# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Teriflunomid Zentiva 14 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 14 mg Teriflunomid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 70,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Blaue, runde, Filmtablette, Durchmesser 7 mm, mit Prägung „C14“auf einer Seite

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Teriflunomid Zentiva ist zur Behandlung erwachsener Patienten und von Kindern und Jugendlichen ab 10 Jahren mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. (siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen.

Dosierung

*Erwachsene*
Die empfohlene Dosierung von Teriflunomid beträgt bei Erwachsenen 14 mg einmal täglich.

*Kinder und Jugendliche (ab 10 Jahren)*
Die empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (ab 10 Jahren) ist abhängig vom Körpergewicht:
- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht > 40 kg: 14 mg einmal täglich

- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg: 7 mg einmal täglich.

Teriflunomid Zentiva 14 mg Filmtabletten sind für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg nicht geeignet.
Andere Teriflunomid-haltige Arzneimittel sind in einer niedrigeren Stärke (als 7 mg Filmtabletten) erhältlich.

Erreichen Kinder und Jugendliche ein stabiles Körpergewicht von mehr als 40 kg, sollten sie auf 14 mg einmal täglich umgestellt werden.

Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten*
Teriflunomid Zentiva sollte bei Patienten ab 65 Jahren aufgrund begrenzter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit mit Vorsicht angewendet werden.

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*
Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die sich keiner Dialyse unterziehen, nicht erforderlich.
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung, die sich der Dialyse unterziehen, wurden nicht untersucht. Teriflunomid ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*
Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht erforderlich. Teriflunomid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.3).

*Kinder und Jugendliche (unter 10 Jahren)*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Teriflunomid bei Kindern im Alter unter 10 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Für Dosierungen unter 14 mg müssen andere Formulierungen verwendet werden.

Art der Anwendung
Die Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser eingenommen werden.
Die Filmtabletten können zusammen mit Nahrung oder ohne eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C).

Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6.)

Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS).

Patienten mit signifikant beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie.

Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die sich Dialysen unterziehen, da die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe unzureichend ist.

Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überwachung

*Vor der Behandlung*
Vor Beginn der Behandlung mit Teriflunomid sollte Folgendes untersucht werden:
- Blutdruck
- Alaninaminotransferase/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT)
- Großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild mit Leukozyten und Thrombozyten

*Während der Behandlung*
Während der Behandlung mit Teriflunomid sollte Folgendes überwacht werden:
- Blutdruck
    - Regelmäßige Kontrolle
- Alaninaminotransferase/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT)
    - Die Leberenzyme sollten während der ersten 6 Monate der Behandlung mindestens alle vier Wochen und danach regelmäßig überprüft werden.
    - Eine zusätzliche Überwachung ist zu erwägen, wenn Teriflunomid bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung oder zusammen mit anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln angewendet wird oder bei klinischen Anzeichen und Symptomen, wie z. B. ungeklärter Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Müdigkeit, vermindertem Appetit oder Ikterus und/oder dunklem Urin. Die Leberenzyme sollten während der ersten 6 Monate der Behandlung alle zwei Wochen und danach mindestens alle 8 Wochen für mindestens zwei Jahre ab Behandlungsbeginn überprüft werden.
    - Bei Erhöhungen der ALT (SGPT) auf Werte zwischen dem 2- und 3-Fachen der oberen Normgrenze müssen wöchentliche Kontrollen erfolgen.
- Bei klinischen Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen) sollte das große Blutbild kontrolliert werden.

Verfahren zur beschleunigten Elimination

Teriflunomid wird langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination dauert es durchschnittlich 8 Monate, bis Plasmakonzentrationen von unter 0,02 mg/l erreicht werden, wobei es aufgrund individueller Unterschiede bei der Clearance der Substanz bis zu 2 Jahre dauern kann. Ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach Beenden der Behandlung mit Teriflunomid angewendet werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.2 für Einzelheiten des Verfahrens).

Wirkungen auf die Leber

Bei Patienten, die Teriflunomid erhielten, wurde eine Erhöhung der Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Erhöhungen traten meistens innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf.

Es wurden Fälle eines arzneimittelbedingten Leberschadens (DILI) während der Behandlung mit Teriflunomid beobachtet, manchmal lebensbedrohliche. Die meisten Fälle eines arzneimittelbedingten Leberschadens traten mehrere Wochen oder mehrere Monate nach Teriflunomid-Behandlungsbeginn auf; ein arzneimittelbedingter Leberschaden kann jedoch auch nach längerer Anwendung auftreten.

Das Risiko für erhöhte Leberenzyme und einen arzneimittelbedingten Leberschaden unter Teriflunomid könnte bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, gleichzeitiger Behandlung mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln und/oder Patienten, die bedeutende Mengen an Alkohol konsumieren,

erhöht sein. Patienten sollten daher engmaschig im Hinblick auf die Anzeichen und Symptome eines Leberschadens überwacht werden.

Die Behandlung mit Teriflunomid sollte abgebrochen werden und das Verfahren zur beschleunigten Elimination in Betracht gezogen werden, wenn ein Verdacht auf Leberschäden besteht. Wenn eine Erhöhung der Leberenzyme (mehr als das 3-Fache der oberen Normgrenze [ULN]) bestätigt wird, sollte die Teriflunomid-Behandlung abgesetzt werden.

Im Falle eines Absetzens der Behandlung sollte die Überwachung der Leberwerte bis zur Normalisierung der Transaminasenspiegel weitergeführt werden.

Hypoproteinämie

Da Teriflunomid eine hohe Proteinbindung aufweist und diese Bindung von den Albuminspiegeln abhängt, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Teriflunomid bei Patienten mit Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom, ansteigen. Teriflunomid sollte bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie nicht angewendet werden.

Blutdruck

Es kann während der Behandlung mit Teriflunomid zu Erhöhungen des Blutdrucks kommen (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck muss vor Beginn der Teriflunomid-Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen untersucht werden. Eine Erhöhung des Blutdrucks sollte vor und während der Behandlung mit Teriflunomid angemessen behandelt werden.

Infektionen

Der Beginn der Behandlung mit Teriflunomid sollte bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion verschoben werden, bis sich diese zurückgebildet hat.
In placebokontrollierten Studien wurde keine Zunahme von schwerwiegenden Infektionen unter Teriflunomid beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
Fälle von Herpesvirus-Infektionen, einschließlich oralen Herpes und Herpes zoster, wurden unter Teriflunomid berichtet (siehe Abschnitt 4.8), von denen einige schwerwiegend waren, einschließlich herpetischer Meningoenzephalitis und disseminiertem Herpes. Sie können jederzeit während der Behandlung auftreten.
Wenn ein Patient eine schwere Infektion jeglicher Art entwickelt, sollte aufgrund der immunmodulatorischen Wirkung von Teriflunomid ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen und der Nutzen und die Risiken vor einer Wiederaufnahme der Therapie erneut beurteilt werden.
Aufgrund der langen Halbwertszeit kann eine beschleunigte Elimination mit Colestyramin oder Aktivkohle in Erwägung gezogen werden.
Patienten, die Teriflunomid erhalten, sollten angewiesen werden, Symptome von Infektionen einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit aktiven akuten oder chronischen Infektionen sollten die Behandlung mit Teriflunomid nicht beginnen, bevor sich die Infektion(en) zurückgebildet hat (haben).
Die Sicherheit von Teriflunomid bei Patienten mit latenter Tuberkuloseinfektion ist nicht bekannt, da in klinischen Studien kein systematisches Tuberkulosescreening durchgeführt wurde. Tuberkulosescreening positiv getestete Patienten sollen vor Beginn der Therapie mit einer medizinischen Standardtherapie angemessen behandelt werden.

Reaktionen der Atemwege

Es wurde über interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sowie über Fälle von pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit Teriflunomid nach der Markteinführung berichtet. Das Risiko kann bei Patienten mit einer ILD in der Vorgeschichte erhöht sein.
ILD kann akut zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten und ein variables klinisches Erscheinungsbild aufweisen. ILD kann tödlich verlaufen. Neu auftretende oder sich verschlechternde Lungensymptome, wie etwa anhaltender Husten und Dyspnoe, können ggf. ein Grund für den Abbruch der Therapie und weitere entsprechende Untersuchungen sein. Wenn ein Absetzen des Arzneimittels erforderlich ist, sollte die Einleitung einer beschleunigten Elimination in Erwägung gezogen werden.

Hämatologische Wirkungen

Eine mittlere Abnahme der weißen Blutkörperchen von weniger als 15 %, ausgehend von den Werten zur Baseline, sind beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Als Vorsichtsmaßnahme sollte ein großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild der Leukozyten und Thrombozyten, vor Beginn der Behandlung verfügbar sein und das große Blutbild bei Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen) während der Therapie kontrolliert werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie sowie bei Patienten mit beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder erhöhtem Risiko für eine Knochenmarksuppression ist das Risiko hämatologischer Erkrankungen erhöht. Falls diese Wirkungen auftreten, sollte das Verfahren zur beschleunigten Elimination (siehe oben) zur Senkung der Plasmaspiegel von Teriflunomid in Erwägung gezogen werden.

In Fällen schwerer hämatologischer Reaktionen, einschließlich Panzytopenie, muss die Behandlung mit Teriflunomid und jegliche gleichzeitig angewendete myelosuppressive Behandlung beendet werden und es sollte ein Verfahren zur beschleunigten Elimination von Teriflunomid in Erwägung gezogen werden.

Hautreaktionen

Es wurden Fälle schwerwiegender Hautreaktionen mit manchmal tödlichem Ausgang einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) unter Teriflunomid berichtet.

Wenn Reaktionen der Haut und/oder Schleimhaut (ulzerative Stomatitis) beobachtet werden, die den Verdacht auf schwere generalisierte Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom oder Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) begründen, muss die Behandlung mit Teriflunomid und jegliche andere möglicherweise mit den Hautreaktionen in Verbindung stehende Behandlung beendet und unverzüglich ein Verfahren zur beschleunigten Elimination eingeleitet werden. In diesen Fällen darf den Patienten Teriflunomid nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Erneutes Auftreten von Psoriasis (einschließlich pustulöser Psoriasis) und Verschlimmerung der zuvor bestehenden Psoriasis wurden im Rahmen der Anwendung von Teriflunomid berichtet. Ein Absetzen der Behandlung und die Einleitung eines beschleunigten Eliminationsverfahrens können unter Berücksichtigung der Erkrankung des Patienten und der Anamnese in Erwägung gezogen werden.

Periphere Neuropathie

Es wurden bei Patienten, die Teriflunomid erhielten, Fälle peripherer Neuropathie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten zeigten nach Absetzen von Teriflunomid eine Besserung. Jedoch weisen die Endergebnisse eine breite Variabilität auf, das heißt, bei einigen Patienten bildete sich die Neuropathie zurück und manche Patienten hatten andauernde Symptome. Wenn ein Patient, der Teriflunomid einnimmt, eine bestätigte periphere Neuropathie entwickelt, sollte ein Absetzen der Teriflunomid -Therapie und die Durchführung eines Verfahrens zur beschleunigten Elimination in Erwägung gezogen werden.

Impfung

In zwei klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Impfungen mit inaktivierten Neoantigenen (Erstimpfung) oder mit Recall-Antigenen (Wiederholungsimpfung), die während einer Therapie mit Teriflunomid durchgeführt wurden, sicher und wirksam waren. Die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe kann ein Risiko für Infektionen bergen und sollte daher vermieden werden.

Immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien

Da Leflunomid die Muttersubstanz von Teriflunomid ist, wird die gleichzeitige Anwendung von Teriflunomid und Leflunomid nicht empfohlen.
Die gleichzeitige Anwendung zusammen mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von MS wurde nicht untersucht. Sicherheitsstudien, bei denen Teriflunomid bis zu einem Jahr zusammen mit Interferon beta oder Glatirameracetat angewendet wurde, gaben keine Hinweise auf

Sicherheitsbedenken. Allerdings wurde eine höhere Rate von Nebenwirkungen als bei der Teriflunomid-Monotherapie beobachtet. Die Langzeitsicherheit dieser Kombinationen bei der Behandlung der Multiplen Sklerose ist nicht bekannt.

Wechsel zu oder von Teriflunomid

Auf Grundlage der klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Teriflunomid zusammen mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat ist keine Wartezeit erforderlich, wenn die Behandlung mit Teriflunomid nach einer Behandlung mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat oder die Behandlung mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat nach einer Behandlung mit Teriflunomid begonnen werden soll.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Natalizumab kann eine gleichzeitige Exposition und somit eine gleichzeitige Immunwirkung bis zu 2-3 Monate nach Beenden der Behandlung mit Natalizumab auftreten, wenn die Behandlung mit Teriflunomid unverzüglich begonnen wird. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Patienten von Natalizumab zu Teriflunomid wechseln.

Auf Grundlage der Halbwertszeit von Fingolimod ist ein therapiefreier Zeitraum von 6 Wochen zur Clearance aus dem Blutkreislauf erforderlich und ein Zeitraum von 1 bis 2 Monaten für eine Normalisierung der Lymphozytenzahl nach Absetzen von Fingolimod notwendig. Der Beginn der Behandlung mit Teriflunomid innerhalb dieses Zeitraums führt zu einer gleichzeitigen Exposition gegenüber Fingolimod. Dies kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen und es ist daher Vorsicht geboten.

Bei MS-Patienten betrug die mediane Halbwertszeit nach wiederholten Dosen von 14 mg etwa 19 Tage. Wenn entschieden wird, die Behandlung mit Teriflunomid zu beenden, führt der Beginn anderer Therapien innerhalb des Zeitraums von 5 Halbwertszeiten (etwa 3,5 Monate, wobei es bei einigen Patienten länger dauern kann) zur gleichzeitigen Exposition gegenüber Teriflunomid. Dies kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen und es ist daher Vorsicht geboten.

Interferenz mit der Bestimmung des ionisierten Kalziumspiegels

Bei der Messung des ionisierten Kalziumspiegels können sich unter Behandlung mit Leflunomid und/oder Teriflunomid (dem aktiven Metaboliten von Leflunomid) je nach dem verwendeten Analysator für die Analyse des ionisierten Kalziums (d. h. der Art des Blutgasanalysators) falsch niedrige Werte ergeben. Daher muss die Plausibilität eines beobachteten niedrigen ionisierten Kalziumspiegels bei Patienten unter Leflunomid oder Teriflunomid hinterfragt werden. Werden die Messungen angezweifelt, so wird empfohlen, den Gesamtalbumin-adjustierten Kalziumspiegel im Serum zu bestimmen.

Kinder und Jugendliche

*Pankreatitis*
In der klinischen pädiatrischen Studie wurden bei Patienten, die Teriflunomid erhielten, Fälle von Pankreatitis, einige davon akut, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). 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 Abschnitt 5.2).

Lactose

Teriflunomid Zentiva enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen anderer Wirkstoffe mit Teriflunomid

Der primäre Biotransformationsweg für Teriflunomid ist die Hydrolyse, wobei die Oxidation ein Biotransformationsweg von untergeordneter Bedeutung ist.

*Starke Cytochrom-P450-(CYP)- und Transporter-Induktoren*
Die gleichzeitige Anwendung wiederholter Dosen (600 mg einmal täglich über 22 Tage) von Rifampicin (ein CYP2B6-, -2C8-, -2C9-, -2C19-, -3A-Induktor) sowie eines Induktors des Efflux-Transporter P-Glykoproteins [P-gp] und des Brustkrebs-Resistenz-Proteins [BCRP] zusammen mit Teriflunomid (70 mg Einzeldosis) führten zu einer Abnahme der Teriflunomid-Exposition um 40 %. Rifampicin und andere bekannte starke CYP- und Transporter-Induktoren, wie etwa Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut, sollten während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden.

*Colestyramin oder Aktivkohle*
Sofern keine beschleunigte Elimination gewünscht ist, wird empfohlen, Patienten, die Teriflunomid erhalten, nicht mit Colestyramin oder Aktivkohle zu behandeln, da dies zu einer raschen und signifikanten Senkung der Plasmaspiegel von Teriflunomid führt. Es wird angenommen, dass der Mechanismus auf einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs und/oder der gastrointestinalen Elimination von Teriflunomid beruht.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen von Teriflunomid mit anderen Wirkstoffen

*Wirkung von Teriflunomid auf CYP2C8-Substrat: Repaglinid*
Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren $C_{max}$ und AUC von Repaglinid (1,7- bzw. 2,4-fach), was darauf schließen lässt, dass Teriflunomid CYP2C8 *in vivo* hemmt. Daher sollten Arzneimittel, die durch CYP2C8 verstoffwechselt werden, wie etwa Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon, während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden.

*Wirkung von Teriflunomid auf orale Kontrazeptiva: 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel*
Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren $C_{max}$ und $AUC_{0-24}$ von Ethinylestradiol (1,58- bzw. 1,54-fach) und der $C_{max}$ und $AUC_{0-24}$ von Levonorgestrel (1,33- bzw. 1,41-fach). Obwohl nicht zu erwarten ist, dass diese Wechselwirkung von Teriflunomid die Wirkung oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt, sollte dies bei der Auswahl oraler Kontrazeptiva (ggf. Wechsel) bei einer gleichzeitigen Einnahme von Teriflunomid beachtet werden.

*Wirkung von Teriflunomid auf CYP1A2-Substrat: Koffein*
Wiederholte Gaben von Teriflunomid senkten die mittlere $C_{max}$ und AUC von Koffein (CYP1A2-Substrat) um 18 % bzw. 55 %, was darauf schließen lässt, dass Teriflunomid *in vivo* ein schwacher Induktor von CYP1A2 sein könnte. Daher sollten Arzneimittel, die durch CYP1A2 verstoffwechselt werden (wie etwa Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin), während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden, da es die Wirksamkeit dieser Arzneimittel senken könnte.

*Wirkung von Teriflunomid auf Warfarin*
Wiederholte Gaben von Teriflunomid hatten keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin, was darauf schließen lässt, dass Teriflunomid CYP2C9 weder induziert noch hemmt. Allerdings wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Warfarin eine Abnahme um 25 % des International Normalised Ratio (INR)-Peaks im Vergleich zu Warfarin allein beobachtet. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Warfarin eine engmaschige Nachbeobachtung und Überwachung der INR empfohlen.

*Wirkung von Teriflunomid auf Substrate des organischen Anionen-Transporters 3 (OAT3)*
Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren $C_{max}$ und AUC von Cefaclor (1,43- bzw. 1,54-fach), was darauf hindeutet, dass Teriflunomid OAT3 *in vivo* hemmt. Daher wird Vorsicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Substraten von OAT3, wie z. B. Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indometacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Methotrexat oder Zidovudin.

*Wirkung von Teriflunomid auf Substrate von BCRP und/oder des organischen Anionen-Transporter-Polypeptids B1 und B3 (OATP1B1/B3)*
Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren $C_{max}$ und AUC von Rosuvastatin (2,65- bzw. 2,51-fach). Allerdings bestand kein offenkundiger Einfluss dieses Anstiegs der Plasmaexposition von Rosuvastatin auf die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität. Für Rosuvastatin wird bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Teriflunomid eine Dosisreduktion um 50 % empfohlen.
Bei anderen Substraten von BCRP (z. B. Methotrexat, Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin) und der OATP-Familie, insbesondere bei HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Methotrexat, Nateglinid, Repaglinid, Rifampicin), sollte bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Teriflunomid Vorsicht geboten sein. Die Patienten sollten engmaschig im Hinblick auf Zeichen und Symptome einer übermäßigen Exposition gegenüber den Arzneimitteln überwacht und eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung bei Männern

Das Risiko einer über den Mann vermittelten embryo-fetalen Toxizität aufgrund der Teriflunomid-Behandlung gilt als niedrig (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Teriflunomid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Teriflunomid kann schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursachen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Teriflunomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Teriflunomid und danach so lange, wie die Plasmaspiegel von Teriflunomid über 0,02 mg/l liegen, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Während dieses Zeitraums sollten Frauen mit ihrem behandelnden Arzt sprechen, wenn sie planen, die Verhütungsmethode abzusetzen oder zu wechseln. Mädchen und/oder Eltern/Betreuungspersonen von Mädchen müssen über die Notwendigkeit informiert werden, den behandelnden Arzt zu benachrichtigen, sobald beim mit Teriflunomid behandelten Mädchen die Menstruation einsetzt. Neue Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten über Verhütungsmethoden und das potenzielle Risiko für den Fetus aufgeklärt werden. Eine Überweisung an einen Gynäkologen sollte erwogen werden.

Die Patientinnen müssen angewiesen werden, im Falle eines Ausbleibens der Menstruation oder jeglicher anderer Gründe für den Verdacht auf das Bestehen einer Schwangerschaft unverzüglich Teriflunomid abzusetzen und ihren Arzt zu benachrichtigen, um einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sollte dieser positiv sein, müssen der Arzt und die Patientin das Risiko für die Schwangerschaft besprechen. Es ist möglich, dass ein rasches Senken der Blutspiegel von Teriflunomid durch das Einleiten eines Verfahrens zur beschleunigten Elimination wie im Folgenden beschrieben beim ersten Ausbleiben der Menstruation das Risiko für den Fetus senkt.
Bei Frauen, die eine Teriflunomid-Behandlung erhalten und schwanger werden möchten, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden, und es ist zu empfehlen, ein Verfahren zur beschleunigten Elimination durchzuführen, um schneller einen Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l zu erreichen (siehe unten).

Wenn kein Verfahren zur beschleunigten Elimination angewendet wird, ist zu erwarten, dass es durchschnittlich 8 Monate dauert, bis Spiegel von unter 0,02 mg/l erreicht werden. Allerdings kann es bei

einigen Patienten bis zu 2 Jahre dauern, bis Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l erreicht werden. Daher sollten die Plasmaspiegel von Teriflunomid gemessen werden, bevor eine Frau versucht, schwanger zu werden. Wenn festgestellt wurde, dass eine Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/l erreicht wurde, muss die Plasmakonzentration nach einem Zeitraum von mindestens 14 Tagen erneut gemessen werden. Wenn die Plasmakonzentrationen bei beiden Messungen unter 0,02 mg/l liegen, ist kein Risiko für den Fetus zu erwarten.
Für weitere Informationen zur Testmethode, setzen Sie sich bitte mit dem Pharmazeutischen Unternehmer oder dessen örtlichem Vertreter in Verbindung (siehe Abschnitt 7).

*Verfahren zur beschleunigten Elimination*

Nach Beenden der Behandlung mit Teriflunomid:
- Verabreichung von Colestyramin 8 g dreimal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen oder Colestyramin 4 g dreimal täglich, wenn Colestyramin 8 g dreimal täglich nicht gut vertragen wird.
- Alternativ 50 g Aktivkohlepulver, verabreicht alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 11 Tagen.

Allerdings ist auch nach Durchführung eines der beiden Verfahren zur beschleunigten Elimination eine Überprüfung durch zwei separate Plasmaspiegelbestimmungen in einem Abstand von mindestens 14 Tagen sowie eine Wartezeit von anderthalb Monaten zwischen der ersten Feststellung einer Plasmakonzentration unter 0,02 mg/l und der Fertilisation erforderlich.
Sowohl Colestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Gestagenen derart beeinflussen, dass eine zuverlässige Verhütung mit oralen Kontrazeptiva während des Verfahrens zur beschleunigten Elimination mit Colestyramin oder Aktivkohlepulver nicht gewährleistet werden kann. Die Anwendung alternativer Verhütungsmethoden wird empfohlen.

Stillzeit

Tierstudien haben gezeigt, dass Teriflunomid in die Muttermilch übergeht. Teriflunomid ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien haben keine Wirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Wenngleich humane Daten fehlen, ist keine Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität zu erwarten.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Teriflunomid hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Im Falle von Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, die unter Leflunomid, der Muttersubstanz, berichtet wurden, kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten eingeschränkt sein. In diesen Fällen sollten die Patienten auf das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen verzichten.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei den mit Teriflunomid (7 mg und 14 mg) behandelten Patienten waren: Kopfschmerzen (17,8 %, 15,7 %), Diarrhö (13,1 %, 13,6 %), erhöhte ALT (13 %, 15 %), Übelkeit (8 %, 10,7 %) und Alopezie (9,8 %, 13,5 %). Im Allgemeinen waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Alopezie von leichtem bis mittlerem Schweregrad, vorübergehend und führten selten zu einer Beendigung der Behandlung.

Teriflunomid ist der Hauptmetabolit von Leflunomid. Das Sicherheitsprofil von Leflunomid bei Patienten, die an rheumatoider Arthritis oder Psoriasis-Arthritis leiden, kann bei der Verordnung von Teriflunomid bei MS-Patienten Anhaltspunkte liefern.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
Teriflunomid wurde bei insgesamt 2267 Patienten untersucht, die Teriflunomid (1155 Teriflunomid 7 mg und 1112 Teriflunomid 14 mg) einmal täglich über eine mediane Dauer von etwa 672 Tagen in 4 placebokontrollierten Studien (1045 Patienten erhielten Teriflunomid 7 mg und 1002 Patienten 14 mg) und einer Studie mit einem aktiven Komparator (110 Patienten in jeder Teriflunomid-Behandlungsgruppe) bei erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufenden Formen von MS (schubförmig verlaufende Multiple Sklerose, RMS) erhielten.

Im Folgenden sind die bei Teriflunomid in placebokontrollierten Studien bei erwachsenen Patienten berichteten Nebenwirkungen, bei Dosierungen von 7 mg oder 14 mg Teriflunomid in klinischen Studien mit erwachsenen Patienten, aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| **Systemorgan klasse** | **Sehr häufig** | **Häufig** | **Gelegentlich** | **Selten** | **Sehr selten** | **Nicht bekannt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Grippe, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpesvirus-Infektionen[b], Zahninfektion, Laryngitis, Tinea pedis | Schwere Infektionen einschließlich Sepsis[a] | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Neutropenie[b], Anämie | Leichte Thrombozytopenie (Thrombozyten <100 G/l) | | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Leichte allergische Reaktionen | Überempfindlichkeitsreaktionen, die sofort oder verzögert auftreten können, einschließlich Anaphylaxie und Angioödem | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Psychiatrische Erkrankungen | | Angst | | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndrom | Hyperästhesie, Neuralgie, periphere Neuropathie | | | |
| Herzerkrankungen | | Palpitationen | | | | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypertonie[b] | | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | | | Interstitielle Lungenerkrankung | | | Pulmonale Hypertonie |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö, Übelkeit | Pankreatitis[b,c], Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Zahnschmerzen | Stomatitis, Kolitis | | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht[b] | Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht[b], Aspartat-Aminotransferase erhöht[b] | | Akute Hepatitis | | Arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI) |
| Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen | | | Dyslipidämie | | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Alopezie | Exanthem, Akne | Nagelerkrankungen, Psoriasis (einschließlich pustulöser Psoriasis)[a,b], schwere Hautreaktionen[a] | | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie | | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Pollakisurie | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | Menorrhagie | | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Schmerz, Asthenie[a] | | | | |
| Untersuchungen | | Gewichtsabnahme Neutrophilenzahl erniedrigt[b], Leukozytenzahl erniedrigt[b], erhöhte Kreatinin-Phosphokinasewerte im Blut | | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | Posttraumatische Schmerzen | | | |

[a]: siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
[b]: siehe Abschnitt 4.4
[c]: basierend auf einer kontrollierten klinischen pädiatrischen Studie ist die Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen „häufig“; bei Erwachsenen ist die Häufigkeit „gelegentlich“

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Alopezie*
Alopezie wurde als Lichtung des Haares, verminderte Haardichte, Haarausfall, teilweise assoziiert mit einer Veränderung der Haartextur, bei 13,9 % der mit 14 mg Teriflunomid behandelten Patienten versus 5,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die meisten Fälle wurden als diffus oder generalisiert auf der Kopfhaut beschrieben (es wurde kein vollständiger Haarausfall berichtet), traten zumeist innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf und bildeten sich bei 121 von 139 (87,1 %) der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten zurück. Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von Alopezie kam es bei 1,3 % in der
Teriflunomid-14-mg-Gruppe versus 0,1 % in der Placebo-Gruppe.

*Effekte auf die Leber*
In placebokontrollierten Studien mit erwachsenen Patienten wurde Folgendes festgestellt:

| **ALT-Anstieg (basierend auf Labordaten) ausgehend vom Baseline-Status - Sicherheitspopulation in placebokontrollierten Studien** | | |
|---|---|---|
| | **Placebo (n = 997)** | **Teriflunomid 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 und TBILI >2 ULN | 5/994 (0,5 %) | 3/999 (0,3 %) |

Leichte Erhöhungen bei den Transaminasen, ALT kleiner oder gleich 3 x ULN, wurden bei den mit Teriflunomid behandelten Gruppen häufiger beobachtet als unter Placebo. Die Häufigkeit von Erhöhungen über 3 x ULN und höher war zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Diese Erhöhungen bei den Transaminasen traten zumeist innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf und waren nach Behandlungsende reversibel. Die Zeit bis zur Rückbildung variierte zwischen Monaten und Jahren.

*Effekte auf den Blutdruck*
In placebokontrollierten Studien mit erwachsenen Patienten wurde Folgendes festgestellt:
- der systolische Blutdruck betrug > 140 mmHg bei 19,9 % der Patienten, die 14 mg/Tag Teriflunomid erhielten, im Vergleich zu 15,5 % der Patienten, die Placebo erhielten;
- der systolische Blutdruck betrug > 160 mmHg bei 3,8 % der Patienten, die 14 mg/Tag Teriflunomid erhielten, im Vergleich zu 2,0 % der Patienten, die Placebo erhielten;
- der diastolische Blutdruck betrug > 90 mmHg bei 21,4 % der Patienten, die 14 mg/Tag Teriflunomid erhielten, im Vergleich zu 13,6 % der Patienten, die Placebo erhielten.

*Infektionen*
In placebokontrollierten Studien mit erwachsenen Patienten wurde kein Anstieg bei schweren Infektionen unter Teriflunomid 14 mg (2,7 %) im Vergleich zu Placebo (2,2 %) beobachtet. Schwere Infektionen durch opportunistische Erreger traten bei 0,2 % in jeder Gruppe auf. Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis mit z. T. fatalem Ausgang, wurden nach Markteinführung berichtet.

*Hämatologische Wirkungen*
Eine mittlere Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen (mittlere Abnahme < 15 %, ausgehend von den Werten zur Baseline, hauptsächlich Abnahme der Neutrophilen- und Lymphozytenzahl) wurde in placebokontrollierten Studien mit Teriflunomid bei erwachsenen Patienten beobachtet, obwohl bei einigen Patienten eine stärkere Abnahme beobachtet wurde. Die mittlere Abnahme der Anzahl trat während der ersten 6 Wochen auf und stabilisierte sich während der Behandlung im Laufe der Zeit, allerdings auf erniedrigtem Niveau (Rückgang um weniger als 15 %, ausgehend von der Baseline). Die Wirkung auf die Erythrozyten- (< 2 %) und die Thrombozytenzahl (< 10 %) war weniger ausgeprägt.

*Periphere Neuropathie*
In placebokontrollierten Studien mit erwachsenen Patienten wurden periphere Neuropathien, einschließlich Polyneuropathie und Mononeuropathie (z. B. Karpaltunnelsyndrom), häufiger bei Patienten, die Teriflunomid einnahmen, als bei Patienten, die Placebo einnahmen, berichtet. In den placebokontrollierten pivotalen Studien betrug die Inzidenz peripherer Neuropathien, die durch Nervenleitungsuntersuchung bestätigt wurden, 1,9 % (17 von 898 Patienten) unter 14 mg Teriflunomid im Vergleich zu 0,4 % (4 von 898 Patienten) unter Placebo. Die Behandlung wurde bei 5 Patienten mit peripherer Neuropathie unter Teriflunomid 14 mg abgebrochen. Eine Erholung nach Behandlungsabbruch wurde bei 4 von diesen Patienten berichtet.

*Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*
Wenngleich es kein erhöhtes Risiko für Malignome auf Grundlage der klinischen Studienerfahrung mit Teriflunomid zu geben scheint, ist das Risiko für Malignome, insbesondere für lymphoproliferative Erkrankungen, bei Anwendung einiger anderer Wirkstoffe, die das Immunsystem beeinflussen, erhöht.

*Schwere Hautreaktionen*
Es wurden Fälle schwerer Hautreaktionen unter Teriflunomid nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

*Asthenie*
In placebokontrollierten Studien mit erwachsenen Patienten betrug die Häufigkeit von Asthenie in der Placebo-Gruppe 2,0 %, in der Gruppe mit Teriflunomid 7 mg 1,6 % und in der Gruppe mit Teriflunomid 14 mg 2,2 %.

*Psoriasis*
In placebokontrollierten Studien betrug die Häufigkeit von Psoriasis in der Placebo-Gruppe 0,3 %, in der Gruppe mit Teriflunomid 7 mg 0,3 % und in der Gruppe mit Teriflunomid 14 mg 0,4 %.

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*
Nach Markteinführung wurde bei Erwachsenen unter Teriflunomid gelegentlich eine Pankreatitis berichtet, einschließlich Fälle von nekrotisierender Pankreatitis und Pankreaspseudozyste. Fälle von Pankreatitis können jederzeit während der Behandlung mit Teriflunomid auftreten und zu einer Hospitalisierung führen und/oder korrigierende Maßnahmen erfordern.

Kinder und Jugendliche

Das beobachtete Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (im Alter zwischen 10 und 17 Jahren), die täglich Teriflunomid erhielten, war ähnlich dem bei erwachsenen Patienten beobachteten Sicherheitsprofil. 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 4.4) und den korrigierenden Maßnahmen erholten sich alle Patienten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufiger bei Kindern und Jugendlichen 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 wurden unter Teriflunomid häufiger Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege berichtet.
- Erhöhung der 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.
- 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.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**
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 Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen keine Erfahrungen in Bezug auf Überdosierungen oder Vergiftungen durch Teriflunomid beim Menschen vor. Teriflunomid 70 mg täglich wurde bis zu 14 Tage lang gesunden Probanden verabreicht. Die Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil für Teriflunomid bei MS-Patienten überein.

Management

Im Falle einer relevanten Überdosierung oder Toxizität werden Colestyramin oder Aktivkohle zur beschleunigten Elimination empfohlen. Das empfohlene Verfahren zur Elimination umfasst Colestyramin

8 g dreimal täglich über 11 Tage. Wenn dies nicht gut vertragen wird, kann Colestyramin 4 g dreimal täglich über 11 Tage angewendet werden.
Alternativ, wenn kein Colestyramin verfügbar ist, kann auch zweimal täglich 50 g Aktivkohle über 11 Tage angewendet werden. Falls aus Gründen der Verträglichkeit erforderlich, muss die Verabreichung von Colestyramin oder Aktivkohle nicht an aufeinander folgenden Tagen erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Dihydroortat-Dehydrogenase (DHODH)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AK02.

Wirkmechanismus
Teriflunomid ist ein immunmodulatorischer Wirkstoff mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der selektiv und reversibel das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH) hemmt, das funktionell in Verbindung mit der Atmungskette steht. Infolge der Hemmung blockiert Teriflunomid allgemein die Proliferation sich schnell teilender Zellen, die auf eine De-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen sind, um sich zu vermehren. Der genaue Mechanismus, durch den Teriflunomid seine therapeutische Wirkung bei der MS entfaltet, ist nicht vollständig geklärt, könnte aber durch eine reduzierte Anzahl an aktivierten Lymphozyten vermittelt sein.

Pharmakodynamische Wirkungen

*Immunsystem*
Effekte auf die Anzahl der Immunzellen im Blut: In placebokontrollierten Studien führte Teriflunomid 14 mg einmal täglich zu einem leichten mittleren Rückgang der Lymphozytenzahl von weniger als 0,3 x 109/l. Dieser Effekt zeigte sich innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung und blieb bis Behandlungsende bestehen.

*Potenzielle Verlängerung des QT-Intervalls*
In einer placebokontrollierten TQT-Studie (thorough QT/QTc), die bei gesunden Probanden durchgeführt wurde, zeigte Teriflunomid bei mittleren Steady-State-Konzentrationen kein Potenzial für eine Verlängerung des QTcF-Intervalls im Vergleich zu Placebo: Die maximale mittlere Differenz zwischen Teriflunomid und Placebo betrug 3,45 ms (time-matched), wobei die obere Grenze des 90 %-Konfidenzintervalls bei 6,45 ms lag.

*Wirkung auf die Nierentubulusfunktionen*
In den placebokontrollierten Studien wurde eine mittlere Abnahme der Harnsäure im Serum in einem Bereich von 20 bis 30 % bei mit Teriflunomid behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die mittlere Abnahme des Phosphors im Serum betrug etwa 10 % in der Teriflunomid-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Diese Effekte werden als Anstieg der renal-tubulären Ausscheidung und nicht als Veränderungen der glomerulären Funktionen angesehen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Teriflunomid wurde in zwei placebokontrollierten Studien nachgewiesen, der TEMSO- und der TOWER-Studie, die einmal tägliche Gaben von Teriflunomid 7 mg und 14 mg bei erwachsenen Patienten mit RMS untersuchten.

Insgesamt 1088 Patienten mit RMS erhielten in der Studie TEMSO über einen Zeitraum von 108 Wochen randomisiert entweder 7 mg (n = 366) oder 14 mg (n = 359) Teriflunomid oder Placebo (n = 363). Alle Patienten wiesen die eindeutige Diagnose MS (basierend auf den McDonald-Kriterien [2001]) auf, die sich als schubförmiger klinischer Verlauf mit oder ohne Progression darstellte und die mindestens 1 Schub in dem der Studie vorausgegangenen Jahr oder mindestens 2 Schübe in den 2 der Studie

vorausgegangenen Jahren erlitten hatten. Bei Eintritt in die Studie wiesen die Patienten einen Wert von ≤ 5,5 auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) auf.
Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 37,9 Jahre. Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (91,5 %.), wobei eine Subgruppe der Patienten eine sekundär progressiv (4,7 %) oder eine progressiv schubförmig (3,9 %) verlaufende Multiple Sklerose aufwies. Die mittlere Anzahl von Schüben innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss betrug 1,4 bei 36,2 % der Patienten mit Gadolinium aufnehmenden Läsionen zur Baseline. Der mediane EDSS-Wert betrug 2,50; 249 Patienten (22,9 %) hatten einen EDSS-Wert > 3,5 zur Baseline. Die mittlere Dauer der Erkrankung seit den ersten Symptomen betrug 8,7 Jahre. Die Mehrheit der Patienten (73 %) hatte keine krankheitsmodifizierende Therapie während der letzten 2 Jahre vor Studieneinschluss erhalten. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

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

Insgesamt 1169 Patienten mit RMS erhielten in der Studie TOWER über einen variablen Behandlungszeitraum, der 48 Wochen nach Randomisierung des letzten Patienten endete, randomisiert entweder 7 mg (n = 408) oder 14 mg (n = 372) Teriflunomid oder Placebo (n = 389). Alle Patienten wiesen die eindeutige Diagnose MS (basierend auf den McDonald-Kriterien [2005]) auf, die sich als schubförmiger klinischer Verlauf mit oder ohne Progression darstellte, und erlitten mindesten 1 Schub in dem der Studie vorausgegangenen Jahr oder mindestens 2 Schübe in den
2 der Studie vorausgegangenen Jahren. Bei Eintritt in die Studie wiesen die Patienten einen Wert von ≤ 5,5 auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) auf.
Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 37,9 Jahre.

Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (97,5 %), wobei eine Subgruppe der Patienten eine sekundär progressiv (0,8 %) oder eine progressiv schubförmig (1,7 %) verlaufende Multiple Sklerose aufwies. Die mittlere Anzahl von Schüben innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss betrug 1,4. Es liegen keine Daten zu Gadolinium aufnehmenden Läsionen bei Baseline vor. Der mediane EDSS-Wert betrug bei Studieneintritt 2,50, 298 Patienten (25,5 %) hatten einen EDSS-Wert > 3,5 zur Baseline. Die mittlere Dauer der Erkrankung seit den ersten Symptomen betrug 8,0 Jahre. Die Mehrheit der Patienten (67,2 %) hatte keine krankheitsmodifizierende Therapie während der letzten 2 Jahre vor Studieneinschluss erhalten. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1 Wichtigste klinische Ergebnisse (zugelassene Wirkstärke, ITT Population)**

| | **TEMSO-Studie** | | **TOWER-Studie** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Teriflunomid 14 mg** | **Placebo** | **Teriflunomid 14 mg** | **Placebo** |
| N | **358** | **363** | **370** | **388** |
| **Klinische Endpunkte** | | | | |
| Jährliche Schubrate | 0,37 | 0,54 | 0,32 | 0,50 |
| *Risikodifferenz ($CI_{95\%}$)* | -0,17 (-0,26; -0,08)*** | | -0,18 (-0,27; -0,09)**** | |
| Schubfrei Woche 108 | 56,5 % | 45,6 % | 57,1 % | 46,8 % |
| Hazard Ratio ($CI_{95\%}$) | 0,72 (0,58; 0,89)** | | 0,63 (0,50; 0,79)**** | |
| Über 3 Monate bestätigte Behinderungsprogression Woche 108 | 20,2 % | 27,3 % | 15,8 % | 19,7 % |
| *Hazard Ratio ($CI_{95\%}$)* | 0,70 (0,51; 0,97)* | | 0,68 (0,47; 1,00)* | |
| Über 6 Monate bestätigte Behinderungsprogression Woche 108 | 13,8 % | 18,7 % | 11,7 % | 11,9 % |
| *Hazard Ratio ($CI_{95\%}$)* | 0,75 (0,50; 1,11) | | 0,84 (0,53; 1,33) | |
| **MRT Endpunkte** | | | | |
| Änderung der Krankheitslast (BOD) Woche 108 | 0,72 | 2,21 | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| (1) | | | Nicht ermittelt |
| *Änderung bezogen auf Placebo* | 67 %*** | | |
| Mittlere Anzahl an Gd-aufnehmende Läsionen zu Woche 108 | 0,38 | 1,18 | |
| *Änderungen bezogen auf Placebo (CI95%)* | -0,80 (-1,20; -0,39)**** | | |
| Anzahl einmaliger aktiver Läsionen/Scan | 0,75 | 2,46 | |
| *Änderungen bezogen auf Placebo (CI95%)* | 69 % (59 %; 77 %)**** | | |

****p < 0,0001 ***p < 0,001 **p < 0,01 *p 0,05 verglichen zu Placebo
(1) BOD: Krankheitslast: Gesamtläsionsvolumen (T2-hyperintens und T1-hypointens) in ml

Wirksamkeit bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität:
Ein übereinstimmender Behandlungseffekt auf Schübe und die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression über 3 Monate wurde bei einer Subgruppe von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in der TEMSO-Studie (n = 127) beobachtet. Auf Grundlage des Studiendesigns war hohe Krankheitsaktivität definiert als 2 oder mehr Schübe in einem Jahr in Verbindung mit einer oder mehr Gadolinium aufnehmenden Läsion/en in der MRT-Untersuchung.
Eine vergleichbare Subgruppenanalyse wurde in der TOWER-Studie nicht durchgeführt, da keine MRT-Daten erhoben wurden.
Es sind keine Daten zu Patienten, die auf eine volle und adäquate Behandlung (normalerweise mindestens 1 Jahr Behandlung) mit Interferon beta nicht angesprochen haben, vorhanden. Diese Patienten sollten während der Therapie im vergangenen Jahr mindestens 1 Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium aufnehmende Läsion aufweisen oder es waren Patienten mit unveränderter oder erhöhter Schubrate in dem vorausgehenden Jahr, verglichen mit den vorhergehenden 2 Jahren.

TOPIC war eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die die tägliche Gabe von 7 mg und 14 mg Teriflunomid über einen Zeitraum von 108 Wochen bei Patienten (Durchschnittsalter 32,1 Jahre) mit einem ersten klinischen demyelinisierenden Ereignis untersuchte. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten der zweiten klinischen Episode (Schub). Insgesamt wurden 618 Patienten in die 7-mg-Teriflunomid-Gruppe (n = 205), in die 14-mg-Teriflunomid-Gruppe (n = 216) und in die Placebo-Gruppe (n = 197) randomisiert. Das Risiko eines zweiten klinischen Schubs innerhalb von 2 Jahren betrug 35,9 % in der Placebo-Gruppe und 24,0 % in der 14-mg-Teriflunomid-Behandlungsgruppe (Hazard-Ratio: 0,57; 95 %-Konfidenzintervall: 0,38 bis 0,87; p = 0,0087). Die Ergebnisse der TOPIC-Studie bestätigten die Wirksamkeit von Teriflunomid bei RRMS (einschließlich früher RRMS mit einem ersten klinischen demyelinisierenden Ereignis und MRT-Läsionen, die zeitlich und räumlich disseminiert waren).

Die Wirksamkeit von Teriflunomid wurde mit der von subkutanem Interferon beta-1a (in der empfohlenen Dosis von 44 µg dreimal wöchentlich) bei 324 randomisierten Patienten in einer Studie (TENERE) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 48 Wochen (maximal 114 Wochen) verglichen. Das Risiko eines Behandlungsversagens (bestätigter Schub oder dauerhaftes Absetzen der Behandlung, je nachdem, was zuerst eintrat) war der primäre Endpunkt. Die Anzahl Patienten mit einem dauerhaften Behandlungsabbruch in der Teriflunomid-14- mg-Gruppe betrug 22 von 111 (19,8 %), die Gründe waren Nebenwirkungen (10,8 %), fehlende Wirksamkeit (3,6 %), andere Gründe (4,5 %) und Lost-to-Follow-up (0,9 %). Die Anzahl der Patienten mit einem dauerhaften Behandlungsabbruch in der Interferon beta-1a-Gruppe betrug 30 von 104 (28,8 %); die Gründe waren Nebenwirkungen (21,2 %), fehlende Wirksamkeit (1,9 %), andere Gründe (4,8 %) und schlechte Protokollcompliance (1 %). Teriflunomid 14 mg/Tag war bezüglich des primären Endpunktes Interferon beta-1a nicht überlegen: Der geschätzte prozentuale Anteil an Patienten mit Behandlungsversagen nach 96 Wochen betrug unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode 41,1 % versus 44,4 % (Teriflunomid 14 mg versus Interferon beta-1a, p = 0,595).

<u>Kinder und Jugendliche</u>

*Kinder und Jugendliche (im Alter von 10 bis 17 Jahren)*
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 1 Schub in dem der Studie vorausgegangenen Jahr oder mindestens 2 Schübe in den 2 der Studie vorausgegangenen Jahren erlitten. Neurologische Untersuchungen wurden beim Screening und danach alle 24 Wochen bis zum Studienende sowie bei außerplanmäßigen Terminen aufgrund eines vermuteten Schubs vorgenommen. Patienten mit einem klinisch nachgewiesenen Schub oder hoher MRT-Aktivität von mindestens 5 neuen oder größer werdenden T2-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 Schub nach der Randomisierung.

Im Voraus wurde die Zeit bis zum ersten bestätigten klinisch nachgewiesenen Schub oder hoher MRT-Aktivität, je nachdem, was zuerst eintrat, als Sensitivitätsanalyse festgelegt, da sie sowohl klinische als auch MRT-Zustände umfasst, die einen Wechsel in die unverblindete Verlängerungsstudie erlaubten.

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 ≤ 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 vorgenommen wurde als in der Teriflunomid-Gruppe (26 % unter Placebo, 13 % unter Teriflunomid).

Teriflunomid verringerte das Risiko eines klinisch nachgewiesenen Schubs 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 Schubs 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 und größer werdender T2-Läsionen pro Untersuchung um 55 % (p = 0,0006) (in der Post-hoc-Analyse, wurden die T2-Werte an die Baseline-Werte angepasst: 34 %, p = 0,0446) und der Anzahl der Gadolinium-anreichernden T1-Läsionen pro Untersuchung um 75 % (p < 0,0001) (Tabelle 2).

**Tabelle 2 - Klinische und MRT-Ergebnisse der Studie EFC11759/TERIKIDS**

| **EFC11759 ITT-Population** | **Teriflunomid (n = 109)** | **Placebo (n = 57)** |
|---|---|---|
| **Klinische Endpunkte** | | |
| Zeit bis zum ersten bestätigten klinisch nachgewiesenen Schub, Wahrscheinlichkeit (95 % KI) des nachgewiesenen Schubs in Woche 96<br>*Wahrscheinlichkeit (95 % KI) des nachgewiesenen Schubs in Woche 48* | 0,39 (0,29; 0,48)<br>*0,30 (0,21; 0,39)* | 0,53 (0,36; 0,68)<br>*0,39 (0,30; 0,52)* |
| Hazard Ratio (95 % KI) | 0,66 (0,39; 1,11)^ | |
| Zeit bis zum ersten bestätigten klinisch nachgewiesenen Schub oder hoher MRT-Aktivität, Wahrscheinlichkeit (95 % KI) des nachgewiesenen Schubs oder hoher MRT-Aktivität in Woche 96<br>*Wahrscheinlichkeit (95 % KI) des nachgewiesenen Schubs oder hoher MRT Aktivität in Woche 48* | 0,51 (0,41; 0,60)<br>*0,38 (0,29; 0,47)* | 0,72 (0,58; 0,82)<br>*0,56 (0,42; 0,68)* |

| | |
|---|---|
| Hazard Ratio (95 % KI) | 0,57 (0,37; 0,87)* |

| **Wichtige MRT-Endpunkte** | | |
|---|---|---|
| Angepasste Zahl neuer oder größer werdender T2-Läsionen, Schätzung (95 % KI)<br>*Schätzung (95 % KI), in der Post-hoc-Analyse an die Baseline-Werte angepasste T2-Werte* | 4,74 (2,12; 10,57)<br>*3,57 (1,97; 6,46)* | 10,52 (4,71; 23,50)<br>*5,37 (2,84; 10,16)* |
| Relatives Risiko (95 % KI)<br>*Relatives Risiko (95 % KI), in der Post-hoc-Analyse an die Baseline-Werte angepasste T2-Werte* | 0,45 (0,29; 0,71)**<br>*0,67 (0,45; 0,99)** | |
| Angepasste Zahl Gd-anreichernder T1-Läsionen, Schätzung (95 % KI) | 1,90 (0,66; 5,49) | 7,51 (2,48; 22,70) |
| Relatives Risiko (95 % KI) | 0,25 (0,13; 0,51)*** | |
| ^p≥0,05 im Vergleich zu Placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001<br>Die Wahrscheinlichkeit basierte auf dem Kaplan-Meier-Schätzer und Woche 96 war das Ende der Studienbehandlung (EOT). | | |

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Teriflunomid enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter 0 bis 10 Jahren bei der Behandlung der Multiplen Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen liegt bei wiederholter oraler Anwendung von Teriflunomid zwischen 1 und 4 Stunden. Die Bioverfügbarkeit ist hoch (nahezu 100 %).

Nahrung hat keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid.

Ausgehend von den mittleren vorausgesagten pharmakokinetischen Parametern, die anhand der pharmakokinetischen Populationsanalyse (PopPK-Analyse) unter Verwendung der Daten von gesunden Probanden und MS-Patienten berechnet wurden, ist die Annäherung an die Steady-State-Konzentration langsam (d. h. etwa 100 Tage[3,5 Monate], um 95 % der Steady-State-Konzentrationen zu erreichen) und das geschätzte Akkumulationsverhältnis für die AUC beträgt etwa das 34-Fache.

Verteilung

Teriflunomid wird weitgehend an Plasmaprotein gebunden (> 99 %), wahrscheinlich Albumin, und wird hauptsächlich im Plasma verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 11 l nach einer einzelnen intravenösen (i. v.) Verabreichung. Allerdings ist dies sehr wahrscheinlich eine Unterschätzung, da bei Ratten eine weitreichende Organverteilung beobachtet wurde.

Biotransformation

Teriflunomid wird mäßig verstoffwechselt und ist der einzige nachgewiesene Bestandteil im Plasma. Der primäre Biotransformationsweg für Teriflunomid ist die Hydrolyse, wobei die Oxidation ein Biotransformationsweg von untergeordneter Bedeutung ist. Sekundäre Biotransformationswege sind Oxidation, N-Acetylierung und Sulfatbindung.

Elimination

Teriflunomid wird im Gastrointestinaltrakt hauptsächlich über die Galle als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden, und zwar sehr wahrscheinlich durch direkte Sekretion. Teriflunomid ist ein Substrat des Efflux-Transporters BCRP, der an der direkten Sekretion beteiligt sein könnte. Innerhalb von 21 Tagen

werden 60,1 % der verabreichten Dosis über die Fäzes (37,5 %) und den Urin (22,6 %) ausgeschieden. Nach Durchführung einer beschleunigten Elimination mit Colestyramin wurden zusätzliche 23,1 % gefunden (vor allem in Fäzes). Basierend auf einer individuellen Vorhersage der pharmakokinetischen Parameter unter Verwendung des PopPK-Modells von Teriflunomid bei gesunden Probanden und MS-Patienten betrug die mediane Halbwertszeit nach wiederholten Dosen von 14 mg etwa 19 Tage. Nach einer einzelnen intravenösen Verabreichung beträgt die Gesamtkörperclearance von Teriflunomid 30,5 ml/h.

*Verfahren zur beschleunigten Elimination: Colestyramin und Aktivkohle*
Die Elimination von Teriflunomid aus dem Blutkreislauf kann durch die Verabreichung von Colestyramin oder Aktivkohle beschleunigt werden, wahrscheinlich durch die Unterbrechung des Resorptionsprozesses im Darm. Teriflunomid-Konzentrationen, die während eines 11-tägigen Verfahrens zur Beschleunigung der Elimination von Teriflunomid mit entweder 8 g Colestyramin dreimal täglich, 4 g Colestyramin dreimal täglich oder 50 g Aktivkohle zweimal täglich nach Beenden der Teriflunomid-Behandlung gemessen wurden, haben gezeigt, dass diese Regime wirksam sind, um die Elimination von Teriflunomid zu beschleunigen, wobei sie zu einem Rückgang von mehr als 98 % der Plasmaspiegel von Teriflunomid führten. Colestyramin wirkte hier schneller als Aktivkohle. Nach Abbrechen der Teriflunomid-Behandlung und Verabreichung von Colestyramin 8 g dreimal täglich reduziert sich die Plasmakonzentration von Teriflunomid, bezogen auf den Ausgangswert: am Ende von Tag 1 um 52 %, am Ende von Tag 3 um 91 %, am Ende von Tag 7 um 99,2 % und am Ende von Tag 11 um 99,9 %. Die Wahl zwischen den drei Verfahren zur Elimination sollte von der Verträglichkeit des Patienten abhängig gemacht werden. Wenn Colestyramin 8 g dreimal täglich nicht gut vertragen wird, kann Colestyramin 4 g dreimal täglich angewendet werden. Alternativ kann auch Aktivkohle angewendet werden (die 11 Tage müssen nicht aufeinander folgen, wenn die Plasmaspiegel von Teriflunomid nicht schnell gesenkt werden müssen).

Linearität/Nichtlinearität

Die systemische Exposition steigt proportional zur Dosis nach oraler Verabreichung von Teriflunomid 7 bis 14 mg an.

Merkmale bei spezifischen Patientengruppen

*Geschlecht und ältere Menschen*
Verschiedene Quellen intrinsischer Variabilität wurden auf Grundlage der pharmakokinetischen PopPK-Analyse bei gesunden Probanden und MS-Patienten festgestellt: Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Ethnizität und Albumin- und Bilirubinspiegel. Jedoch bleibt ihr Einfluss begrenzt (≤ 31 %).

*Beeinträchtigung der Leber*
Leichte und mittelschwere Beeinträchtigungen der Leber hatten keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber nicht vorgesehen. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber ist Teriflunomid kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

*Beeinträchtigung der Nierenfunktion*
Eine schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht vorgesehen.

*Kinder und Jugendliche*
Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht > 40 kg, die mit 14 mg einmal täglich behandelt wurden, lagen die Expositionen im Steady-State im Bereich, der auch bei erwachsenen Patienten erreicht wurde, die mit dem gleichen Dosierungsschema behandelt wurden.
Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≤ 40 kg mit 7 mg einmal täglich (auf Grundlage eingeschränkter klinischer Daten und Simulationen), lagen die Expositionen im Steady-State im Bereich, der auch bei erwachsenen Patienten erreicht wurde, die mit 14 mg einmal täglich behandelt wurden.
Die niedrigsten beobachteten Steady-State-Konzentrationen variierten stark zwischen den einzelnen Kindern und Jugendlichen, wie es auch bei erwachsenen MS-Patienten beobachtet wurde.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Wiederholte orale Gaben von Teriflunomid an Mäuse, Ratten und Hunde über bis zu 3, 6 bzw. 12 Monate zeigten, dass die Hauptziele der Toxizität Knochenmark, Lymphorgane, Mundhöhle/Gastrointestinaltrakt, Fortpflanzungsorgane und Pankreas waren. Es gibt auch eine Evidenz für eine oxidative Wirkung auf Erythrozyten. Anämie, erniedrigte Thrombozytenzahl und Effekte auf das Immunsystem, einschließlich Leukopenie, Lymphopenie und sekundärer Infektionen, waren mit den Wirkungen auf das Knochenmark und/oder die Lymphorgane assoziiert. Die meisten dieser Effekte spiegeln den grundlegenden Wirkmechanismus der Verbindung (Hemmung der Zellteilung) wider. Tiere reagieren empfindlicher als Menschen auf die Pharmakologie und somit auf die Toxizität von Teriflunomid. Infolgedessen wurde bei Tieren eine Toxizität bei Expositionen, die den therapeutischen Konzentrationen beim Menschen entsprechen oder darunter liegen, beobachtet.

Genotoxizität und kanzerogenes Potenzial

Teriflunomid erwies sich weder *in vitro* als mutagen noch *in vivo* als klastogen. Die Klastogenität, die *in vitro* beobachtet wurde, wurde als indirekte Wirkung in Zusammenhang mit dem Nukleotidpool-Ungleichgewicht, das sich aus der Pharmakologie der DHO-DH-Hemmung ergibt, verstanden. Der Nebenmetabolit TFMA (4-Trifluoromethylanilin) führte *in vitro*, aber nicht *in vivo* zu Mutagenität und Klastogenität.

Es gibt keine Evidenz für eine Karzinogenität bei Ratten und Mäusen.

Reproduktionstoxizität

Die Fertilität war bei Ratten trotz ungünstiger Wirkungen von Teriflunomid auf die männlichen Fortpflanzungsorgane, einschließlich reduzierter Spermienzahl, nicht beeinträchtigt. Bei den Nachkommen männlicher Ratten, denen vor der Paarung mit unbehandelten weiblichen Ratten Teriflunomid verabreicht worden war, wurden keine externen Missbildungen beobachtet. Teriflunomid war in Dosierungen im humantherapeutischen Bereich bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch und teratogen. Nebenwirkungen bei den Nachkommen wurden auch beobachtet, wenn Teriflunomid an trächtige Ratten während der Gestation und während der Laktation verabreicht wurde. Das Risiko einer über den Mann vermittelten embryo-fetalen Toxizität aufgrund der Teriflunomid-Behandlung gilt als niedrig. Die geschätzte Plasmaexposition der Frau über das Sperma eines behandelten Patienten ist schätzungsweise 100-mal niedriger als die Plasmaexposition nach einer oralen Dosis von 14 mg Teriflunomid.

Toxizität bei Jungtieren

Junge Ratten, die nach dem Abstillen 7 Wochen lang oral Teriflunomid bis hin zur Geschlechtsreife erhielten, zeigten keine unerwünschten Wirkungen hinsichtlich Wachstum, körperlicher oder neurologischer Entwicklung, Lernvermögen und Gedächtnis, Bewegungsaktivität, sexueller Entwicklung oder Fertilität. Unerwünschte Wirkungen umfassten Anämie, verringertes Ansprechverhalten lymphatischer Gewebe, eine dosisabhängige abnehmende T-Zell-abhängige Antikörperantwort und eine erhebliche Verringerung der Konzentrationen von IgM und IgG, was generell mit Beobachtungen in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe mit erwachsenen Ratten übereinstimmt. Der bei jungen Ratten beobachtete Anstieg von B-Zellen wurde bei erwachsenen Ratten jedoch nicht beobachtet. Die Signifikanz dieses Unterschiedes ist nicht bekannt, jedoch konnte wie bei den meisten anderen Befunden eine vollständige Wiederherstellung gezeigt werden.

Aufgrund der hohen Sensitivität von Tieren gegenüber Teriflunomid wurden junge Ratten niedrigeren Expositionen ausgesetzt, als dies bei Kindern und Jugendlichen bei der maximal empfohlenen Humandosis (MRHD) der Fall ist.

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Calciumcarbonat
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen

Packungen mit 14, 28, 84 oder 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva Pharma GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Telefon: 0800 53 53 010
Telefax: 0800 53 53 011

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7006417.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Februar 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

07.2025

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig