Normwerts

(ONW) auf, gegenüber 3,8% der Patienten in der Placebogruppe. Ein Anstieg des ONW der ALT auf das Fünffache oder mehr trat bei 2,2% der Patienten unter Teriflunomid auf, ggü. 2,6% in der Placebogruppe.

Diese erhöhten Werte waren in erster Linie im Verlauf der ersten 6 Monate der Behandlung zu beobachten. In der Hälfte der Fälle war ohne Absetzen der Behandlung eine Rückkehr zu Normalwerten zu beobachten. Im Laufe von klinischen Studien wurde die Verabreichung von Teriflunomid aufgrund eines Anstiegs des ALT-Werts auf das mehr als Dreifache des ONW unterbrochen. Die Serumtransaminase-Werte sind etwa innerhalb von zwei Monaten nach Absetzen von Teriflunomid auf den Normalwert zurückgekehrt.

Während der Post-Marketing-Phase wurden Fälle von durch Arzneimittel induzierten Leberschädigungen beobachtet, die manchmal lebensbedrohlich waren, meist bei gleichzeitiger Einnahme von Teriflunomid in Kombination mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln.

In den 6 Monaten vor Beginn einer Behandlung mit Teriflunomid Devatis müssen die Transaminase- und Bilirubinwerte des Patienten gemessen werden.

In den ersten sechs Monaten der Behandlung müssen mindestens einmal im Monat die SGPT-Werte (ALT) kontrolliert werden. Anschliessend wird empfohlen, die SGPT-Werte (ALT) alle 6 bis 8 Wochen oder bei Verabreichung anderer potenziell lebertoxischer Medikamente zu kontrollieren. Während der Behandlung mit Teriflunomid Devatis müssen bei Patienten, bei denen Symptome auftreten, die eine Leberdysfunktion vermuten lassen, wie etwa Übelkeit mit ungeklärter Ursache, Erbrechen, Bauchschmerzen, Erschöpfung, Anorexie oder Ikterus und/oder dunklem Urin, die Leberenzyme kontrolliert werden. Die Verabreichung von Teriflunomid Devatis muss unterbrochen werden, wenn eine Leberschädigung vermutet wird; es ist ratsam, die Behandlung mit Teriflunomid Devatis zu unterbrechen, wenn die Leberenzyme nachweislich stark erhöht sind (um das mehr als Dreifache des ONW) und eine Auswaschmassnahme durchgeführt werden müsste. Nach Absetzen von Teriflunomid Devatis wird empfohlen, die Leberenzyme wöchentlich weiterhin so lange zu kontrollieren, bis die Normwerte wieder erreicht sind.

Bei Patienten mit vorgeschädigter Leber ist davon auszugehen, dass bei Einnahme von Teriflunomid Devatis das Risiko eines Anstiegs der Leberenzyme erhöht ist. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Teriflunomid Devatis kontraindiziert. Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat und/oder anderen lebertoxischen Substanzen ist in diesen Fällen nicht empfehlenswert, da diese das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen auf die Leber erhöhen kann. Bei Patienten mit starkem Alkoholkonsum ist aufgrund der Potenzierung lebertoxischer Wirkungen bei der Anwendung von Teriflunomid Vorsicht geboten.

*Wirkungen auf den Blutdruck*

In placebokontrollierten Studien bei Erwachsenen lag unter Teriflunomid 14 mg die durchschnittliche Veränderung des systolischen Drucks im Vergleich zum Ausgangswert bei 2,7 mmHg und unter Placebo bei -0,6 mmHg. Unter Teriflunomid 14 mg lag die Veränderung des diastolischen Drucks im Vergleich zum Ausgangswert bei 1,9 mmHg und unter Placebo bei -0,3 mmHg. Eine Hypertonie als unerwünschte Wirkung wurde bei 4,3% der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten gemeldet; bei den Patienten, die Placebo erhielten, lag der Wert bei 1,8%. Der Blutdruck muss vor Beginn der Behandlung gemessen und dann in regelmässigen Intervallen kontrolliert werden. Wenn während der Behandlung mit Teriflunomid Devatis eine Erhöhung des Blutdrucks festzustellen ist, sind entsprechende Massnahmen zu ergreifen.

### *Infektionen/Tuberkulose-Früherkennung*

Arzneimittel, die sich auf das Immunsystem auswirken (Immunmodulatoren), können die Anfälligkeit für Infektionen (einschliesslich opportunistischer Infektionen), sowie den Schweregrad der Infektionen erhöhen.

Im Rahmen placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen wurde bei Gabe von Teriflunomid 14 mg (2,7%) im Vergleich zu Placebo (2,2%) kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen beobachtet. Ein Patient, der über einen Zeitraum von 1,7 Jahren Teriflunomid 14 mg erhalten hatte, verstarb jedoch als Folge einer Sepsis aufgrund von Klebsiella pneumonia. In den klinischen Studien zu Teriflunomid wurde ein Fall einer reaktivierten Hepatitis aufgrund von Cytomegalovirus beobachtet. Aufgrund der immunmodulatorischen Wirkung von Teriflunomid muss jedoch bei Patienten, bei denen eine schwere Infektion auftritt, die Aussetzung der Behandlung mit Teriflunomid Devatis in Betracht gezogen werden und vor einer erneuten Gabe des Mittels der Nutzen gegenüber dem Risiko für den Patienten erneut abgewogen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit kann eine Auswaschmassnahme mit Cholestyramin oder Kohle in Betracht gezogen werden. Patienten, die Teriflunomid Devatis einnehmen, müssen darauf hingewiesen werden, dass sie ihrem Arzt bzw. ihrer Ärztin alle Anzeichen einer Infektion mitteilen sollten. Patienten mit aktiven akuten oder chronischen Infekten dürfen mit der Einnahme von Teriflunomid Devatis erst beginnen, wenn der Infekt behandelt wurde (bzw. die Infekte behandelt wurden).

Teriflunomid Devatis wird nicht bei Patienten mit schwerer Immundefizienz, Erkrankung des Knochenmarks oder schweren, unkontrollierten Infektionen empfohlen.

In klinischen Studien sind Fälle von Tuberkulose aufgetreten. Vor Beginn einer Behandlung eines Patienten mit Teriflunomid Devatis muss eine Früherkennungsuntersuchung auf latente Tuberkulose durchgeführt werden. Zur Sicherheit und Wirkung von Teriflunomid bei Patienten mit positivem Tuberkulosebefund liegen noch keine klinischen Studiendaten vor.

Patienten mit reaktivem Befund im Tuberkulin-Test müssen vor Beginn einer Behandlung mit Teriflunomid Devatis aufgrund des Risikos einer Reaktivierung der Tuberkulose eine Behandlung nach den medizinischen Standards erhalten und anschliessend sorgsam überwacht werden.

### *Hämatologische Wirkungen*

In placebokontrollierten klinischen Studien zu Teriflunomid wurde ein durchschnittlicher Rückgang der Zahl der weissen Blutkörperchen von <15% beobachtet (insbesondere Neutrophile und Lymphozyten), bei manchen Patienten ein noch stärkerer Rückgang. Der Rückgang der durchschnittlichen Zellzahl trat im Lauf der ersten sechs Wochen auf, der Wert stabilisierte sich dann jedoch im weiteren Verlauf der Behandlung. Die Wirkung auf die Anzahl der Erythrozyten (<2%) und der Thrombozyten (<10%) war weniger stark ausgeprägt. Aus Gründen der Sicherheit muss vor Beginn einer Behandlung mit Teriflunomid Devatis ein aktuelles Blutbild vorliegen und während der Behandlung mit Teriflunomid Devatis ist das Blutbild regelmässig zu kontrollieren.

### *Neoplasmen*

Bei Gabe bestimmter immunmodulatorischer Wirkstoffe ist das Krebsrisiko erhöht, insbesondere das Risiko für lymphoproliferative Störungen. In früheren Studien zu Teriflunomid zeigte sich zwar keine wesentlich erhöhte Inzidenz von malignen Tumoren oder lymphoproliferativen Störungen, aber um einschätzen zu können, ob bei einer Behandlung mit Teriflunomid ein erhöhtes Risiko für solche Erkrankungen besteht, wären grösser angelegte Studien über einen längeren Zeitraum erforderlich.

### *Periphere Neuropathie*

Fälle von peripherer Neuropathie (Polyneuritis und Mononeuropathie wie etwa Karpaltunnelsyndrom) wurden bei mit Teriflunomid behandelten Patienten beobachtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Der Zustand der meisten Patienten verbesserte sich nach Absetzen von Teriflunomid. Dennoch wurde in Bezug auf den Verlauf eine grosse Variabilität zwischen den Patienten beobachtet; bei einigen heilte die Neuropathie aus, bei anderen hielten die Symptome an. Fälle von peripherer Neuropathie wurden ebenfalls bei Patienten berichtet, die mit Leflunomid (Arava®) behandelt wurden.

Bei Patienten über 60 Jahren können die gleichzeitige Gabe von neurotoxischen Arzneimitteln und eine Diabeteserkrankung das Risiko von peripherer Neuropathie erhöhen.

Sollten während der Behandlung mit Teriflunomid Devatis Symptome einer peripheren Neuropathie auftreten, sollten der Abbruch der Behandlung sowie Auswaschmassnahmen in Betracht gezogen werden.

### *Akute Niereninsuffizienz*

In placebokontrollierten Studien trat bei 10 von 844 (1,2%) mit Teriflunomid behandelten Patienten eine vorübergehende akute Niereninsuffizienz auf, mit einem um 100% oder mehr erhöhten Kreatininwert gegenüber ihrem ursprünglichen Serumkreatininwert. Im Vergleich dazu zeigten sich bei keinem der 421 Patienten der Placebogruppe erhöhte Werte. Bei sieben der zehn betroffenen Patienten lag der Höchstwert der Kreatinin-Clearance bei unter 30 ml/Minute. Bei jedem der 10 Patienten war bei nachfolgenden Messungen (6 bis 48 Stunden nach dem erhöhten Kreatininwert im Blut) bei fortgesetzter Anwendung von Teriflunomid der Serumkreatininspiegel wieder normal. Die

erhöhten Kreatininwerte im Blut wurden im Zeitraum von 12 Wochen bis 2 Jahren nach der ersten Dosis Teriflunomid gemessen. Von den 6 Patienten, von denen Kaliumwerte im Serum vorlagen, zeigte sich bei 3 Patienten (50%) eine Hyperkaliämie (Messwerte: 6,7, >7,3 und >7,3 mmol/l). Es wurden keine damit verbundenen Symptome berichtet.

Teriflunomid bewirkt eine erhöhte Harnsäure-Clearance mit einer durchschnittlichen Senkung des Harnsäurespiegels im Serum von 20-30%. Eine mögliche Erklärung für die Fälle, in denen unter Teriflunomid eine vorübergehende akute Niereninsuffizienz beobachtet wurde, könnte eine Urat-Nephropathie sein. Die mit einer Urat-Nephropathie auftretenden Symptome, wie Lumbalgie oder Schmerzen im Lumbalbereich, wurden zwar nicht genannt, jedoch wurden solche Daten auch nicht systematisch erhoben. Es wurden auch keine auslösenden Faktoren wie Austrocknung, sportliche Aktivität oder eine erhöhte körperliche Aktivität in den 30 Tagen vor dem unerwünschten Ereignis genannt, allerdings wurden auch derartige Daten nicht systematisch erhoben.

Daher ist während der Behandlung mit Teriflunomid Devatis unbedingt auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Urikosurika wie Probenecid oder Losartan geboten, da ein potenzielles Risiko einer vorübergehenden Niereninsuffizienz besteht.

### *Hyperkaliämie*

In placebokontrollierten Studien trat bei 8/829 (1,0%) Patienten in der mit Teriflunomid behandelten Gruppe eine iatrogene Hyperkaliämie >7,0 mmol/l auf, demgegenüber bei nur 1/414 (0,2%) der Patienten unter Placebo. Bei zwei Patienten unter Teriflunomid trat eine Hyperkaliämie >7,0 mmol/l mit akuter Niereninsuffizienz auf. Zu den möglichen Ursachen in den anderen Fällen liegen keine Daten vor. Wenn bei mit Teriflunomid Devatis behandelten Patienten Symptome einer Hyperkaliämie oder einer akuten Niereninsuffizienz auftreten, muss der Serum-Kaliumspiegel kontrolliert werden.

### *Schwerwiegende Hautreaktionen*

Unter Teriflunomid wurde über schwerwiegende, manchmal tödliche Hautreaktionen einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom sowie Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen berichtet.

Bei Haut- und/oder Schleimhautreaktionen (Stomatitis ulcerosa), die generalisierte schwerwiegende Hautreaktionen vermuten lassen (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom oder Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen), muss Teriflunomid und jede andere potenziell verantwortliche Behandlung abgebrochen werden und es müssen sofort Auswaschmassnahmen eingeleitet werden. In diesem Fall dürfen die Patienten Teriflunomid nicht mehr ausgesetzt werden (siehe «Kontraindikationen»).

### *Reaktionen des Atemtrakts*

Zu Teriflunomid wurden im Zusammenhang mit seiner Anwendung nach der Markteinführung Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen einschliesslich akuter interstitieller Pneumonien berichtet. Während der Behandlung mit dem Vorläufermolekül, Leflunomid (Arava®), wurden ebenfalls Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen und der Verschlechterung vorbestehender interstitieller Lungenerkrankungen berichtet. Interstitielle Lungenerkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung in akuter Form mit variablem klinischem Bild auftreten. Interstitielle Lungenerkrankungen können einen tödlichen Verlauf nehmen. Das Auftreten oder eine Verschlechterung von Lungensymptomen wie Husten oder Atemnot mit oder ohne Fieber kann einen Grund für den Abbruch der Behandlung und ein Klären der Ursache darstellen. Wenn eine Unterbrechung der Behandlung mit Teriflunomid Devatis erforderlich ist, sollten Auswaschmassnahmen in Erwägung gezogen werden.

### *Warfarin*

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Teriflunomid mit Warfarin oder mit Arzneimitteln mit ähnlicher Wirkungsweise als Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocumon oder Acenocumarol wird empfohlen, den INR-Wert mindestens bei Beginn und am Ende der Behandlung zu kontrollieren und engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt «Interaktionen»).

### *Impfung*

In zwei klinischen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Impfung mit inaktivierten Neoantigenen (erste Impfung) oder Recall-Antigenen (erneute Exposition) während der Behandlung mit Teriflunomid demonstriert. Die Gabe von abgeschwächten Lebendimpfstoffen kann zu einem Infektionsrisiko führen und ist daher zu vermeiden.

### *Behandlung mit Immunsuppressoren oder Immunmodulatoren*

Da Leflunomid die Muttersubstanz von Teriflunomid ist, ist die gleichzeitige Verabreichung von Teriflunomid und Leflunomid kontraindiziert.

Die gleichzeitige Verabreichung mit antineoplastischen Therapien oder Immunsuppressoren zur Behandlung der MS wurde bisher nicht untersucht. Bei Unbedenklichkeitsstudien, in deren Rahmen während eines Zeitraums bis zu 12 Monaten Teriflunomid als Begleitmedikation zur Behandlung mit anderen Immunmodulatoren (Interferon Beta, Glatirameracetat) verabreicht wurde, zeigten sich keine besonderen Probleme. Für die langfristige Unbedenklichkeit dieser gemeinsam verabreichten Wirkstoffe für die Behandlung der multiplen Sklerose liegen keine Nachweise vor.

Wenn bei einem Patienten entschieden wird, dass er von Teriflunomid Devatis auf einen anderen, potenziell hämatotoxischen Wirkstoff umgestellt werden soll, sollte als Vorsichtsmassnahme aufgrund von Überschneidungen in der systemischen Exposition bezüglich dieser Wirkstoffe die hämatologische Toxizität überwacht werden. Durch die Anwendung von Auswaschverfahren könnte

dieses Risiko verringert werden, allerdings könnte infolgedessen auch ein Rückfall auftreten (insbesondere bei Patienten mit guter Response auf die Behandlung mit Teriflunomid Devatis).  
Teriflunomid Devatis enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### *Pädiatrische Population*

In der klinischen pädiatrischen Studie wurden bei Patienten, die Teriflunomid erhielten, Fälle von Pankreatitis, einige davon akut, beobachtet (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen»). Klinische Symptome waren unter anderem Abdominalschmerz, Übelkeit und/oder Erbrechen. Bei diesen Patienten waren die Amylase- und Lipasewerte im Serum erhöht. Der Zeitpunkt bis zum Auftreten reichte von wenigen Monaten bis zu drei Jahren. Patienten sollten über die spezifischen Symptome einer Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf Pankreatitis sollten die Pankreasenzyme und damit zusammenhängende Laborparameter bestimmt werden. Bei einer bestätigten Pankreatitis sollte Teriflunomid abgesetzt und ein Verfahren zur beschleunigten Elimination eingeleitet werden (siehe nachfolgender Abschnitt).

Eine Erhöhung der Kreatininphosphokinase (CPK) wurde bei 5,5% der mit Teriflunomid behandelten Patienten berichtet, während es 0% bei mit Placebo behandelten Patienten waren. Die Mehrheit der Fälle stand mit dokumentierter körperlicher Aktivität in Zusammenhang. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von Teriflunomid kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Bei Symptomen einer möglichen Muskelschädigung (z.B. Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Krämpfe) sollten mittels Laboruntersuchungen CPK-Spiegel und andere biologische Werte bestimmt werden. Möglicherweise sind zusätzliche, regelmässige CPK-Kontrollen angezeigt.

### *Auswaschverfahren: Cholestyramin und Aktivkohle*

Teriflunomid wird nur langsam aus dem Plasma eliminiert. Wenn eine schnelle Senkung der Plasmakonzentration erforderlich ist, kann ein Auswaschverfahren eingeleitet werden.

Ohne Anwendung eines Auswaschverfahrens dauert es durchschnittlich acht Monate, bis Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l erreicht sind. Aufgrund der von Patient zu Patient unterschiedlichen Clearance kann es jedoch bis zu zwei Jahre dauern.

Die Elimination von Teriflunomid über den Blutkreislauf kann mittels Verabreichung von Cholestyramin oder Aktivkohle durch die Unterbrechung der Reabsorption im Darmtrakt beschleunigt werden. Die während einer 11-tägigen Auswaschtherapie zur Elimination von Teriflunomid (mit 4 g Cholestyramin 3x täglich, 8 g Cholestyramin 3x täglich oder 50 g Aktivkohle 2x täglich, jeweils nach Absetzen von Teriflunomid) gemessenen Teriflunomid-Spiegel haben gezeigt, dass diese

Dosisschemata zur Beschleunigung der Elimination von Teriflunomid wirksam sind und zu einer über 98%-igen Verringerung der Konzentration von Teriflunomid im Blutplasma führen, wobei Cholestyramin schneller wirkt als Aktivkohle. Die Entscheidung für eines der drei Auswaschverfahren hängt davon ab, wie gut sie vom Patienten vertragen werden. Wenn die Dosierung von Cholestyramin 8 g 3x täglich nicht gut vertragen wird, kann zu Cholestyramin 4 g 3x täglich übergegangen werden. Ansonsten kann auch Aktivkohle verwendet werden (die Behandlung muss nicht unbedingt an 11 aufeinander folgenden Tagen erfolgen, es sei denn, dass die Teriflunomid-Konzentration im Plasma sehr schnell reduziert werden muss).

### Interaktionen

#### *Pharmakokinetische Interaktionen anderer Arzneimittel mit Teriflunomid*

##### *Starke Induktoren von Cytochrom P450 (CYP) und Transportern*

Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Dosen (600 mg 1x täglich über einen Zeitraum von 22 Tagen) Rifampicin (ein Induktor von CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A, sowie Ausfluss-Transportern wie Glykoprotein P [P-gp] und Brustkrebs-Resistenz-Protein [BCRP]) zusammen mit Teriflunomid (70 mg als Einzeldosis) bewirkt eine um etwa 40% reduzierte Teriflunomid-Exposition. Bei der Anwendung von Rifampicin und anderen bekannten starken Induktoren von CYP und Transportern wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut ist während der Behandlung mit Teriflunomid Vorsicht geboten.

Nach der Datenlage zu Untersuchungen *in vitro* ist Teriflunomid ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP), ein Ausfluss-Transporter. Inhibitoren des BCRP (wie Ciclosporin, Eltrombopag und Gefitinib) können die Teriflunomid-Exposition erhöhen.

Es wurde nicht untersucht, ob Teriflunomid ein Substrat für andere Ausfluss-Transporter (wie MRP2 [ABCC2] oder BSEP [ABCB11]) ist. Interaktionen von Inhibitoren dieser Transporter mit der Elimination von Teriflunomid können nicht ausgeschlossen werden. Ebenso kann nicht ausgeschlossen werden, dass Teriflunomid diese Transporter hemmt oder dass es die Ausscheidung anderer Substanzen über MRP2 und BSEP beeinflusst.

##### *Antibiotika*

Die Ausscheidung über die Galle ist einer der wichtigsten Eliminationswege von Teriflunomid. Es ist nicht bekannt, ob Teriflunomid mit der Galle wie eine nicht metabolisierte Substanz ausgeschieden wird oder in Form eines Glucuronids von Teriflunomid, allerdings wurde diese Form beim Menschen nicht gefunden, weder im Plasma, noch im Urin oder im Stuhl.

Teriflunomid-Glucuronid könnte durch die Aktivität der  $\beta$ -Glucuronidase, die mit der Darmflora im Zusammenhang steht, hydrolysiert werden, so dass eine erneute Reabsorption von nicht metabolisiertem Teriflunomid erfolgt (enterohepatischer Zyklus (siehe «Pharmakokinetik»)).

Wenn der Metabolit Glucuronid in der Galle zu finden wäre, könnte die gleichzeitige Verabreichung von Teriflunomid mit Antibiotika, die über einen längeren Zeitraum genommen werden, die Darmflora

schädigen und sich auf die Aktivität der  $\beta$ -Glucuronidase auswirken und damit die Freisetzung von Teriflunomid in Form von Glucuronid verringern. Folglich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Verabreichung von Teriflunomid mit einer Antibiotika-Langzeittherapie die Teriflunomid-Exposition und dessen Wirksamkeit reduziert.

Daher ist bei einer längeren gemeinsamen Verabreichung von Teriflunomid und Antibiotika, die die Darmflora beeinflussen, Vorsicht geboten und es sollte eine Messung der Plasmakonzentrationen von Teriflunomid in Erwägung gezogen werden.

### *Pharmakokinetische Interaktionen von Teriflunomid mit anderen Arzneimitteln*

#### *Wirkung von Teriflunomid auf das Substrat von CYP2C8: Repaglinid*

Nach wiederholter Verabreichung von Teriflunomid war eine Erhöhung der  $C_{max}$  und der mittleren AUC von Repaglinid (um das 1,7- bzw. 2,4-fache) zu beobachten, was nahelegt, dass Teriflunomid in vivo ein moderater Inhibitor von CYP2C8 ist. Aus diesem Grund ist bei der Anwendung von Arzneimitteln, die von CYP2C8 metabolisiert werden, wie etwa Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon, während der Behandlung mit Teriflunomid Vorsicht geboten.

#### *Wirkung von Teriflunomid auf Warfarin*

Es wurde eine Verringerung des höchsten Werts der INR (International Normalized Ratio) um 25% bei der gemeinsamen Verabreichung von Teriflunomid mit Warfarin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin beobachtet. Daher wird bei gleichzeitiger Verabreichung von Teriflunomid mit Warfarin oder Arzneimitteln mit ähnlicher Wirkungsweise als Vitamin-K-Antagonisten (wie Phenprocumon) empfohlen, den INR-Wert engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### *Wirkung von Teriflunomid auf orale Kontrazeptiva*

Nach wiederholter Verabreichung von Teriflunomid war eine Erhöhung der  $C_{max}$  und der durchschnittlichen  $AUC_{0-24}$  von Ethinylestradiol (um das 1,58- bzw. 1,54-fache) und der  $C_{max}$  und der  $AUC_{0-24}$  von Levonorgestrel (um das 1,33- bzw. das 1,41-fache) zu beobachten. Auch wenn nicht zu erwarten ist, dass diese Wechselwirkung von Teriflunomid sich ungünstig auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva auswirkt, ist es dennoch ratsam, den Typ oder die Dosierung des zusammen mit Teriflunomid zu verwendenden oralen Kontrazeptivums zu überdenken.

#### *Wirkung von Teriflunomid auf das Substrat von CYP1A: Koffein*

Nach wiederholter Verabreichung von Teriflunomid war eine Reduzierung der  $C_{max}$  und der mittleren AUC von Koffein (Substrat von CYP1A2) um 18% bzw. 55% zu beobachten, was nahelegt, dass Teriflunomid in vivo ein moderater Induktor von CYP1A2 ist. Aus diesem Grund ist bei der Anwendung von Arzneimitteln, die von CYP1A2 metabolisiert werden (wie etwa Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin) während der Behandlung mit Teriflunomid Vorsicht geboten, da letzteres zu einer verringerten Wirksamkeit der vorgenannten Arzneimittel führen kann.

### *Wirkung von Teriflunomid auf Substrate des Organo-Anion-Transporter 3 (OAT3)*

Nach wiederholter Verabreichung von Teriflunomid war eine Erhöhung der  $C_{max}$  und der mittleren AUC von Cefaclor (um das 1,43- bzw. 1,54-fache) zu beobachten, was nahelegt, dass Teriflunomid in vivo ein Inhibitor von OAT3 ist. Daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Teriflunomid mit Substraten von OAT3 wie Cefaclor, Penicillin G, Ciprofloxacin, Indomethacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Methotrexat oder Zidovudin Vorsicht geboten, da Teriflunomid eine Erhöhung der Exposition gegenüber diesen Substanzen bewirken kann.

### *Wirkung von Teriflunomid auf das Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP) und/oder auf andere Substrate der Organo-Anion-Transporter-Polypeptide B1 und B3 (OATPB1/B3)*

Nach wiederholter Verabreichung von Teriflunomid war eine Erhöhung der  $C_{max}$  und der mittleren AUC von Rosuvastatin (um das 2,65- bzw. 2,51-fache) zu beobachten. Jedoch hatte diese erhöhte Exposition im Plasma gegenüber Rosuvastatin keine offensichtliche Auswirkung auf die Aktivität der HMG-CoA-Reduktase (Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase). Bei Rosuvastatin ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Teriflunomid eine Reduzierung der Dosis um 50% zu empfehlen. Bezüglich der anderen Substrate von BCRP (z.B. Methotrexat, Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin) und OATP, insbesondere der Inhibitoren der HMG-Co-Reduktase (z.B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Methotrexat, Nateglinid, Repaglinid, Rifampin), ist bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Teriflunomid ebenfalls Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer übermässigen Arzneimittelexposition ist eine engmaschige Überwachung zu empfehlen sowie bei Bedarf eine entsprechende Dosisreduzierung.

## **Schwangerschaft, Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Die klinischen Daten sind begrenzt. Die Daten aus klinischen Studien und Pharmakovigilanz-Berichten zu >150 Schwangerschaften von mit Teriflunomid behandelten Patientinnen und >300 Schwangerschaften von mit Leflunomid behandelten Patientinnen deuten nicht auf eine erhöhte Zahl an kongenitalen Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Teriflunomid-Exposition im ersten Schwangerschaftstrimester hin, wenn auf die Teriflunomid-Exposition ein Auswaschverfahren erfolgt. Beim Menschen wurde keine bestimmte Art der kongenitalen Missbildung beobachtet. Die begrenzte Datenlage ist zurückzuführen auf die unzureichende Anzahl an gemeldeten Schwangerschaften, anhand derer Rückschlüsse gezogen werden können, auf die kurze Dauer der Arzneimittelexposition während der gemeldeten Schwangerschaften, wodurch eine umfassende Beurteilung der Risiken für den Fötus verhindert wird, auf unvollständige Berichte sowie auf die fehlende Möglichkeit zur Kontrolle der Störfaktoren (wie beispielsweise eine zugrunde liegende Erkrankung der Mutter und die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln).

In tierexperimentellen Studien fand sich eine Reproduktionstoxizität (siehe «Präklinische Daten»).

Bei Schwangeren darf Teriflunomid nicht angewendet werden. Das gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung keine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Sie dürfen erst schwanger werden, wenn die Wirkstoffkonzentration im Blut auf unter 0,02 mg/l gesunken ist (Wartezeit oder Auswaschverfahren, siehe «Pharmakokinetik»).

Vor Beginn einer Behandlung mit Teriflunomid ist eine Schwangerschaft zuverlässig auszuschließen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist es empfehlenswert, mit einer Behandlung mit Teriflunomid Devatis erst zu beginnen, wenn sichergestellt ist, dass sie eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden. Die Patientin muss darüber aufgeklärt werden, dass sie bei ausbleibender Menstruation oder wenn aus anderen Gründen eine Schwangerschaft vermutet wird, sofort ihren Arzt bzw. ihre Ärztin darüber informieren muss, damit ein Schwangerschaftstest durchgeführt wird. Wenn dieser Test positiv ausfällt, müssen Arzt/Ärztin und Patientin das Risiko für die bestehende Schwangerschaft besprechen.

Wenn Teriflunomid Devatis abgesetzt wird, muss die Patientin eine Empfängnisverhütungsmethode anwenden, bis die Teriflunomid-Konzentration im Plasma weniger als 0,02 mg/l beträgt.

Frauen, die eine Schwangerschaft planen, oder Schwangere müssen darüber aufgeklärt werden, dass ein Auswaschverfahren angewendet werden kann, um die Teriflunomid-Konzentration im Plasma möglichst schnell zu senken. Ohne Auswaschverfahren dauert es durchschnittlich acht Monate, bis Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l erreicht sind. Da die Clearance des Arzneimittels individuellen Schwankungen unterliegt, ist es möglicherweise bei manchen Patientinnen erforderlich, die Teriflunomid-Konzentration im Plasma bis zu zwei Jahre nach Absetzen des Mittels zu kontrollieren. Ein Auswaschverfahren kann jederzeit nach Absetzen von Teriflunomid Devatis eingeleitet werden.

### *Anwendung beim Mann*

Das durch die Behandlung von Männern mit Teriflunomid verursachte toxische Risiko für männliche Embryos und Föten wird als gering angesehen. Man nimmt an, dass die Exposition im Plasma der Frau über das Spermium eines behandelten Mannes um das 100-fache schwächer ist als die Exposition im Plasma im Steady-State nach einer oralen Verabreichung von 14 mg Teriflunomid.

### *Stillzeit*

Tierversuche haben gezeigt, dass Teriflunomid über die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist jedoch nicht bekannt, ob das Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da beim Menschen viele Arzneimittel über die Muttermilch ausgeschieden werden, und da potenziell schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen beim Säugling auftreten können, dürfen Mütter, die Teriflunomid einnehmen, nicht stillen.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Teriflunomid Devatis hat keinen Einfluss bzw. einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Falls unerwünschte Wirkungen auftreten, wie etwa Schwindel, wie bei Leflunomid (dem Muttermolekül) berichtet, kann es vorkommen, dass die Fähigkeit des Patienten, sich zu konzentrieren und angemessen zu reagieren, verändert ist. In diesen Fällen muss der Patient auf das Führen eines Kraftfahrzeugs und die Bedienung von Maschinen verzichten.

### **Unerwünschte Wirkungen**

#### *Zusammenfassung des Unbedenklichkeitsprofils*

#### *Erwachsene*

Insgesamt nahmen 525 an schubförmiger MS erkrankte Patienten im Rahmen von zwei placebokontrollierten Studien (mit 415 Patienten im Placeboarm) sowie im Rahmen einer Studie mit einem Vergleichspräparat mit Wirkstoff (mit 110 Patienten in der Kontrollgruppe) während einer durchschnittlichen Dauer von etwa zwei Jahren 14 mg Teriflunomid einmal täglich ein.

Für die kombinierte Analyse der placebokontrollierten Studien wurden Daten von 2047 Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose herangezogen, die mit Teriflunomid behandelt wurden (1x täglich 7 mg oder 14 mg). In dieser für die Unbedenklichkeitsanalyse herangezogenen Population wurden folgende unerwünschte Reaktionen in der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Gruppe am häufigsten genannt (Angaben jeweils ggü. Placebo): Kopfschmerzen (15,7% ggü. 15,0%), Durchfälle (13,6% ggü. 7,5%), erhöhter ALT-Wert (15,0% ggü. 8,9%), Übelkeit (10,7% ggü. 7,2%) und Alopezie (13,5% ggü. 5,0%). Im Allgemeinen waren Kopfschmerzen, Durchfälle, Übelkeit und Alopezie leicht bis mittelschwer, traten nur vorübergehend auf und führten nur selten zu einer Unterbrechung der Behandlung.

Unerwünschte Wirkungen, die während der placebokontrollierten Studien zu Teriflunomid 14 mg mit einer Rate  $\geq 1\%$  über Placebo gemeldet wurden, sind nachfolgend aufgeführt. Die Häufigkeit des Auftretens wurde folgendermassen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10'000$  bis  $< 1/1000$ ); sehr selten ( $< 1/10'000$ ); Einzelfälle (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse wurden die unerwünschten Reaktionen nach Schweregrad in absteigender Reihenfolge aufgeführt.

#### *Zusammenfassende Auflistung der unerwünschten Reaktionen*

*Infektionen und parasitäre Erkrankungen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)*

*Häufig:* Grippe, Infekt der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Lippenherpes, dentogene Infektion, Laryngitis, Fusspilz.

*Einzelfälle:* schwere Infektionen einschliesslich Sepsis.

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

*Häufig:* Neutropenie (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Erkrankungen des Immunsystems*

*Häufig:* Heuschnupfen.

*Einzelfälle:* Überempfindlichkeitsreaktionen (sofort oder verzögert), darunter Anaphylaxien und Angioödeme.

*Psychiatrische Erkrankungen*

*Häufig:* Ängstlichkeit.

*Erkrankungen des Nervensystems*

*Sehr häufig:* Kopfschmerzen (15,7%).

*Häufig:* Parästhesie, Ischiassyndrom, Karpaltunnelsyndrom.

*Gelegentlich:* Hyperästhesie, Neuralgie, periphere Neuropathie.

*Herzerkrankungen*

*Häufig:* Palpitationen.

*Gefässerkrankungen*

*Häufig:* Hypertonie (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Sehr häufig:* Durchfälle (13,6%), Übelkeit (10,7%).

*Häufig:* Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen, Zahnschmerzen.

*Einzelfälle:* Pankreatitis, Stomatitis, Kolitis.

*Leber- und Gallenerkrankungen*

*Sehr häufig:* erhöhter Alanin-Aminotransferase-Wert (15,0%).

*Häufig:* erhöhter Gamma-Glutamyltransferase-Wert (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), erhöhter Aspartat-Aminotransferase-Wert (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»)

*Unbekannte Häufigkeit:* durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung, akute Hepatitis.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

*Sehr häufig:* Alopezie (13,5%)

*Häufig:* Hautrötungen, Akne.

*Einzelfälle:* schwerwiegende Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen), Psoriasis (einschliesslich Psoriasis pustulosa und Nagel-Psoriasis), Nagelerkrankungen (einschliesslich Onycholyse und Onychomadesis).

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

*Häufig:* Muskel- und Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie.

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

*Häufig:* Pollakisurie (verstärkter Harndrang).

*Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

*Häufig:* Menorrhagie.

*Allgemeine Erkrankungen*

*Häufig:* Schmerzen.

*Untersuchungen*

*Häufig:* Gewichtsverlust, verringerte Anzahl der Neutrophilen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), verringerte Leukozytenzahl (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), Anstieg der Kreatinphosphokinase im Serum.

*Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*

*Gelegentlich:* Posttraumatische Schmerzen.

*Kardiovaskulär bedingter Tod*

Unter etwa 2600 Patienten, die nach der Datenlage vor der Zulassung Teriflunomid eingenommen hatten, waren vier Fälle von kardiovaskulär bedingtem Tod, davon drei Fälle von plötzlichem Herztod und ein Fall von Myokardinfarkt (bei diesem Patienten war in der Vorgeschichte Hyperlipidämie und Hypertonie bekannt). Diese Fälle von kardiovaskulär bedingtem Tod traten im Rahmen von nicht kontrollierten Erweiterungsstudien auf, einer davon neun Jahre nach Beginn der Behandlung. Ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Fällen von kardiovaskulärem Tod und der Behandlung mit Teriflunomid konnte nicht nachgewiesen werden.

*Hypophosphatämie*

In den klinischen Studien trat bei 18% der mit Teriflunomid behandelten Patienten eine leichte Hypophosphatämie auf ( $\geq 0,6$  mmol/l und  $<$  Untergrenze des Normbereichs), gegenüber 9% der Patienten in der Placebogruppe; 5% der mit Teriflunomid behandelten Patienten hatten eine moderate Hypophosphatämie ( $\geq 0,3$  mmol/l und  $< 0,6$  mmol/l), gegenüber 1% der Patienten in der Placebogruppe. Keiner der Patienten in den beiden Behandlungsarmen wies einen Phosphorspiegel im Serum  $< 0,3$  mmol/l auf.

*Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen, die im Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» genannt werden*

Nebenwirkungen auf die Leber, Nebenwirkungen auf den Blutdruck, Infektionen, hämatologische Nebenwirkungen, Hautreaktionen, periphere Neuropathie, akute Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie, Nebenwirkungen auf die Atmung (interstitielle Lungenerkrankungen).

*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

*Alopezie*

Es wurden Fälle von Alopezie berichtet, und zwar in Form einer Ausdünnung der Haare, eines weniger dichten Haarwuchses, in Form von Haarausfall, in manchen Fällen verbunden mit einer veränderten Textur der Haare, davon waren 15,2% der mit 14 mg Teriflunomid behandelten Patienten betroffen, gegenüber 4,3% der Patienten in der Placebogruppe. Bei der Mehrheit der Fälle war das Phänomen diffus oder allgemein über die gesamte Kopfhaut verteilt (keiner der Patienten hatte vollständigen Haarausfall), die Wahrscheinlichkeit des Auftretens war dabei in den ersten sechs Monaten erhöht. Bei einigen Patienten ging das Problem im Lauf der Behandlungszeit spontan zurück. Bei 1,5% der Patienten in der mit 14 mg Teriflunomid behandelten Gruppe wurde aufgrund der Alopezie die Behandlung abgebrochen, in der Placebogruppe waren es 0%.

### *Wirkungen auf die Leber*

In placebokontrollierten Studien wurden die folgenden Ergebnisse ermittelt:

Erhöhte ALT-Werte (auf Basis der Laborergebnisse) im Vergleich zur Baseline – Sicherheitspopulation der placebokontrollierten Studien		
	Placebo (N=997)	Teriflunomid 14 mg (N=1002)
	66/994	
>3 ULN	(6,6%)	80/999 (8,0%)
	37/994	
>5 ULN	(3,7%)	31/999 (3,1%)
	16/994	
>10 ULN	(1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 ULN und Gesamtbilirubin >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

In den mit Teriflunomid behandelten Gruppen wurden häufiger leicht erhöhte Transaminasenwerte und ALT-Werte unter oder gleich 3 x ULN beobachtet als in der Placebogruppe. Die Häufigkeit erhöhter Transaminasen von über 3 x ULN war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Diese erhöhten Transaminasenwerte traten in der Regel im Laufe der ersten sechs Behandlungsmonate auf und waren nach Absetzen der Behandlung reversibel und erreichten nach mehreren Monaten bis mehreren Jahren wieder den Normalzustand.

### *Wirkungen auf den Blutdruck*

In placebokontrollierten Studien wurden die folgenden Ergebnisse ermittelt:

- Der systolische Blutdruck war bei 19,9% der Patienten, die täglich 14 mg Teriflunomid erhielten, >140 mm Hg, während dies in der Placebogruppe bei 15,5% der Patienten der Fall war.
- Der systolische Blutdruck war bei 3,8% der Patienten, die täglich 14 mg Teriflunomid erhielten, >160 mm Hg, während dies in der Placebogruppe bei 2,0 % der Patienten der Fall war.

- Der diastolische Blutdruck war bei 21,4% der Patienten, die täglich 14 mg Teriflunomid erhielten, >90 mm Hg, während dies in der Placebogruppe bei 13,6% der Patienten der Fall war.

### *Infektionen*

In den placebokontrollierten Studien wurde unter Teriflunomid 14 mg (2,7%) gegenüber der Placebogruppe (2,2%) keine Erhöhung der Anzahl schwerwiegender Infektionen festgestellt. Schwerwiegende opportunistische Infektionen traten in jeder Behandlungsgruppe bei 0,2% der Patienten auf. Nach der Markteinführung wurde über schwerwiegende Infektionen einschliesslich Sepsis, manchmal mit letalem Ausgang, berichtet.

### *Hämatologische Wirkungen*

In den placebokontrollierten Studien wurde ein durchschnittlicher Rückgang der Anzahl der weissen Blutkörperchen < 15% im Vergleich zur Baseline beobachtet, der im Wesentlichen die Neutrophilen und die Lymphozyten betraf. Bei bestimmten Patienten wurde jedoch ein stärkerer Rückgang beobachtet. Im Durchschnitt trat der Rückgang der weissen Blutkörperchen in den ersten sechs Wochen auf und stabilisierte sich im Lauf der Behandlung, jedoch auf einem Niveau unterhalb der Baseline (Rückgang von unter 15% im Vergleich zur Baseline). Die Wirkung auf die Anzahl der roten Blutkörperchen (<2%) und der Blutplättchen (<10%) war weniger ausgeprägt.

### *Periphere Neuropathie*

In placebokontrollierten Studien wurden bei Patienten, die mit Teriflunomid behandelt wurden, mehr Fälle von peripherer Neuropathie, einschliesslich Neuropathie und Mononeuropathie (z.B. Karpaltunnelsyndrom), berichtet als in der Placebo-Gruppe. In den placebokontrollierten Pivotalstudien wurden anhand einer Untersuchung der Nervenleitung bei 1,9% der Probanden (17 Patienten), die mit Teriflunomid 14 mg behandelt wurden, Fälle von peripherer Neuropathie bestätigt; in der Placebo-Gruppe lag der entsprechende Wert bei 0,4% der Probanden (4 Patienten). Die Behandlung wurde bei 5 der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten mit peripherer Neuropathie abgesetzt. Eine Heilung wurde nach Absetzen der Behandlung bei 4 Patienten beobachtet. Es wurden nicht alle Fälle von peripherer Neuropathie bei Wiederaufnahme der Behandlung gelöst.

### *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*

Auch wenn Teriflunomid das Risiko einer malignen Erkrankung in klinischen Studien nicht zu erhöhen scheint, führen andere das Immunsystem beeinflussende Arzneimittel zu einer Erhöhung dieses Risikos, insbesondere des Risikos für lymphoproliferative Erkrankungen (Klasseneffekt).

### *Schwere Hautreaktionen*

Unter Teriflunomid wurde seit der Markteinführung über Fälle von schweren Hautreaktionen berichtet (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### *Asthenie*

In placebokontrollierten Studien betrug die Häufigkeit von Asthenien in der Placebogruppe 2,0%, unter Teriflunomid 7 mg 1,6% und unter Teriflunomid 14 mg 2,2%.

### *Pädiatrische Population*

Das beobachtete Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (im Alter zwischen 10 und 17 Jahren), die täglich Teriflunomid erhielten, war dem bei erwachsenen Patienten beobachteten Sicherheitsprofil ähnlich. Jedoch wurden in der pädiatrischen Studie (166 Patienten: 109 in der Teriflunomid-Gruppe und 57 in der Placebo-Gruppe) in der Doppelblindphase bei 1,8% (2/109) der mit Teriflunomid behandelten Patienten Fälle von Pankreatitis berichtet, während in der Placebo-Gruppe keine Fälle berichtet wurden. Eines dieser Ereignisse führte zu einer Hospitalisierung und erforderte korrigierende Massnahmen. In der unverblindeten Studienphase wurden bei mit Teriflunomid behandelten Kindern und Jugendlichen 2 weitere Fälle von Pankreatitis (einer wurde als schwerwiegendes Ereignis berichtet, der andere als nicht schwerwiegendes Ereignis mit leichtem Verlauf) und ein Fall einer schwerwiegenden akuten Pankreatitis (mit Pseudopapillom) berichtet. Bei zwei dieser 3 Patienten führte die Pankreatitis zu einer Hospitalisierung. Zu den klinischen Symptomen dieser Patienten gehörten Abdominalschmerz, Übelkeit und/oder Erbrechen und erhöhte Amylase- und Lipasewerte im Serum. Nach Abbruch der Behandlung sowie der Einleitung eines Verfahrens zur beschleunigten Elimination (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen») und den korrigierenden Massnahmen erholten sich alle Patienten. Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der pädiatrischen Population häufiger berichtet als bei Erwachsenen:

- Alopezie wurde bei 22,0% der mit Teriflunomid behandelten Patienten berichtet, während es 12,3% bei mit Placebo behandelten Patienten waren.
- Infektionen wurden bei 66,1% der mit Teriflunomid behandelten Patienten berichtet, während es 45,6% bei mit Placebo behandelten Patienten waren. Dabei wurde unter Teriflunomid am häufigsten über Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege berichtet.
- Eine Erhöhung der CPK-Spiegel wurde bei 5,5% der mit Teriflunomid behandelten Patienten berichtet, während es 0% bei mit Placebo behandelten Patienten waren. Die Mehrheit der Fälle stand mit dokumentierter körperlicher Aktivität in Zusammenhang.
- Eine Parästhesie wurde bei 11,0% der mit Teriflunomid behandelten Patienten berichtet, während es 1,8% bei mit Placebo behandelten Patienten waren.
- Abdominalschmerz wurde bei 11,0% der mit Teriflunomid behandelten Patienten berichtet, während es 1,8% bei mit Placebo behandelten Patienten waren.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Überdosierung**

Es liegen keinerlei Erfahrungswerte bezüglich einer Überdosierung von Teriflunomid oder einer Intoxikation beim Menschen vor. Die Verabreichung von 70 mg Teriflunomid pro Tag wurde von gesunden Erwachsenen über einen Zeitraum von 14 Tagen gut vertragen.

Im Falle einer Überdosierung oder Toxizität werden Cholestyramin oder Aktivkohle zur Beschleunigung der Elimination (Auswaschmassnahme) empfohlen (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### **Eigenschaften/Wirkungen**

#### *ATC-Code*

L04AA31

#### *Wirkungsmechanismus*

Teriflunomid ist ein immunmodulierender Wirkstoff mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der selektiv und reversibel ein Mitochondrien-Enzym hemmt, die Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH), die für die de-novo-Synthese von Pyrimidin erforderlich ist. Daher blockiert Teriflunomid die Aktivierung und Proliferation der stimulierten Lymphozyten, die die de-novo-Synthese von Pyrimidin für ihre Entwicklung benötigen. Auf die sich langsam teilenden oder ruhenden Zellen, die vom «Salvage-Pathway» zur Wiederverwertung von Abbauprodukten für die Pyrimidin-Synthese abhängig sind, hat Teriflunomid jedoch keine Auswirkung. Der genaue Mechanismus, mit dem Teriflunomid seine therapeutische Wirkung im Fall der MS entfaltet, ist noch nicht vollständig erforscht. Er könnte u.a. darauf beruhen, dass die Anzahl aktivierter Lymphozyten im Zentralnervensystem (ZNS) reduziert wird. Es ist wahrscheinlich, dass Teriflunomid in der Peripherie die Anzahl der verfügbaren aktivierten Lymphozyten verringert, die in das ZNS abwandern könnten.

#### *Pharmakodynamik*

##### *Immunsystem*

Wirkungen auf die Anzahl der Immunzellen im Blut: In placebokontrollierten Studien führte Teriflunomid 14 mg 1x täglich zu einer leichten durchschnittlichen Reduzierung der Lymphozytenzahl auf unter  $0,3 \times 10^9/l$ , die im Laufe der ersten drei Behandlungsmonate auftrat und bis zum Ende der Behandlung erhalten blieb.

##### *Potenzielle Verlängerung der QT-Zeit*

Im Rahmen einer umfassenden placebokontrollierten Studie zum QT-Intervall, die an gesunden Probanden durchgeführt wurde, zeigte Teriflunomid in mittleren Konzentrationen im Steady-State kein Potenzial zur Verlängerung der QTcF-Zeit im Vergleich zum Placebo: Der grösste Unterschied, gepaart im Zeitverlauf zwischen Teriflunomid und Placebo, betrug 3,45 ms, mit 6,45 ms als oberstem Grenzwert des KI von 90%. Des Weiteren betrug keiner der Werte des QTcF-Intervalls  $\geq 480$  ms und keine der Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert war  $>60$  ms.

### *Wirkung auf die tubulären Funktionen der Niere*

In placebokontrollierten Studien zeigte sich bei den mit Teriflunomid behandelten Patienten eine durchschnittliche Verringerung der Harnsäurekonzentration im Serum von 20 bis 30% im Vergleich zum Placeboarm. Die durchschnittliche Verringerung der Phosphorkonzentration im Serum betrug in der mit Teriflunomid behandelten Gruppe etwa 10% im Vergleich zum Placeboarm. Man nimmt an, dass diese Wirkungen mit einer erhöhten tubulären Ausscheidung in der Niere verbunden sind und nicht mit einer Veränderung der glomerulären Funktionen.

### *Klinische Wirksamkeit*

#### *Erwachsene*

Die Wirksamkeit von Teriflunomid wurde in der Studie EFC6049/TEMPO nachgewiesen, in der die tägliche Verabreichung von Teriflunomid 7 mg und 14 mg an Patienten mit schubförmiger MS im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Ferner wurde die Wirksamkeit in einer placebokontrollierten Phase-III-Studie (TOPIC) ausgewertet, die mit Patienten mit MS im Frühstadium durchgeführt wurde (d.h. mit einem ersten klinischen Ereignis).

#### *Studie EFC6049/TEMPO*

Insgesamt 1088 Patienten mit schubförmiger MS wurden für diese Studie randomisiert und erhielten 108 Wochen lang 7 mg (n=366) oder 14 mg (n=359) Teriflunomid oder Placebo (n= 363). Bei allen Patienten lag eine eindeutige MS-Diagnose (nach den McDonald-Kriterien) und ein rezidivierender klinischer Verlauf vor, bei manchen Patienten mit Progression. Es war im Lauf eines Jahres vor Beginn der Studie mindestens ein Schub aufgetreten, bzw. zwei Schübe im Lauf von zwei Jahren vor Beginn der Studie. Bei der Aufnahme in die Studie hatten die Patienten einen Behinderungsgrad (EDSS) von  $\leq 5,5$ . Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation betrug 37,9 Jahre. Die Studienergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

*Tabelle 1: Klinische Ergebnisse und MRT (Magnetresonanztomographie) der Studie EFC6049/TEMPO*

	Teriflunomid 14 mg (N=358*)	Placebo (N=363)	Teriflunomid 14 mg ggü. Placebo
--	--------------------------------	-----------------	------------------------------------

<i>Klinische Endpunkte</i>			
Zahl der Rückfälle pro Jahr: angepasst (Hauptkriterium)	0,369	0,539	RR <sup>a</sup> (KI 95%): 0,69 (0,55; 0,85) 0,0005 <sup>b</sup>
Patienten ohne Schub bis zur 108. Woche (in %)	56,5%	45,6%	HR <sup>c</sup> (KI 95%): 0,72 (0,58; 0,90) 0,0030 <sup>b</sup>
Wahrscheinlichkeit der Progression der Behinderung bis zur 108. Woche	20,2%	27,3%	HR <sup>c</sup> (KI 95%): 0,70 (0,51; 0,97) 0,0279 <sup>b</sup>
<i>Bewertungskriterium MRT</i>			
Krankheitsbelastung (ml) (CDM)  Durchschnittliche Entwicklung (SD) bis zur 108. Woche im Vergleich zum Ausgangswert	0,723 (7,59)	2,208 (7,00)	RR <sup>a</sup> (KI 95%): 0,327 (0,059; 0,646) 0,0003 <sup>b</sup>
Anzahl der Gadolinium-aufnehmenden T1-Läsionen im MRT in der 108. Woche	0,261	1,331	RR <sup>a</sup> (KI 95%): 0,196 (0,120; 0,321) <0,0001 <sup>b</sup>
<i>Volumen der hypointensen T1-Läsionen (ml)</i>			
Durchschnittliche Entwicklung (SD) bis zur 108. Woche im Vergleich zum Ausgangswert  Durchschnittliche Entwicklung (SD) LS bis zur 108. Woche im Vergleich zum Ausgangswert	0,331 (1,012) 0,066 (0,009)	0,533 (1,063) 0,096 (0,009)	LS <sup>d</sup> durchschnittlicher Unterschied (SE) im Vergleich zu Placebo: -0,030 (0,013) 0,0161 <sup>b</sup>
* Ein für Teriflunomid 14 mg randomisierter Patient wurde nicht behandelt.			
<sup>a</sup> Relatives Risiko			
<sup>b</sup> p-Wert			

<sup>c</sup> Hazard Ratio

<sup>d</sup> Methode der kleinsten Quadrate (Least Squares)

SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

KI: Konfidenzintervall

Die Ergebnisse der Langzeitnachbeobachtung aus der Sicherheitsstudie TEMSO (mediane Behandlungsdauer insgesamt ca. 5 Jahre, maximale Behandlungsdauer ca. 8,5 Jahre) erbrachten keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsbefunde.

### *Studie EFC6260/TOPIC*

Bei der TOPIC-Studie handelte es sich um eine placebokontrollierte Doppelblindstudie, in der die Gabe von Teriflunomid 7 mg oder 14 mg einmal täglich über einen Zeitraum bis zu 108 Wochen an Patienten mit MS im Anfangsstadium (d.h. mit einem ersten klinischen Ereignis) ausgewertet wurde. Ein erstes neurologisches Ereignis trat bei Patienten innerhalb von 90 Tagen nach der Randomisierung auf, d.h. zwei oder mehr T2-Läsionen mit einem Durchmesser von mindestens 3 mm, wie für MS charakteristisch. Der primäre Endpunkt war das verzögerte Eintreten eines zweiten klinischen Ereignisses (Rezidiv).

Insgesamt wurden 618 Patienten randomisiert, die entweder Teriflunomid 7 mg (n = 205) oder 14 mg (n = 216) oder Placebo (n = 197) erhielten. Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation betrug 32,1 Jahre. Das Risiko eines zweiten klinischen Ereignisses im Verlauf von 2 Jahren oder einer neuen MRT-Läsion (neue Gd-anreichernde T1-Läsion oder neue T2-Läsion) war in den Gruppen, die Teriflunomid 7 mg und 14 mg erhielten, im Vergleich zu Placebo signifikant geringer.

Die Ergebnisse der TOPIC-Studie haben die Wirksamkeit von Teriflunomid bei Patienten mit schubförmiger MS (einschliesslich schubförmiger MS im Frühstadium mit einem ersten klinischen Ereignis und MRT-Läsionen) bestätigt.

Die im MRT ausgewertete Wirkung von Teriflunomid wurde ausserdem im Rahmen einer Phase-II-Studie nachgewiesen. Insgesamt 179 Patienten erhielten 36 Wochen lang 7 mg (n=61) oder 14 mg (n=57) Teriflunomid oder Placebo (n= 61). Die durchschnittliche Anzahl der im Gehirn-MRT sichtbaren aktiven Einzelläsionen während der 36-wöchigen Behandlungsphase war bei den mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten geringer (0,98) als in der Placebogruppe (2,69). Damit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,0052$ ).

Die Wirksamkeit von Teriflunomid wurde mit der von Interferon beta-1a subkutan (in der empfohlenen Dosierung von 44 µg 3x wöchentlich) an 324 randomisierten Patienten im Rahmen einer Vergleichsstudie (TENERE) untersucht, bei der die Mindestdauer der Behandlung bei 48 Wochen lag (Höchstdauer: 114 Wochen). Das Risiko des Versagens der Therapie (ein bestätigter Schub oder dauerhafter Abbruch der Behandlung nach einem Ereignis, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt) war der primäre Endpunkt. Teriflunomid 14 mg/Tag war Interferon beta-1a hinsichtlich des

primären Endpunkts statistisch nicht überlegen: Der Prozentsatz der Patienten, bei denen die Therapie bis zur 96. Woche versagt hatte, lag nach der Kaplan-Meier-Methode bei 41,1% ggü. 44,4% (Teriflunomid 14 mg ggü. Interferon beta-1a,  $p=0,5953$ ).

### *Kinder (im Alter von 10 bis 17 Jahren)*

Die Studie EFC11759/TERIKIDS war eine internationale, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit schubförmig-remittierender MS, in der einmal täglich eingenommene Dosen von Teriflunomid (angepasst, um eine Exposition zu erreichen, wie sie bei einer Dosis von 14 mg bei Erwachsenen erreicht wird) über bis zu 96 Wochen hinweg untersucht wurden, an die sich eine unverblindete Verlängerungsstudie anschloss. Alle Patienten hatten mindestens ein Rezidiv in dem der Studie vorausgegangenem Jahr oder mindestens 2 Rezidive in den 2 der Studie vorausgegangenem Jahren erlitten. Neurologische Untersuchungen wurden beim Screening und danach alle 24 Wochen bis zum Studienende sowie bei ausserplanmässigen Terminen aufgrund eines vermuteten Rezidivs vorgenommen. Patienten mit einem klinisch nachgewiesenen Rezidiv oder hoher MRT-Aktivität von mindestens 5 neuen T2-Läsionen oder grösser werdenden Läsionen bei 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungen wechselten vor Ablauf der 96 Wochen in die unverblindete Verlängerungsstudie, um eine Behandlung mit dem Wirkstoff sicherzustellen. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum ersten klinisch nachgewiesenen Rezidiv nach der Randomisierung. Im Voraus wurde die Zeit bis zum ersten bestätigten klinisch nachgewiesenen Rezidiv oder bis zu einer hohen MRT-Aktivität als Sensitivitätsanalyse festgelegt, da sie sowohl klinische als auch MRT-Zustände umfasst, die entscheidend für einen Wechsel in die unverblindete Verlängerungsstudie waren.

Insgesamt 166 Patienten wurden im Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder Teriflunomid ( $n=109$ ) oder Placebo ( $n = 57$ ). Zu Beginn wiesen die Studienpatienten einen EDSS-Wert von  $\leq 5,5$  auf. Das mittlere Alter lag bei 14,6 Jahren, das mittlere Gewicht bei 58,1 kg, die mittlere Erkrankungsdauer ab Diagnose betrug 1,4 Jahre und die mittlere Zahl der per MRT-Untersuchung erfassten Gd-anreichernden T1-Läsionen lag zu Studienbeginn bei 3,9 Läsionen. Alle Patienten wiesen zu Studienbeginn eine schubförmig-remittierende MS mit einem medianen EDSS-Wert von 1,5 auf. Die mittlere Behandlungszeit unter Placebo betrug 362 Tage und unter Teriflunomid 488 Tage. Der Wechsel aus der doppelblinden Studie in die unverblindete Verlängerungsstudie aufgrund hoher MRT-Aktivität wurde häufiger als erwartet vorgenommen, wobei er häufiger und früher in der Placebo-Gruppe erfolgte als in der Teriflunomid-Gruppe (26% unter Placebo, 13% unter Teriflunomid).

Teriflunomid verringerte das Risiko eines klinisch nachgewiesenen Rezidivs um 34% im Vergleich zu Placebo, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde ( $p=0,29$ ) (Tabelle 2). In der im Voraus festgelegten Sensitivitätsanalyse führte Teriflunomid hinsichtlich des kombinierten Risikos eines

klinisch nachgewiesenen Rezidivs oder hoher MRT-Aktivität zu einer statistisch signifikanten Verringerung um 43% im Vergleich zu Placebo (p=0,04) (Tabelle 2).

Teriflunomid führte zu einer signifikanten Verringerung der Anzahl neuer T2-Läsionen und grösser werdender Läsionen um 55% (p=0,0006) und der Anzahl der Gadolinium-anreichernden T1- Läsionen um 75% (p<0,0001) (Tabelle 2).

Tabelle 2 – Klinische Ergebnisse und MRT (Magnetresonanztomographie)-Ergebnisse der Studie EFC11759/TERIKIDS

	Teriflunomid (N=109)	Placebo (N=57)
<i>Klinische Endpunkte</i>		
Zeit bis zum ersten bestätigten klinisch nachgewiesenen Rezidiv	0,39 (0,29; 0,48)	0,53 (0,36; 0,68)
Wahrscheinlichkeit (KI 95%) des nachgewiesenen Rezidivs in Woche 96		
Hazard Ratio (KI 95%)	0,66 (0,39; 1,11) <sup>^</sup>	
Zeit bis zum ersten bestätigten klinisch nachgewiesenen Rezidiv oder bis zu hoher MRT-Aktivität	0,51 (0,41; 0,60)	0,72 (0,58; 0,82)
Wahrscheinlichkeit (KI 95%) des nachgewiesenen Rezidivs oder hoher MRT-Aktivität in Woche 96		
Hazard Ratio (KI 95%)	0,57 (0,37; 0,87) <sup>*</sup>	
<i>MRT Endpunkte</i>		
Angepasste Zahl neuer T2-Läsionen oder grösser werdender Läsionen	4,74 (2,12; 10,57)	10,52 (4,71; 23,50)
Schätzung (KI 95%)		
Relatives Risiko (KI 95%)	0,45 (0,29; 0,71) <sup>**</sup>	
Angepasste Zahl Gd-anreichernder T1-Läsionen	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)

Schätzung (KI 95%)		
Relatives Risiko (KI 95%)	0,25 (0,13; 0,51)***	

<sup>^</sup> p ≥ 0,05 im Vergleich zu Placebo, \* p < 0,05, \*\* p < 0,001, \*\*\* p < 0,0001

## Pharmakokinetik

### Absorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration im Plasma beträgt 1 bis 4 Stunden nach der wiederholten oralen Einnahme von Teriflunomid, mit erhöhter Bioverfügbarkeit (~100%).

Mahlzeiten haben keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid.

Nach der oralen Einnahme einer Einzeldosis von 14 mg wurde bei gesunden Probanden die maximale Teriflunomid-Konzentration im Plasma gemessen: Sie betrug 1,66 bis 2,25 µg/ml, die AUC<sub>0-72h</sub> betrug 74,5 bis 102 µg\*h/ml.

Ausgehend von durchschnittlichen pharmakokinetischen Parametern, die mithilfe der Population Pharmacokinetic Analysis (PopPK) aus Daten von gesunden freiwilligen Probanden sowie von MS-Patienten berechnet wurden, zeigt sich ein langsames Erreichen der Konzentration im Steady-State (d.h. ca. 100 Tage (3,5 Monate) bis zum Erreichen von 95% der Konzentration im Steady-State) und das aus der AUC geschätzte Akkumulationsverhältnis beträgt das ca. 34-fache. Das Ergebnis der PopPK-Analyse war der Steady-State bei einer durchschnittlichen maximalen Konzentration im Plasma (C<sub>max, SS</sub>, [CV%]) von 45,3 (64,9) µg/ml und einer durchschnittlichen Exposition (AUC<sub>0-24h, SS</sub> [CV%]) von 1070 (65,9) µg \* h/ml.

### Distribution

Teriflunomid bindet stark an Proteine im Plasma (>99%), wahrscheinlich an Albumin, und ist überwiegend im Plasma verteilt. Nach einer intravenös (i. v.) verabreichten Einzelgabe war das Verteilungsvolumen schwach (11 l). Teriflunomid zirkuliert im enterohepatischen Kreislauf.

### Metabolismus

Teriflunomid wird in mässigem Umfang verstoffwechselt und ist der einzige Bestandteil, der im Plasma zu finden ist. Der Hauptweg für den Metabolismus von Teriflunomid ist die Hydrolyse, die Oxidation spielt nur eine untergeordnete Rolle. Sekundäre Wege sind die Oxidation, N-Acetylierung und Konjugation mit Schwefelsäure. Die Glucuronidierung von Teriflunomid kann nicht ausgeschlossen werden.

Es ist nicht bekannt, welche Enzyme am Teriflunomid-Stoffwechsel beteiligt sind.

### *Elimination*

Teriflunomid wird (a) durch Sekretion in der Galle in unveränderter Form oder wahrscheinlich in Form von Glucuronid eliminiert und schliesslich durch direkte Sekretion in den Gastrointestinaltrakt und (b) durch die Ausscheidung seiner Metaboliten über die Niere.

Teriflunomid ist ein Substrat eines Ausflusstransporters, des BCRP, das möglicherweise an der Sekretion beteiligt ist. Nach 21 Tagen sind 60,1% der verabreichten Dosis über den Stuhl (37,5%) und den Urin (22,6%) ausgeschieden. Nach dem Auswaschverfahren mit Cholestyramin werden zusätzlich 23,1% ausgeschieden (überwiegend über den Stuhl). Basierend auf individuellen Prognosen der pharmakokinetischen Parameter von Teriflunomid mittels des PopPK-Modells bei gesunden freiwilligen Probanden sowie MS-Patienten lag die mediane Dauer  $t_{1/2z}$  nach wiederholter Verabreichung von 14 mg bei ca. 19 Tagen. Nach einer i. v. verabreichten Einzelgabe betrug die vollständige Clearance von Teriflunomid aus dem Körper 30,5 ml/h.

### *Auswaschverfahren: Cholestyramin und Aktivkohle*

Teriflunomid wird nur langsam aus dem Plasma eliminiert. Wenn eine schnelle Senkung der Plasmakonzentration erforderlich ist, kann ein Auswaschverfahren eingeleitet werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

#### *Linearität/Nicht-Linearität*

Die systemische Exposition nimmt nach jeweils einer Einzeldosis von 7 mg bzw. 14 mg Teriflunomid proportional zur Dosis zu.

#### *Merkmale spezieller Patientengruppen*

##### *Geschlecht und ältere Patienten*

Zur Pharmakokinetik von Teriflunomid bei Kindern unter 10 Jahren oder älteren Patienten (über 65 Jahren) wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

Basierend auf der PopPK-Analyse wurden bei gesunden Probanden und bei MS-Patienten mehrere Faktoren für intrinsische Variabilität identifiziert: Alter, Gewicht, Geschlecht (bei Frauen war die Clearance um 23% geringer als bei Männern) sowie die Albumin- und Bilirubin-Konzentration. Dennoch haben diese Faktoren auf die Teriflunomid-Exposition nur eine begrenzte Auswirkung ( $\leq 31\%$ ).

##### *Pädiatrische Population*

Bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht > 40 kg, die einmal pro Tag mit Teriflunomid 14 mg behandelt wurden, lagen die Steady-State-Expositionen innerhalb des bei erwachsenen Patienten, die mit demselben Dosierungsschema behandelt wurden, beobachteten Bereichs.

Bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht  $\leq 40$  kg, die jeden zweiten Tag mit Teriflunomid 14 mg (basierend auf Simulationen) oder einmal pro Tag mit Teriflunomid 7 mg (basierend auf begrenzten klinischen Daten und Simulationen) behandelt wurden, lagen die Steady-State-Expositionen innerhalb des bei erwachsenen Patienten, die einmal am Tag mit 14 mg behandelt wurden, beobachteten Bereichs.

### *Leberfunktionsstörungen*

Eine leichte oder mittelschwere Leberinsuffizienz hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid. Daher ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberinsuffizienz keine Anpassung der Dosierung vorgesehen. Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Teriflunomid jedoch kontraindiziert (siehe Abschnitt «Kontraindikationen»).

### *Nierenfunktionsstörungen*

Eine schwere Niereninsuffizienz hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid. Daher ist bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz keine Anpassung der Dosierung vorgesehen.

## **Präklinische Daten**

### *Toxizität bei wiederholten Dosen*

Die wiederholte orale Verabreichung von Teriflunomid an Mäuse, Ratten und Hunde über einen Zeitraum von drei, sechs bzw. zwölf Monaten hat gezeigt, dass das Zielgewebe für die Toxizität vor allem das Knochenmark, das Lymphsystem, die Mundhöhle/der Magen-Darm-Trakt, die Geschlechtsorgane und das Pankreas sind. Ausserdem wurde der Nachweis für eine oxidative Wirkung auf die Erythrozyten erbracht. Eine Anämie, ein Rückgang der Thrombozytenzahl und Auswirkungen auf das Immunsystem, wie etwa Leukopenie, Lymphopenie und Sekundärinfektionen, waren mit den Wirkungen auf das Knochenmark und/oder das Lymphsystem verbunden. Die meisten dieser Wirkungen geben die Wirkungsweise der Basissubstanz wieder (Hemmung der Zellteilung). Tiere reagieren empfindlicher als Menschen auf pharmakologische Substanzen und daher auch auf die Toxizität von Teriflunomid. Daher zeigten beim Tier Dosen, die äquivalent zu den therapeutischen Dosen für den Menschen waren, bereits eine Toxizität.

### *Mutagenität*

Bei Untersuchungen *in vitro* war Teriflunomid nicht mutagen, bei Untersuchungen *in vivo* war es nicht klastogen. Die *in vitro* beobachtete Klastogenität wurde als indirekte Wirkung angesehen, die mit einem Ungleichgewicht des Nucleotiden-Pools aufgrund der pharmakologischen Eigenschaft zusammenhängt (Inhibition der DHO-DH). Der Nebenmetabolit TFMA (4-Trifluoromethylanilin) löste *in vitro* Mutagenität und Klastogenität aus, aber nicht *in vivo*.

### *Kanzerogenität*

Im Laufe von zwei Jahren wurden bei an Ratten und Mäusen durchgeführten biologischen Analysen keinerlei Nachweise für eine Kanzerogenität erbracht.

### *Reproduktionstoxizität*

Bei Ratten waren trotz unerwünschter Nebenwirkungen von Teriflunomid auf die männlichen Fortpflanzungsorgane (u.a. Rückgang der Spermienzahl -12,5%) keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit festzustellen.

In Dosen, die im therapeutischen Bereich für den Menschen lagen, war Teriflunomid bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch und teratogen.

Wenn Teriflunomid trächtigen Ratten während der Phase der Organogenese in Dosen verabreicht wurde, die für das Muttertier nicht toxisch waren, war die Inzidenz von Missbildungen beim Fötus (vor allem von kraniofazialen und axialen Missbildungen und von Defekten an den Skelettfortsätzen) sowie Tod in utero erhöht. Bei Verabreichung von Teriflunomid an trächtige Kaninchen während der Phase der Organogenese in Dosen, die für das Muttertier kaum toxisch waren, war die Inzidenz von Missbildungen beim Fötus (vor allem von kraniofazialen und axialen Missbildungen und von Defekten an den Skelettfortsätzen) sowie von Todesfällen in utero erhöht.

Ferner wurden unerwünschte Nebenwirkungen auf die Nachkommen beobachtet, wenn Teriflunomid an Rattenweibchen während der Gestationsphase oder während der Laktationsphase verabreicht wurde.

Wenn Teriflunomid Rattenweibchen während der Gestationsphase oder Laktationsphase in Dosen verabreicht wurde, die für das Muttertier nicht toxisch waren, wurden bei den Nachkommen Anomalien der Augen und der Haut, Missbildungen der Gliedmassen und postnataler Tod beobachtet.

### *Toxizität bei Jungtieren*

Jungen Ratten wurde nach dem Abstillen 7 Wochen lang, vom Abstillen bis zur Geschlechtsreife, oral Teriflunomid (0,3, 3 oder 6 mg/kg/Tag) verabreicht. Dabei wurden keine unerwünschten Wirkungen auf das Wachstum, die körperliche und neurologische Entwicklung, das Lernvermögen und das Gedächtnis, die Bewegungsaktivität, die sexuelle Entwicklung und die Fertilität festgestellt.

Auswirkungen auf die hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter wurden bei  $\geq 3$  mg/kg/Tag beobachtet. Eine Abnahme der Immunantwort auf Schlitzschnecken-Hämocyanin (KLH), eine ausgeprägte Verringerung der Konzentrationen von IgM und IgG sowie ein deutlicher Anstieg der B-Lymphozytenzahl wurden ebenfalls bei  $\geq 3$  mg/kg/Tag beobachtet. Mikroskopische Veränderungen in der Milz (erhöhte Hämatopoese sowie eine sehr geringfügige Verringerung der lymphoiden Hyperplasie), den mesenterialen und mandibularen Lymphknoten und den Peyer-Plaques (geringfügige Verringerung der Keimfollikel) traten bei  $\geq 3$  mg/kg/Tag auf. Zum Ende der achtwöchigen Erholungsphase hatten sich alle Ergebnisse teilweise oder vollständig umgekehrt. Die Auswirkungen entsprachen im Allgemeinen denen in früheren Studien an erwachsenen Ratten, mit einer Ausnahme:

Der bei jungen Ratten beobachtete Anstieg von B-Zellen wurde bei erwachsenen Ratten nicht beobachtet. Die Signifikanz dieses Unterschiedes ist nicht bekannt. Die Plasmaexposition bei der Dosis ohne schädliche Wirkung bei juvenilen Ratten (0,3 mg/kg/Tag) war niedriger als bei Kindern bei der maximal empfohlenen Humandosis (MRHD).

### **Sonstige Hinweise**

#### *Inkompatibilitäten*

Nicht zutreffend

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Nicht über 30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Nicht aufgebrauchte Arzneimittel oder Abfälle müssen gemäss den vor Ort geltenden Bestimmungen entsorgt werden.

### **Zulassungsnummer**

69756 (Swissmedic).

### **Packungen**

Teriflunomid Devatis Filmtabletten zu 14 mg (für die tägliche Verabreichung): 28 und 84 [B].

Teriflunomid Devatis QOD Filmtabletten zu 14 mg ( für die Verabreichung jeden zweiten Tag): 28 [B].

### **ZulassungsinhaberIn**

Devatis AG, 6330 Cham.

### **Stand der Information**

Dezember 2021.