

Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo

Teriflunomide Devatis, Teriflunomide Devatis QOD

Composizione

Principi attivi

Teriflunomide.

Sostanze ausiliarie

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato (74,5 mg), amido di mais, cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, carbossimetilamido sodico (tipo A), biossido di silicio colloidale, stearato di magnesio.

Rivestimento della compressa: ipromellosa, biossido di titanio (E171), triacetina, indigotina (E132).
Contiene 0,315 mg di sodio per compressa rivestita con film.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Teriflunomide Devatis e Teriflunomide Devatis QOD (QOD = quaque other die):

Comprese rivestite con film – 14 mg di teriflunomide per compressa.

Indicazioni/possibilità d'impiego

Teriflunomide Devatis è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età superiore a 10 anni affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente.

Posologia/impiego

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla.

Posologia

Adulti

La dose di Teriflunomide Devatis raccomandata è di 14 mg per via orale, una volta al giorno (confezione Teriflunomide Devatis). Teriflunomide Devatis può essere assunto con o senza cibo.

Bambini

La posologia raccomandata per Teriflunomide Devatis nei pazienti con età superiore a 10 anni dipende dal peso corporeo:

- Bambini con peso corporeo >40 kg: una compressa da 14 mg assunta per via orale una volta al giorno (confezione Teriflunomide Devatis).
- Bambini con peso corporeo ≤40 kg: una compressa da 14 mg assunta per via orale a giorni alterni (confezione Teriflunomide Devatis QOD).

I bambini che raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg devono passare a una compressa da 14 mg una volta al giorno.

Misure precauzionali raccomandate

Prima del trattamento è necessario dosare il livello delle transaminasi e della bilirubina. Il livello di ALT (SGPT) deve essere valutato almeno ogni trenta giorni durante i primi sei mesi di trattamento e successivamente ogni 6-8 settimane.

Prima di iniziare il trattamento è necessario eseguire l'emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica. Se si dà inizio alla terapia, tale valutazione deve essere ripetuta regolarmente e in particolare se insorgono sintomi di infezione o di soppressione del midollo osseo.

Prima di iniziare il trattamento è necessario effettuare uno screening per individuare un'infezione tubercolare latente e controllare la pressione arteriosa, che deve essere poi monitorata con cadenza regolare nel corso della terapia (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti anziani

Teriflunomide Devatis non è stato valutato in studi specifici condotti su persone anziane (con più di 65 anni).

Pazienti con disturbi della funzionalità renale/ipoproteinemia

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o grave.

I pazienti affetti da insufficienza renale grave e sottoposti a dialisi non sono stati valutati. Di conseguenza si sconsiglia l'uso di teriflunomide in questa popolazione di pazienti.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata. La teriflunomide è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica grave (cfr. la rubrica «Controindicazioni»).

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Teriflunomide Devatis non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 10 anni.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (in particolare con storia pregressa di sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell o eritema polimorfico), alla leflunomide o a una delle sostanze ausiliarie elencate nella rubrica «*Composizione*».

Somministrazione concomitante di teriflunomide e di leflunomide.

Pazienti affetti da insufficienza epatica grave (classificazione Child-Pugh C).

I pazienti affetti da insufficienza renale grave e sottoposti a dialisi non sono stati valutati.

Pazienti con ipoproteinemia severa, ad esempio in presenza di sindrome nefrotica o insufficienza epatica grave.

Deficit immunitario severo, ad esempio AIDS.

Grave compromissione della funzionalità del midollo osseo, anemia avanzata, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia.

Infezione grave in atto fino alla risoluzione.

Le donne gravide in età fertile che non utilizzano un metodo di contraccezione affidabile durante il trattamento e per un certo lasso di tempo dopo la fine del trattamento (cfr. la rubrica «*Gravidanza/Allattamento*»).

Le donne non devono allattare durante il trattamento con teriflunomide.

Si sconsiglia l'uso di teriflunomide nei bambini di età inferiore ai 10 anni, o nei pazienti anziani con più di 65 anni, perché questo medicamento non è stato clinicamente testato su queste popolazioni di pazienti.

Avvertenze e misure precauzionali

In generale, la teriflunomide ha un'emivita prolungata di circa 20 giorni. Di conseguenza, anche dopo la sospensione del trattamento va considerata l'istituzione di una procedura di eliminazione accelerata in caso di effetti indesiderati gravi che si sospetta siano provocati dal teriflunomide (cfr. la rubrica «*Procedura di eliminazione accelerata*»). In caso di gravidanza, oltre alla procedura di eliminazione accelerata, deve essere effettuato un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche (cfr. la rubrica «*Gravidanza*»).

Effetti epatici

Sono stati osservati aumenti degli enzimi epatici in pazienti trattati con teriflunomide. In studi controllati con placebo negli adulti, nel 6,2% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg è stato rilevato un aumento delle transaminasi epatiche (ALT) fino a tre volte il limite normale superiore (ULN - Upper Limit of Normal), a fronte del 3,8% nei pazienti del braccio placebo. Incrementi fino a cinque volte l'ULN (ALT), o oltre, sono stati osservati nel 2,2% dei pazienti trattati con teriflunomide e nel 2,6% di quelli che hanno ricevuto placebo.

Tali incrementi si sono verificati perlopiù durante i primi 6 mesi di trattamento. Nella metà dei casi i valori sono rientrati nella norma senza interrompere il trattamento. Durante gli studi clinici la

somministrazione di teriflunomide è stata interrotta quando l'aumento di ALT ha superato di tre volte l'ULN. I livelli delle transaminasi sieriche sono tornati nella norma dopo circa due mesi dalla sospensione di teriflunomide.

Nella fase post-marketing, sono stati segnalati casi di lesioni epatiche indotte dal medicamento, talvolta potenzialmente letali, soprattutto quando il paziente assumeva teriflunomide in combinazione con altri medicinali epatotossici.

Le transaminasi e la bilirubina devono essere dosate nei 6 mesi che precedono l'inizio del trattamento con Teriflunomide Devatis.

Il livello di ALT (SGPT) deve essere valutato almeno ogni trenta giorni durante i primi sei mesi di trattamento e successivamente ogni 6-8 settimane e quando sono somministrati altri medicinali potenzialmente epatotossici. Durante il trattamento con Teriflunomide Devatis è necessario controllare gli enzimi epatici nei pazienti con sintomi che suggeriscono una disfunzione epatica quali nausea inspiegata, vomito, dolori addominali, stanchezza, anoressia o ittero e/o urine di colore scuro. Se si sospetta una compromissione epatica, la somministrazione di Teriflunomide Devatis deve essere sospesa ed eventualmente interrotta definitivamente se vengono confermati livelli di enzimi epatici tre volte superiori all'ULN. In questi casi è necessario avviare una procedura di eliminazione del medicamento. Dopo la sospensione del trattamento con Teriflunomide Devatis si raccomanda di continuare a verificare ogni settimana i valori degli enzimi epatici fino a quando non rientrino nel range di normalità.

Nei pazienti in trattamento con Teriflunomide Devatis e con una patologia epatica preesistente il rischio di un innalzamento degli enzimi epatici è maggiore. Teriflunomide Devatis è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave. Si sconsiglia di istituire un trattamento concomitante con metotrexato e/o altre sostanze epatotossiche in quanto potrebbe far aumentare il rischio di reazioni epatiche severe. La teriflunomide, che potenzia gli effetti epatotossici, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che consumano grandi quantità di alcol.

Effetti sulla pressione arteriosa

In studi controllati contro placebo negli adulti, la variazione media rispetto alla pressione sistolica basale è stata di 2,7 mmHg per la teriflunomide 14 mg e di -0,6 mmHg per il placebo. La variazione della pressione diastolica rispetto al basale è stata di 1,9 mmHg per la teriflunomide 14 mg e di -0,3 mmHg per il placebo. Casi di ipertensione sono stati segnalati nel 4,3% dei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg contro l'1,8% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. La pressione arteriosa deve essere misurata prima dell'inizio del trattamento e successivamente a intervalli regolari. È necessario adottare misure adeguate in caso di aumento della pressione arteriosa durante il trattamento con Teriflunomide Devatis.

Infezioni/screening per la tubercolosi

I medicinali con caratteristiche immunomodulanti possono aumentare la suscettibilità alle infezioni (comprese quelle opportunistiche) e la loro gravità.

Nel corso di studi controllati contro placebo negli adulti, non è stato rilevato un aumento delle infezioni gravi nel braccio trattato con teriflunomide 14 mg (2,7%) rispetto al placebo (2,2%). Tuttavia, un paziente trattato con teriflunomide 14 mg da 1,7 anni è deceduto per sepsi dovuta a *polmonite da Klebsiella*. Nel corso degli studi clinici su teriflunomide è stato osservato un caso di riattivazione dell'epatite da citomegalovirus. Pertanto, considerato l'effetto immunomodulante di teriflunomide, se un paziente sviluppa un'infezione grave è necessario prendere in considerazione la sospensione del trattamento e, prima di un suo eventuale ripristino, rivalutare i benefici e i rischi. In considerazione dell'emivita prolungata di teriflunomide, è possibile effettuare l'eliminazione accelerata con colestiramina o carbone attivo. I pazienti trattati con Teriflunomide Devatis devono essere invitati a segnalare i sintomi di infezioni al proprio medico. I pazienti con infezioni acute o croniche in atto non devono iniziare il trattamento con Teriflunomide Devatis prima che queste siano state risolte. Teriflunomide Devatis è sconsigliato nei casi di immunodeficienza grave, di compromissione del midollo osseo o di infezioni gravi non controllate.

Negli studi clinici sono stati segnalati casi di tubercolosi. Prima di iniziare il trattamento con Teriflunomide Devatis è necessario sottoporre i pazienti a uno screening per accertare la presenza di un'infezione tubercolare latente. Gli studi clinici non hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del medicamento nei pazienti risultati positivi al test della tubercolosi.

Dato il rischio di riattivazione della tubercolosi, i pazienti che reagiscono alla tubercolina devono ricevere un trattamento conforme alle norme mediche prima di iniziare ad assumere Teriflunomide Devatis ed essere sottoposti nel prosieguo a stretta sorveglianza.

Effetti ematologici

Nel corso di studi controllati con placebo condotti su teriflunomide è stata osservata una riduzione media della conta leucocitaria (NGB) (<15%, prevalentemente neutrofili e linfociti), sebbene in alcuni pazienti la riduzione sia stata più accentuata. Il calo si è verificato durante le prime sei settimane di trattamento e si è stabilizzato successivamente durante il trattamento. L'effetto sulla conta degli eritrociti (RBC) (<2%) e delle piastrine (<10%) è stato meno pronunciato. A titolo precauzionale, prima di iniziare il trattamento con Teriflunomide Devatis è necessario disporre di un emocromo recente ed effettuare una rivalutazione durante la terapia.

Tumori maligni

Il rischio di tumori maligni, in particolare di disturbi linfoproliferativi, è maggiore con l'uso di determinati medicinali immunomodulanti. Di fatto, negli studi precedenti condotti su teriflunomide, non era stato riscontrato un netto incremento dell'incidenza di tumori maligni o di disturbi linfoproliferativi. Tuttavia, per valutare il maggior rischio di sviluppare queste patologie durante il trattamento con teriflunomide sarebbero necessari studi su più grande scala e che coprono un arco temporale più lungo.

Neuropatia periferica

Casi di neuropatia periferica (polineurite e mononeuropatia quale ad esempio la sindrome del tunnel carpale) sono stati segnalati in pazienti trattati con teriflunomide (cfr. la rubrica «*Effetti indesiderati*»). Nella maggior parte dei casi la condizione dei pazienti è migliorata dopo la sospensione del trattamento. Tuttavia, tra i pazienti è stata osservata una grande variabilità dell'evoluzione della malattia; in taluni casi la neuropatia si è risolta, in altri si è avuta una persistenza dei sintomi. Inoltre, nei pazienti trattati con leflunomide (Arava) sono stati segnalati casi di neuropatia periferica. Nei pazienti di età superiore ai 60 anni, la somministrazione concomitante di medicinali neurotossici e il diabete possono far aumentare il rischio di sviluppare neuropatie periferiche. Se i sintomi di neuropatia periferica insorgono nei pazienti trattati con Teriflunomide Devatis, è necessario valutare l'interruzione della terapia e l'avvio di una procedura di eliminazione accelerata.

Insufficienza renale acuta

Negli studi controllati con placebo, 10 degli 844 (1,2%) soggetti trattati con teriflunomide erano affetti da insufficienza renale acuta transitoria, con valori di creatinina aumentati del 100% o più rispetto ai livelli sierici basali, a fronte di 0 dei 421 soggetti trattati con placebo. Sette dei 10 soggetti avevano una clearance della creatinina con nadir inferiore a 30 ml/min. In ciascuno dei 10 soggetti, il tasso di creatinina sierica è tornato entro un range normale al controllo successivo (a 6-48 giorni dall'aumento della creatininemia) con l'uso continuo di teriflunomide. Gli incrementi della creatininemia si sono verificati tra le 12 settimane e i 2 anni successivi all'assunzione della prima dose di teriflunomide. Sui 6 soggetti per i quali erano disponibili le concentrazioni sieriche del potassio, 3 (50%) hanno sviluppato iperkaliemia (valori di 6,7, >7,3 e >7,3 mmol/l). Non sono stati documentati sintomi associati.

Teriflunomide provoca un aumento della clearance renale dell'acido urico con riduzioni medie del 20-30% dei livelli di uricemia. La nefropatia da acido urico è una possibile spiegazione dei casi di insufficienza renale acuta transitoria osservati con teriflunomide. Benché non siano stati segnalati sintomi associati alla nefropatia da acido urico, quali lombalgia o dolori lombari, questo dato non è stato raccolto in modo sistematico. Nei 30 giorni precedenti l'effetto indesiderato non sono stati segnalati fattori scatenanti quali disidratazione, esercizio fisico o aumento dell'attività fisica, sebbene questo dato non sia stato raccolto in modo sistematico.

Durante il trattamento con Teriflunomide Devatis è necessario mantenere un livello adeguato di idratazione.

Un trattamento concomitante con medicinali uricosurici quali il probenecid o il losartan deve essere avviato con prudenza dato il potenziale rischio di insufficienza renale transitoria.

Iperkaliemia

Negli studi controllati con placebo, sono stati osservati casi di iperkaliemia iatrogena >7,0 mmol/l in 8 su 829 (1,0%) soggetti trattati con teriflunomide, contro 1 su 414 (0,2%) nel braccio placebo. Due

soggetti trattati con teriflunomide hanno sviluppato iperkaliemia con valori >7,0 mmol/l e insufficienza renale acuta. Negli altri casi le cause possibili non sono state documentate. Nei pazienti trattati con Teriflunomide Devatis e che presentano sintomi di iperkaliemia o di insufficienza renale acuta è necessario verificare il livello di potassio sierico.

Reazioni cutanee severe

Dopo l'assunzione di teriflunomide sono stati segnalati casi di reazioni cutanee severe, talvolta fatali, incluse sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, sindrome da ipersensibilità medicamentosa sistemica con eosinofilia.

Se si osservano reazioni cutanee e/o mucosali (stomatite ulcerosa) che suscitano il sospetto di reazioni cutanee severe maggiori generalizzate (sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell o sindrome da ipersensibilità medicamentosa sistemica con eosinofilia), la somministrazione di teriflunomide e di altri trattamenti eventualmente associati deve essere interrotta e deve essere avviata immediatamente una procedura di eliminazione accelerata. In questi casi, i pazienti non devono essere nuovamente esposti alla teriflunomide (cfr. la rubrica «*Controindicazioni*»).

Reazioni respiratorie

Casi di malattia polmonare interstiziale (ILD), anche in forma acuta, sono stati segnalati con l'uso di teriflunomide dopo l'immissione in commercio del medicamento. Inoltre, durante il trattamento con leflunomide (Arava), la molecola precursore di teriflunomide, sono stati segnalati casi di ILD e di peggioramento di ILD pre-esistente. Le malattie polmonari interstiziali possono insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento, in forma acuta e con una presentazione clinica variabile e possono avere esito fatale. La comparsa o il peggioramento dei sintomi polmonari, quali dispnea, accompagnati o meno da febbre, può essere un motivo per interrompere la terapia ed eseguire esami diagnostici. Qualora sia necessario interrompere il trattamento, è necessario prevedere una procedura di eliminazione accelerata.

Warfarin

In caso di somministrazione concomitante della teriflunomide con warfarin o con prodotti simili antagonisti della vitamina K, come fenprocumone e acenocumarolo, si raccomanda di effettuare un attento monitoraggio dell'INR almeno all'inizio e alla fine del trattamento (cfr. la rubrica «*Interazioni*»).

Vaccinazioni

Due studi clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia delle immunizzazioni con neoantigeni inattivati (prima vaccinazione) o vaccinazioni di richiamo (riesposizione) durante il trattamento con teriflunomide. L'uso di vaccini vivi attenuati può comportare un rischio di infezioni e pertanto deve essere evitato.

Trattamenti immunosoppressori o immunomodulanti

Poiché la leflunomide è il composto di origine della teriflunomide, la somministrazione concomitante di teriflunomide e leflunomide è controindicata.

La somministrazione concomitante con terapie antineoplastiche o immunosoppressive per il trattamento della SM non è stata valutata. Studi di sicurezza, nel corso dei quali teriflunomide è stata somministrata in concomitanza con altri immunomodulanti per un periodo massimo di un anno (interferone beta o glatiramer acetato), non hanno evidenziato problemi specifici. La sicurezza a lungo termine di queste associazioni nel trattamento della sclerosi multipla non è stata stabilita.

Nei casi in cui si decida di passare da Teriflunomide Devatis a un altro agente potenzialmente ematotossico, si consiglia di monitorare la tossicità ematologica vista la possibilità di sovrapposizione dell'esposizione sistemica a questi composti. L'utilizzo di una procedura di eliminazione accelerata potrebbe ridurre questo rischio, ma potrebbe anche indurre un ritorno della malattia (soprattutto se il paziente aveva risposto bene al trattamento con Teriflunomide Devatis).

Teriflunomide Devatis contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicamento.

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per rivestite con film, cioè è essenzialmente «senza sodio».

Popolazione pediatrica

Nella sperimentazione clinica pediatrica sono stati osservati casi di pancreatite, alcuni di essi acuti, nei pazienti che ricevevano teriflunomide (cfr. la rubrica «Effetti indesiderati»). I sintomi clinici includevano dolore addominale, nausea e/o vomito. In questi pazienti, l'amilasi e la lipasi nel siero risultavano elevate. Il tempo di insorgenza variava da alcuni mesi fino a tre anni. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite. In caso di sospetta pancreatite, è necessario misurare i valori degli enzimi pancreatici e dei parametri di laboratorio correlati. Se la pancreatite è confermata, teriflunomide deve essere interrotta e deve essere avviata una procedura di eliminazione accelerata (cfr. il paragrafo successivo).

È stato segnalato un aumento della CPK nel 5,5% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte dei casi era associata a esercizio fisico documentato. Non si può tuttavia escludere una correlazione con l'assunzione di teriflunomide. In caso di sintomi di un possibile danno muscolare (come dolore muscolare, debolezza muscolare o crampi), si devono eseguire esami di laboratorio per determinare la CPK e altri valori biologici. Può essere indicato un monitoraggio aggiuntivo della CPK più regolare.

Procedura di eliminazione accelerata: colestiramina e carbone attivo

Teriflunomide viene eliminata lentamente dal plasma. Se è necessario ottenere una riduzione rapida delle concentrazioni plasmatiche, è possibile far ricorso a una procedura di eliminazione accelerata.

Senza una procedura di eliminazione accelerata, sono necessari in media 8 mesi per raggiungere concentrazioni plasmatiche inferiori a 0,02 mg/l, sebbene in considerazione della variabilità individuale la clearance della sostanza può richiedere anche 2 anni.

L'eliminazione di teriflunomide dal circolo può essere accelerata somministrando colestiramina o carbone attivo, che interrompono il processo di riassorbimento a livello intestinale. Le concentrazioni di teriflunomide misurate durante una procedura di 11 giorni istituita, dopo l'interruzione del trattamento, per accelerare l'eliminazione del medicamento utilizzando 4 g di colestiramina tre volte al giorno, 8 g di colestiramina tre volte al giorno o 50 g di carbone attivo due volte al giorno, hanno dimostrato che questi regimi posologici sono efficaci per accelerare la clearance della teriflunomide. Le concentrazioni plasmatiche della sostanza si sono ridotte di oltre il 98% e la colestiramina ha agito più rapidamente del carbone. La scelta tra le tre procedure di eliminazione dipende dal livello di tolleranza del paziente. Se la colestiramina 8 g tre volte al giorno non è ben tollerata, si può utilizzare la posologia di 4 g tre volte al giorno. Diversamente, è possibile utilizzare il carbone attivo (gli 11 giorni non devono essere necessariamente consecutivi, a meno che non sia necessario ridurre rapidamente la concentrazione plasmatica di teriflunomide).

Interazioni

Interazioni farmacocinetiche di altre sostanze sulla teriflunomide

Induttori potenti del citocromo P450 (CYP) e dei trasportatori

La somministrazione concomitante di dosi ripetute (600 mg una volta al giorno per 22 giorni) di rifampicina (un induttore del CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) e dei trasportatori di efflusso (P-glicoproteina [P-gp] e proteina di resistenza al carcinoma mammario [BCRP]) con teriflunomide (dose singola di 70 mg) ha determinato una riduzione di circa il 40% dell'esposizione alla teriflunomide. La rifampicina e altri induttori potenti noti del CYP e dei trasportatori, quali carbamazepina, fenobarbital, fenitoina e iperico, devono essere usati con cautela durante il trattamento con teriflunomide.

Secondo dati di ricerca in vitro, la teriflunomide è un substrato della proteina di resistenza al carcinoma mammario (BCRP), trasportatore di efflusso. Gli inibitori della BCRP (quali ciclosporina, eltrombopag e gefitinib) possono aumentare l'esposizione alla teriflunomide.

Non è stato verificato se la teriflunomide sia un substrato per altri trasportatori di efflusso (quali MRP2 (ABCC2) o BSEP (ABCB11)). Non è possibile escludere interazioni degli inibitori di questi trasportatori con l'eliminazione della teriflunomide. Analogamente, non si può escludere che la teriflunomide inibisca questi trasportatori o che influenzi l'eliminazione di altre sostanze tramite MRP2 e BSEP.

Antibiotici

L'escrezione tramite la bile è una delle principali vie di eliminazione della teriflunomide. Non è noto se la teriflunomide sia escreta nella bile sotto forma di sostanza non metabolizzata o come suo

glucuronide, sebbene questa forma non sia stata rilevata nell'uomo, né a livello plasmatico né nelle urine o nelle feci.

Il glucuronide della teriflunomide potrebbe essere idrolizzato dall'attività della β -glucuronidasi associata alla flora intestinale, in modo che la teriflunomide non metabolizzata venga nuovamente riassorbita (ciclo enteroepatico (cfr. la rubrica «*Farmacocinetica*»)).

Se il metabolita glucuronide fosse presente nella bile, la somministrazione concomitante di teriflunomide e antibiotici a lungo termine – che danneggiano la flora intestinale e compromettono l'attività della β -glucuronidasi – potrebbe ridurre il rilascio di teriflunomide sotto forma di glucuronide, ridurre così il riciclo entero-epatico e aumentare l'escrezione di teriflunomide. Di conseguenza, non si può escludere che la somministrazione di teriflunomide con antibiotici assunti cronicamente riduca l'esposizione e l'efficacia della teriflunomide.

Pertanto, si raccomanda di procedere con cautela alla somministrazione concomitante prolungata di teriflunomide con antibiotici che incidono sulla flora intestinale e di controllare le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide.

Interazioni farmacocinetiche di teriflunomide su altre sostanze

Effetto di teriflunomide sul substrato del CYP2C8: repaglinide

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC della repaglinide (rispettivamente di 1,7 e 2,4 volte), a indicare che teriflunomide è un debole inibitore del CYP2C8 in vivo. Pertanto, i medicinali metabolizzati dal CYP2C8, quali repaglinide, paclitaxel, pioglitazone o rosiglitazone, devono essere usati con cautela durante il trattamento con teriflunomide.

Effetto di teriflunomide sul warfarin

È stata osservata una riduzione del 25% del picco dell'INR (rapporto internazionale normalizzato) quando teriflunomide è stata somministrata in concomitanza con il warfarin rispetto al warfarin utilizzato in monoterapia. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dell'INR quando il warfarin o prodotti simili, antagonisti della vitamina K (quali fenprocumone), sono somministrati in concomitanza con teriflunomide (cfr. la rubrica «*Avvertenze e misure precauzionali*»).

Effetto di teriflunomide sui contraccettivi orali

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC₀₋₂₄ dell'etinilestradiolo (di 1,58 e 1,54 volte rispettivamente) e della C_{max} e dell'AUC₀₋₂₄ di levonorgestrel (rispettivamente di 1,33 e 1,41 volte). Sebbene non sia atteso che questa interazione della teriflunomide influisca negativamente sull'efficacia dei contraccettivi orali, è opportuno valutare il tipo contraccettivo orale utilizzato in associazione con teriflunomide.

Effetto di teriflunomide sul substrato del CYP1A: caffeina

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide si è osservata una riduzione dei valori medi della C_{max} e dell'AUC della caffeina (substrato del CYP1A2), rispettivamente del 18% e del 55%, a indicare che teriflunomide può essere un debole induttore del CYP1A2 in vivo. Pertanto, i medicinali metabolizzati dal CYP1A2 (quali duloxetine, alosetron, teofillina e tizanidina) devono essere usati con cautela durante il trattamento con teriflunomide, in quanto quest'ultima può determinare una riduzione dell'efficacia di questi prodotti medicinali.

Effetto di teriflunomide sui substrati del trasportatore anionico organico 3 (OAT3):

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC di cefaclor (rispettivamente di 1,43 e 1,54 volte), a indicare che teriflunomide è un inibitore dell'OAT3 in vivo. Si raccomanda pertanto cautela quando si somministra teriflunomide in concomitanza con substrati dell'OAT3, quali cefaclor, benzilpenicillina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofene, furosemide, cimetidina, metotrexato e zidovudina, in quanto la teriflunomide può aumentare l'esposizione a tali sostanze.

Effetto di teriflunomide sui substrati della Proteina di resistenza al carcinoma mammario (BCRP) e/o sui substrati dei polipeptidi B1 e B3 di trasporto anionico organico (OATP1B1/B3)

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, è stato osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC di rosuvastatina (rispettivamente di 2,65 e 2,51 volte). Tuttavia, questo aumento dell'esposizione plasmatica alla rosuvastatina non ha apparentemente influito sull'attività dell'HMG-CoA reduttasi (idrossimetilglutaril-CoA reduttasi). Si raccomanda di ridurre la dose della rosuvastatina del 50% in caso di somministrazione concomitante con teriflunomide. Per gli altri substrati della BCRP (ad es. metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) e della famiglia OATP, in particolare gli inibitori della HMG-Co reduttasi (ad es. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinide, repaglinide, rifampicina) la cautela è d'obbligo in caso di somministrazione concomitante con teriflunomide. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti per rilevare eventuali segni e sintomi di esposizione eccessiva ai medicinali e di ridurre la dose se necessario.

Gravidanza, allattamento

Gravidanza

I dati clinici sono limitati. I dati provenienti da studi clinici e da rapporti di farmacovigilanza su >150 gravidanze di pazienti trattate con teriflunomide e >300 gravidanze di pazienti trattate con leflunomide non hanno segnalato un maggiore tasso di malformazioni congenite o di aborti in seguito all'esposizione alla teriflunomide all'inizio del primo trimestre se ad essa fa seguito una procedura di eliminazione accelerata. Non è stato osservato nell'uomo alcun tipo di malformazione congenita. I limiti di questi dati sono dovuti all'insufficiente numero di gravidanze dichiarate da cui trarre conclusioni, alla breve durata dell'esposizione ai medicinali durante le gravidanze segnalate (che

impedisce una valutazione completa dei rischi per il feto), a rapporti incompleti e all'incapacità di controllare i fattori confondenti (ad esempio una malattia materna sottostante e l'assunzione concomitante di medicinali).

Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (cfr. la rubrica «*Dati preclinici*»).

La teriflunomide non deve essere somministrata a donne in stato di gravidanza o in età fertile che non utilizzano una contraccezione affidabile durante il trattamento con teriflunomide e successivamente finché i suoi livelli plasmatici non scendano al di sotto di 0,02 mg/l (periodo di attesa o procedura di eliminazione accelerata, cfr. la rubrica «*Farmacocinetica*»).

Occorre escludere la presenza di una gravidanza prima dell'inizio del trattamento con teriflunomide.

Si raccomanda di somministrare Teriflunomide Devatis a donne in età fertile solo dopo aver ottenuto conferma che utilizzano un metodo contraccettivo affidabile. Le pazienti devono essere informate che in caso di ritardo mestruale o se vi sono altre ragioni che fanno sospettare una gravidanza, devono consultare immediatamente il medico per eseguire un test di gravidanza. In caso di positività, il medico e la paziente dovranno discutere del rischio cui è esposta la gravidanza in corso.

Se si opta per l'interruzione del trattamento con Teriflunomide Devatis, le donne devono continuare a utilizzare un metodo di contraccezione fino a quando non sia stato raggiunto un livello <0,02 mg/l di concentrazioni plasmatiche di teriflunomide.

Le donne che programmano una gravidanza o che sono incinte devono essere consapevoli che è possibile istituire una procedura di eliminazione accelerata per ridurre le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide. Senza una procedura di eliminazione accelerata, sono necessari in media 8 mesi per raggiungere concentrazioni plasmatiche inferiori a 0,02 mg/l. Poiché la clearance del medicamento è soggetta a variazioni individuali, è possibile che le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide debbano essere monitorate fino a due anni dopo l'interruzione del trattamento. L'eliminazione accelerata può essere utilizzata in qualsiasi momento dopo aver interrotto la terapia con Teriflunomide Devatis.

Uso nei soggetti di sesso maschile

Il rischio di tossicità embrio-fetale maschio-mediata indotto dal trattamento con teriflunomide è considerato basso. Si stima che nella donna l'esposizione plasmatica attraverso lo sperma sia 100 volte inferiore dell'esposizione plasmatica allo stato stazionario dopo la somministrazione di 14 mg di teriflunomide per via orale.

Allattamento

Gli studi animali hanno mostrato un'escrezione di teriflunomide nel latte. Non è noto se questa sostanza venga rilasciata nel latte materno umano. Poiché diversi medicinali sono escreti nel latte umano e date le gravi reazioni avverse potenziali nei lattanti, la teriflunomide è controindicata nelle donne durante l'allattamento.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Teriflunomide Devatis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di condurre veicoli e di usare macchine. In caso di reazioni avverse quali capogiri, che sono state segnalate con leflunomide (la molecola madre), la capacità del paziente di concentrarsi e di reagire in modo corretto può essere compromessa. In questi casi, i pazienti devono astenersi dal condurre veicoli e usare macchine.

Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Adulti

Nel corso di due studi clinici controllati con placebo (415 pazienti) e di uno studio di confronto con principio attivo (110 pazienti) condotti su pazienti affetti da una forma recidivante di SM (SMR), 525 pazienti sono stati complessivamente esposti a teriflunomide 14 mg una volta al giorno, per una durata mediana di circa due anni.

L'analisi combinata degli studi controllati con placebo ha riguardato 2047 pazienti con sclerosi multipla recidivante trattati con teriflunomide (7 mg o 14 mg, una volta al giorno). In questa popolazione oggetto dell'analisi di sicurezza, le reazioni avverse più frequentemente segnalate nel gruppo di teriflunomide 14 mg rispetto al gruppo placebo sono state: cefalea (15,7% contro 15,0%), diarrea (13,6% contro 7,5%), aumento dell'ALT (15,0% contro 8,9%), nausea (10,7% contro 7,2%) e alopecia (13,5% contro 5,0%). In generale, le forme di cefalea, diarrea, nausea e alopecia sono state lievi o moderate e transitorie e hanno raramente comportato l'interruzione della terapia.

Riportiamo di seguito gli effetti indesiderati segnalati con teriflunomide 14 mg ad un tasso $\geq 1\%$ rispetto al placebo negli studi controllati contro placebo. Le frequenze sono state definite in base alle seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (\geq da $1/10\ 000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono stati elencati in ordine di gravità decrescente.

Riepilogo delle reazioni avverse

Infezioni e infestazioni (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»)

Comune: influenza, infezione delle alte vie respiratorie, infezione delle vie urinarie, bronchite, sinusite, faringite, cistite, gastroenterite virale, herpes labiale, infezione dentale, laringite, piede dell'atleta.

Frequenza non nota: infezioni gravi comprese le sepsi.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: neutropenia (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Disturbi del sistema immunitario

Comune: allergie stagionali.

Frequenza non nota: reazioni da ipersensibilità (immediata o ritardata) compresa l'anafilassi e l'angioedema.

Disturbi psichiatrici

Comune: ansia.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea (15,7%).

Comune: parestesia, sciatica, sindrome del tunnel carpale.

Non comune: iperestesia, nevralgia, neuropatia periferica.

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni.

Patologie vascolari

Comune: ipertensione (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea (13,6%), nausea (10,7%).

Comune: dolori riferiti alla parte superiore dell'addome, vomito, mal di denti.

Frequenza non nota: pancreatite, stomatite, colite.

Patologie epatobiliari

Molto comune: alanina aminotrasferasi aumentata (15,0%).

Comune: gamma glutamil transferasi aumentata (vedere la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»), aspartato aminotransferasi aumentata (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Frequenza non nota: lesione epatica causata da medicinali, epatite acuta.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: alopecia (13,5%).

Comune: eruzione cutanea, acne.

Frequenza non nota: reazioni cutanee gravi (sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell o sindrome da ipersensibilità medicamentosa sistemica con eosinofilia), psoriasi (compresa la psoriasi pustolosa e la psoriasi ungueale), malattie delle unghie (compresa onicolisi e onicomadesi).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore muscoloscheletrico, mialgia, artralgia.

Patologie renali e urinarie

Comune: pollachiuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune: menorragia.

Patologie sistemiche

Comune: dolore.

Esami diagnostici

Comune: calo ponderale, riduzione del numero di neutrofili (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»), diminuzione del numero di leucociti (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»), innalzamento delle concentrazioni ematiche della creatina fosfochinasi.

Lesioni, intossicazioni e complicanze legate alle procedure

Non comune: dolore post-traumatico.

Decesso per cause cardiovascolari

In circa 2600 pazienti esposti ad teriflunomide nella fase di pre-marketing sono stati segnalati quattro decessi per cause cardiovascolari, di cui tre morti improvvise e un infarto del miocardio in un paziente con storia pregressa di iperlipidemia e ipertensione. Queste morti per cause cardiovascolari si sono verificate durante studi di estensione non controllati, da uno a nove anni dopo l'inizio del trattamento. La relazione tra teriflunomide e i decessi per cause cardiovascolari non è stata stabilita.

Ipofosfatemia

Negli studi clinici, nel 18% dei soggetti trattati con teriflunomide è stata riscontrata una leggera ipofosfatemia ($\geq 0,6$ mmol/l e < limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN - Lower Limit of Normal)) contro il 9% dei soggetti del gruppo placebo; nel 5% dei soggetti trattati con teriflunomide è stata osservata una ipofosfatemia moderata ($\geq 0,3$ mmol/l e < 0,6 mmol/l), contro l'1% dei soggetti trattati con placebo. In nessun soggetto nei due gruppi di trattamento è stato riscontrato un livello di fosforo sierico < 0,3 mmol/l.

Effetti indesiderati gravi riportati nella rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»

Reazioni epatiche, effetti sulla pressione arteriosa, infezioni, effetti ematologici, reazioni cutanee, neuropatia periferica, insufficienza renale acuta, iperkaliemia, effetti respiratori (malattie polmonari interstiziali).

Descrizione di effetti indesiderati selezionati

Alopecia

È stata segnalata alopecia sotto forma di diradamento dei capelli, diminuzione della densità dei capelli, perdita di capelli, associata o meno a variazione della consistenza dei capelli, nel 15,2% dei pazienti trattati con 14 mg di teriflunomide rispetto al 4,3% dei pazienti trattati con placebo. Nella maggior parte dei casi è stata descritta come diffusa o generalizzata sul cuoio capelluto (non è stata segnalata perdita totale dei capelli), si è verificata più spesso durante i primi 6 mesi di trattamento e per alcuni pazienti si è risolta spontaneamente nel corso della terapia. Il trattamento è stato interrotto

a causa di alopecia nell'1,5% dei pazienti nel gruppo teriflunomide 14 mg rispetto allo 0% dei pazienti nel gruppo placebo.

Effetti epatici

Lo schema che segue riporta i risultati ottenuti nel corso di studi controllati con placebo:

Aumento di ALT (in base ai dati di laboratorio) rispetto allo stato basale – Popolazione di sicurezza in studi controllati con placebo		
	Placebo (N=997)	Teriflunomide 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 e bilirubina totale >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Lievi aumenti delle transaminasi e ALT ≤ 3 volte l'ULN sono stati osservati più frequentemente nei gruppi trattati con teriflunomide rispetto ai gruppi del braccio placebo. La frequenza di aumenti oltre 3 volte l'ULN era equilibrata tra i gruppi di trattamento. Questi aumenti delle transaminasi si sono verificati prevalentemente nei primi 6 mesi della terapia e sono stati reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Il tempo di recupero è variato da qualche mese a qualche anno.

Effetti sulla pressione arteriosa

Nel corso di studi controllati con placebo è stato osservato che:

- la pressione arteriosa sistolica era >140 mmHg nel 19,9% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 15,5% dei pazienti trattati con placebo;
- la pressione arteriosa sistolica era >160 mmHg nel 3,8% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 2,0% dei pazienti trattati con placebo;
- la pressione arteriosa diastolica era >90 mmHg nel 21,4% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 13,6% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni

Nel corso di studi controllati con placebo, non si è osservato un aumento delle infezioni severe con teriflunomide 14 mg (2,7%) rispetto al placebo (2,2%). Sono state contratte infezioni opportunistiche gravi nello 0,2% di ciascun gruppo di trattamento. Dopo l'immissione in commercio del medicamento sono state segnalate infezioni severe inclusa la sepsi, a volte con esito fatale.

Effetti ematologici

Nel corso di studi controllati con placebo, è stata osservata una riduzione della conta leucocitaria media (GB) (<15% rispetto ai livelli basali, diminuzione prevalentemente di neutrofili e linfociti), sebbene in alcuni pazienti sia stata riscontrata una diminuzione maggiore. In media, il calo del numero dei globuli bianchi rispetto al basale si è verificato durante le prime 6 settimane e si è stabilizzato nel corso del trattamento, ma a livelli inferiori rispetto a quelli iniziali (una riduzione <15% rispetto ai livelli basali). L'effetto sui globuli rossi (<2%) e sulla conta piastrinica (<10%) è risultato meno pronunciato.

Neuropatia periferica

Nel corso di studi controllati con placebo, sono stati segnalati casi di neuropatia periferica, comprese polineuropatia e mononeuropatia (ad es. sindrome del tunnel carpale), con maggiore frequenza nei pazienti trattati con teriflunomide che non in quelli che assumevano il placebo. Negli studi pilota controllati contro placebo, l'incidenza di neuropatia periferica è stata confermata mediante esami di conduzione nervosa nell'1,9% (17 pazienti) dei soggetti trattati con teriflunomide 14 mg, contro lo 0,4% (4 pazienti) di quelli nel braccio placebo. Il trattamento è stato interrotto in 5 pazienti con neuropatia periferica trattati con 14 mg di teriflunomide. In 4 di questi pazienti è stata segnalata la guarigione dopo l'interruzione del trattamento. Con la prosecuzione della terapia non tutti i casi di neuropatia periferica sono stati risolti.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Sebbene gli studi clinici su teriflunomide non evidenzino un aumento del rischio di neoplasie maligne, il rischio di malignità, in particolare di disturbi linfoproliferativi, è aumentato con l'uso di alcuni altri medicinali che agiscono sul sistema immunitario (effetto di classe).

Reazioni cutanee severe

Dopo l'immissione in commercio del medicamento sono stati segnalati casi di reazioni cutanee severe con teriflunomide (cfr. la rubrica «Avvertenze emisure precauzionali»).

Astenia

Nel corso di studi controllati contro placebo, le frequenze di comparsa di astenia sono state 2,0%, 1,6% e 2,2% nei gruppi placebo, teriflunomide 7 mg e teriflunomide 14 mg, rispettivamente.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e 17 anni) che ricevevano teriflunomide ogni giorno è risultato simile a quello dei pazienti adulti. Tuttavia, nello studio pediatrico (166 pazienti: 109 nel gruppo teriflunomide e 57 nel gruppo placebo), nel corso della fase di doppio cieco sono stati segnalati casi di pancreatite nell'1,8% (2/109) dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto all'assenza di casi nel gruppo placebo. Uno di questi eventi ha causato il ricovero in ospedale e ha richiesto un trattamento correttivo. Nei pazienti pediatrici trattati con

teriflunomide nella fase in aperto dello studio, sono stati segnalati altri 2 casi di pancreatite (uno di essi come evento grave, l'altro come evento non grave di lieve intensità) e un caso di pancreatite acuta grave (con pseudo-papilloma). In due di questi tre pazienti, la pancreatite ha richiesto il ricovero in ospedale. I sintomi clinici includevano dolore addominale, nausea e/ o vomito e i pazienti presentavano livelli elevati di amilasi e lipasi nel siero. Tutti i pazienti si sono ripresi dopo l'interruzione del trattamento, l'avvio di procedura di eliminazione accelerata (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali») e il trattamento correttivo.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati più frequentemente nella popolazione pediatrica rispetto alla popolazione adulta:

- È stata segnalata alopecia nel 22,0% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto al 12,3% dei pazienti trattati con placebo.
- Sono state segnalate infezioni nel 66,1% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto al 45,6% dei pazienti trattati con placebo. Tra queste, rinofaringite e infezioni del tratto respiratorio superiore sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con teriflunomide.
- È stato segnalato un aumento della CPK nel 5,5% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte dei casi era associata a esercizio fisico documentato.
- È stata segnalata parestesia nell'11,0% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con placebo.
- È stato segnalato dolore addominale nell'11,0% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con placebo.

La notifica di effetti indesiderati sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Non vi è esperienza su posologia eccessiva o intossicazione da teriflunomide nell'uomo. La somministrazione di 70 mg al giorno di teriflunomide su un arco di 14 giorni in soggetti adulti sani è stata ben tollerata.

In caso di sovradosaggio o tossicità, si raccomanda l'uso di colestiramina o carbone attivo per accelerare l'eliminazione (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Proprietà/effetti

Codice ATC

L04AA31

Meccanismo d'azione

La teriflunomide è un medicamento immunomodulante caratterizzato da proprietà antinfiammatorie, che inibisce in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi (DHO-DH), necessario per la sintesi de novo della pirimidina. Di conseguenza, teriflunomide blocca l'attivazione e la proliferazione dei linfociti stimolati che necessitano della sintesi de novo della pirimidina per espandersi. Teriflunomide non agisce sulle cellule in divisione lenta o a riposo che dipendono dalla via di riciclo per la sintesi della pirimidina. L'esatto meccanismo con il quale teriflunomide esercita il proprio effetto terapeutico nella SM non è completamente chiaro; si ipotizza che induca una riduzione del numero di linfociti attivati nel sistema nervoso centrale (SNC). È probabile che teriflunomide diminuisca a livello periferico il numero di linfociti attivati disponibili a migrare verso il SNC.

Farmacodinamica

Sistema immunitario

Effetti sul numero di cellule immunitarie nel sangue: negli studi controllati con placebo, teriflunomide 14 mg una volta al giorno ha determinato una lieve riduzione media della conta linfocitaria, inferiore a $0,3 \times 10^9/l$, che si è verificata nei primi 3 mesi di trattamento ed è rimasta costante sino a fine terapia.

Potenziale prolungamento dell'intervallo QT

In uno studio di valutazione dell'intervallo QT controllato con placebo, condotto in soggetti sani, teriflunomide a concentrazioni medie allo stato stazionario non ha mostrato alcun potenziale di prolungamento dell'intervallo QTcF rispetto al placebo: la differenza media più elevata tra teriflunomide e placebo a intervalli di tempo equivalenti è stata di 3,45 ms con il limite superiore dell'IC al 90% pari a 6,45 ms. Inoltre, nessun valore dell'intervallo QTcF è stato ≥ 480 ms e nessuna modifica rispetto al valore basale è stata >60 ms.

Effetto sulle funzionalità tubulari renali

Nel corso degli studi controllati con placebo, sono state osservate riduzioni medie dell'acido urico sierico a un intervallo del 20-30% in pazienti trattati con teriflunomide rispetto al placebo. La riduzione media del fosforo sierico era circa del 10% nel gruppo teriflunomide rispetto al placebo. Questi effetti sono considerati correlati all'aumento dell'escrezione tubulare renale e non alle variazioni delle funzionalità.

Efficacia clinica

Adulti

L'efficacia di Teriflunomide è stata dimostrata in due studi controllati contro placebo: l'EFC6049/TEMPO che ha valutato le somministrazioni giornaliere di teriflunomide 7 mg e 14 mg

rispetto al placebo nei pazienti con SM ricorrente, e uno studio di fase III (TOPIC) condotto su pazienti con SM allo stadio iniziale (cioè con un primo episodio clinico).

Studio EFC6049/TEMPO

Complessivamente 1088 pazienti affetti da SMR sono stati randomizzati a 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) di teriflunomide o a placebo (n= 363) per una durata di 108 settimane. Tutti i pazienti presentavano una diagnosi confermata di SM (definita in base ai criteri di McDonald), mostravano un andamento clinico recidivante, con o senza progressione, e avevano avuto almeno una recidiva nell'anno precedente allo studio o almeno due recidive nei due anni precedenti allo studio.

All'ingresso nello studio, i pazienti avevano un punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤5,5. L'età media della popolazione dello studio era di 37,9 anni. I risultati dello studio sono presentati nella Tabella 1.

Tabella 1 – Risultati clinici e RM (Risonanza magnetica per immagini) dello studio EFC6049/TEMPO

	Teriflunomide 14 mg (N=358*)	Placebo (N=363)	Teriflunomide 14 mg contro Placebo
<i>Endpoint clinici</i>			
Tasso annualizzato di recidive: rettificato (endpoint principale)	0,369	0,539	RR ^a (KI 95%): 0,69 (0,55; 0,85) 0,0005 ^b
Percentuale di pazienti senza recidive alla settimana 108	56,5%	45,6%	HR ^c (KI 95%): 0,72 (0,58; 0,90) 0,0030 ^b
Probabilità di progressione della disabilità alla settimana 108	20,2%	27,3%	HR ^c (KI 95%): 0,70 (0,51; 0,97) 0,0279 ^b
<i>Endpoint RMI</i>			
Carico di malattia (ml) (CDM) Evoluzione media (SE) rispetto al valore basale alla settimana 108	0,723 (7,59)	2,208 (7,00)	RR ^a (KI 95%): 0,327 (0,059; 0,646) 0,0003 ^b
Numero di lesioni in T1 captanti il gadolinio alla RMI alla settimana 108	0,261	1,331	RR ^a (KI 95%): 0,196 (0,120; 0,321) <0,0001 ^b

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

<i>Volume delle lesioni ipointense in T1 (ml)</i>			
Evoluzione media (SE) rispetto al valore basale alla settimana 108	0,331 (1,012)	0,533 (1,063)	MQ ^d differenza media (SE) rispetto al placebo: -0,030 (0,013) 0,0161 ^b
Evoluzione media (SE) MQ rispetto al valore basale alla settimana 108	0,066 (0,009)	0,096 (0,009)	
<p>* Un paziente randomizzato al teriflunomide 14 mg non è stato trattato</p> <p>^a rischio relativo</p> <p>^b p-value</p> <p>^c rapporto di rischio (Hazard Ratio)</p> <p>^d minimi quadrati (Least-Squares)</p> <p>SE: errore standard</p> <p>IC: Intervallo di confidenza</p>			

I risultati di follow-up a lungo termine dello studio di TEMSO che ha valutato la sicurezza (durata mediana globale del trattamento circa 5 anni, durata massima del trattamento 8,5 anni) non hanno segnalato risultati nuovi o inaspettati.

Studio EFC6260/TOPIC

TOPIC è uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato la teriflunomide 7 mg e 14 mg una volta al giorno fino a 108 settimane in pazienti con SM di stadio iniziale (cioè con un primo episodio clinico). I pazienti hanno avuto il primo episodio neurologico entro 90 giorni dalla randomizzazione, con due o più lesioni in T2, di almeno 3 mm di diametro, tipiche della SM.

L'endpoint primario era il tempo ad un secondo episodio clinico (ricidiva).

Un totale di 618 pazienti è stato randomizzato a ricevere 7 mg (n=205) o 14 mg (n=216) di teriflunomide o placebo (n=197). L'età media della popolazione studiata era di 32,1 anni. Il rischio di un secondo attacco clinico nei 2 anni o di una nuova lesione alla RMI (nuova lesione in T1 captante Gd o nuova lesione in T2) era notevolmente ridotto nei gruppi trattati con teriflunomide 7 mg e 14 mg rispetto al placebo.

I risultati dello studio TOPIC hanno confermato l'efficacia di teriflunomide nei pazienti con SMR (inclusa la SMR in stadio iniziale con un primo episodio clinico e lesioni visualizzate alla RMI). Inoltre, nel corso di uno studio di fase 2 è stata dimostrata l'attività di teriflunomide valutata alla RMI. 179 pazienti hanno ricevuto 7 mg (n= 61) o 14 mg (n= 57) di teriflunomide o placebo (n= 61) in un

periodo di 36 settimane. Il numero medio di lesioni attive singole rilevate alla RMI cerebrale durante il periodo di trattamento di 36 settimane è stato minore nei pazienti trattati con teriflunomide 14 mg (0,98) rispetto al placebo (2,69), con una differenza statisticamente significativa ($p= 0,0052$).

L'efficacia di teriflunomide è stata confrontata con quella di una somministrazione sottocutanea di interferone beta-1a (alla dose raccomandata di 44 µg tre volte alla settimana) in 324 pazienti randomizzati in uno studio (TENERE), la cui durata minima di trattamento è stata di 48 settimane (fino ad un massimo di 114 settimane). Il rischio di fallimento (definito come recidiva confermata o interruzione definitiva del trattamento, a seconda di quale di queste possibilità si verifici per prima) è stato selezionato come endpoint primario. Teriflunomide 14 mg/die non è stato statisticamente superiore all'interferone beta-1a per l'endpoint primario: la percentuale stimata di pazienti con fallimento della terapia alla settimana 96 utilizzando il metodo di Kaplan-Meier è stata del 41,1% rispetto al 44,4% (gruppo teriflunomide 14 mg vs. interferone beta-1a, $p= 0,5953$).

Bambini (da 10 a 17 anni di età)

Lo studio EFC11759/TERIKIDS era uno studio internazionale in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti pediatriche di età compresa tra 10 e 17 anni affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente, che ha valutato dosi giornaliere singole di teriflunomide (aggiustate per ottenere un'esposizione equivalente alla dose di 14 mg negli adulti) per un massimo di 96 settimane, seguito da un periodo di estensione in aperto. Tutti i pazienti hanno manifestato almeno 1 recidiva nel corso di 1 anno o almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti lo studio. Sono state eseguite valutazioni neurologiche allo screening e ogni 24 settimane fino al completamento dello studio e durante le visite non programmate dovute a sospette recidive. I pazienti con recidiva clinica o elevate attività RMN di almeno 5 lesioni in T2 nuove o allargate in 2 scansioni consecutive sono entrati prima delle 96 settimane al periodo di estensione in aperto per garantire il trattamento attivo. L'endpoint primario è stato il tempo trascorso tra la randomizzazione e la prima recidiva clinica. Il tempo alla prima recidiva clinica confermata o all'elevata attività RMN è stato predefinito come analisi di sensibilità, in quanto include sia le condizioni cliniche che le condizioni RMN per il passaggio al periodo di estensione in aperto.

È stato randomizzato un totale di 166 pazienti con un rapporto 2:1 per ricevere teriflunomide ($n=109$) o placebo ($n=57$). All'ingresso, i pazienti dello studio presentavano un punteggio EDSS $\leq 5,5$; l'età media era di 14,6 anni; il peso medio era di 58,1 kg; la durata media della patologia alla diagnosi era di 1,4 anni; la media delle lesioni in T1 captanti il gadolinio per scansione RMN era 3,9 al basale. Tutti i pazienti presentavano SM recidivante-remittente con un punteggio EDSS mediano di 1,5 al basale. Il tempo di trattamento medio è stato di 362 giorni con il placebo e 488 giorni con teriflunomide. Il passaggio dal periodo in doppio cieco al trattamento in aperto a causa dell'elevata attività RMN è risultato più frequente del previsto, e più frequente e precoce nel gruppo placebo rispetto al gruppo teriflunomide (26% nel gruppo placebo, 13% nel gruppo teriflunomide).

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Teriflunomide ha ridotto il rischio di recidiva clinica del 34% rispetto al placebo, senza raggiungere significatività statistica ($p=0,29$) (Tabella 2). Nell'analisi di sensibilità predefinita, teriflunomide ha raggiunto una riduzione statisticamente significativa del rischio combinato di recidiva clinica o elevata attività RMN del 43% rispetto al placebo ($p=0,04$) (Tabella 2).

Teriflunomide ha ridotto significativamente il numero di lesioni in T2 nuove e allargate per scansione del 55% ($p=0,0006$) e il numero di lesioni in T1 captanti il gadolinio per scansione del 75% ($p<0,0001$) (Tabella 2).

Tabella 2 - Risultati clinici e RMN dello studio EFC11759/TERIKIDS

	Teriflunomide (N=109)	Placebo (N=57)
<i>Endpoint clinici</i>		
Tempo alla prima recidiva clinica confermata, Probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata alla settimana 96	0,39 (0,29; 0,48)	0,53 (0,36; 0,68)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,66 (0,39; 1,11) [^]	
Tempo alla prima recidiva clinica confermata o elevata attività RMN Probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata o dell'elevata attività RMN alla Settimana 96	0,51 (0,41; 0,60)	0,72 (0,58; 0,82)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,57 (0,37; 0,87) [*]	
<i>Endpoint RMN chiave</i>		
Numero aggiustato di lesioni in T2 nuove o allargate, Stima (IC al 95%)	4,74 (2,12; 10,57)	10,52 (4,71; 23,50)
Rischio relativo (IC al 95%)	0,45 (0,29; 0,71) ^{**}	
Numero aggiustato di lesioni in T1 captanti il gadolinio, Stima (IC al 95%)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Rischio relativo (IC al 95%)	0,25 (0,13; 0,51) ^{***}	

--	--

[^]p \geq 0,05 in confronto al placebo, * p $<$ 0,05, ** p $<$ 0,001, *** p $<$ 0,0001

Farmacocinetica

Assorbimento

Il tempo mediano per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime è compreso tra 1 e 4 ore dopo la somministrazione orale ripetuta di teriflunomide, con una biodisponibilità elevata (circa il 100%).

Il cibo non esercita un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica della teriflunomide.

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di 14 mg in alcuni soggetti sani, sono state osservate concentrazioni plasmatiche massime di teriflunomide tra 1,66 e 2,25 $\mu\text{g/ml}$ e una $\text{AUC}_{0-72 \text{ h}}$ di 74,5-102 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Dai valori medi previsti dei parametri farmacocinetici calcolati con l'analisi di farmacocinetica di popolazione (PopPK), utilizzando dati provenienti da volontari sani e pazienti affetti da SM, si osserva un lento raggiungimento delle concentrazioni allo stato stazionario (ovvero circa 100 giorni [3,5 mesi] per ottenere il 95% delle concentrazioni allo stato stazionario) e il tasso di accumulo stimato dell' AUC è di circa 34 volte. L'analisi PopPK allo stato stazionario indica una concentrazione plasmatica media massima (C_{max} , SS, (CV %)) di 45,3 (64,9) $\mu\text{g/ml}$ e un'esposizione media ($\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$, SS (CV %)) di 1070 (65,9) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Distribuzione

Teriflunomide ha un forte legame con le proteine plasmatiche (>99%), probabilmente con l'albumina, e si distribuisce uniformemente nel plasma. Il volume di distribuzione è basso (11 l) dopo una singola somministrazione per via endovenosa (EV). Teriflunomide subisce un ciclo enteropatico.

Metabolismo

Teriflunomide è metabolizzata in misura moderata ed è l'unico composto rilevato nel plasma. La via di biotrasformazione primaria per teriflunomide è l'idrolisi, mentre l'ossidazione è una via minore. Le vie secondarie comprendono ossidazione, N-acetilazione e coniugazione con solfato. La glucuronidazione di teriflunomide non può essere esclusa.

Si ignora quali siano gli enzimi coinvolti nel metabolismo di teriflunomide.

Eliminazione

Teriflunomide viene eliminata (a) nel tratto gastrointestinale, prevalentemente attraverso la bile, sotto forma di medicinale immodificato o probabilmente di glucuronide o eventualmente per secrezione diretta, e (b) per escrezione renale dei suoi metaboliti.

Teriflunomide è un substrato del trasportatore di efflusso BCRP, che potrebbe intervenire nella secrezione diretta. Nell'arco di 21 giorni, il 60,1% della dose somministrata è escreto con le feci

(37,5%) e con le urine (22,6%). Dopo la procedura di eliminazione accelerata con la colestiramina ne è stato recuperato un altro 23,1% (prevalentemente nelle feci). In base alla previsione individuale dei parametri farmacocinetici utilizzando il modello di analisi farmacocinetica di popolazione per teriflunomide in volontari sani e in pazienti affetti da SM, il $t_{1/2}$ mediano era di circa 19 giorni dopo dosi ripetute di 14 mg. Dopo una singola somministrazione endovenosa, la clearance totale della teriflunomide dall'organismo è di 30,5 ml/ora.

Procedura di eliminazione accelerata: colestiramina e carbone attivo

Teriflunomide viene eliminata lentamente dal plasma. Se è necessario ottenere una riduzione rapida delle concentrazioni plasmatiche si può istituire una procedura di eliminazione accelerata (cfr. la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Linearità / non linearità

L'esposizione sistemica aumenta in modo proporzionale alla dose dopo la somministrazione orale singola di 7-14 mg di teriflunomide.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Sesso e pazienti anziani

La farmacocinetica di teriflunomide nei bambini di età inferiore a 10 anni e nelle persone anziane (>65 anni) non è stata studiata.

In base all'analisi farmacocinetica sulla popolazione sono state identificate varie fonti di variabilità intrinseca nei soggetti sani e nei pazienti affetti da SM: età, peso corporeo, sesso (nelle donne la clearance era del 23% più bassa che negli uomini) e livelli di albumina e bilirubina. Ciononostante, il loro impatto rimane limitato ($\leq 31\%$).

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo >40 kg trattati con 14 mg di teriflunomide una volta al giorno, le esposizioni allo steady state erano comprese nell'intervallo osservato nei pazienti adulti trattati con lo stesso regime di dosaggio.

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo ≤ 40 kg, il trattamento con 14 mg di teriflunomide a giorni alterni (in base alle simulazioni) o 7 mg una volta al giorno (in base ai dati clinici e alle simulazioni limitate) ha portato a esposizioni allo steady state comprese nell'intervallo osservato nei pazienti adulti trattati con 14 mg una volta al giorno.

Disturbi della funzionalità epatica

Un'insufficienza epatica lieve o moderata non incide sulla farmacocinetica di teriflunomide. Di conseguenza, non sono previsti aggiustamenti della dose in questa sottoclasse di pazienti. Tuttavia,

la teriflunomide è controindicata nei pazienti con insufficienza epatica grave (cfr. la rubrica «Controindicazioni»).

Disturbi della funzionalità renale

Un'insufficienza renale grave non incide sulla farmacocinetica di teriflunomide. Di conseguenza, non sono previsti aggiustamenti della dose in pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o grave.

Dati preclinici

Tossicità in caso di somministrazione ripetuta

La somministrazione orale ripetuta di teriflunomide a topi, ratti e cani per periodi rispettivamente fino a 3, 6 e 12 mesi ha rivelato che i bersagli principali della tossicità erano il midollo osseo, gli organi linfoidi, la cavità orale/il tratto gastrointestinale, gli organi riproduttivi e il pancreas. È stato inoltre evidenziato un effetto ossidativo sugli eritrociti. L'anemia, la conta delle piastrine diminuita e gli effetti sul sistema immunitario, tra cui leucopenia, linfopenia e infezioni secondarie, erano correlati agli effetti sul midollo osseo e/o sugli organi linfoidi. La maggior parte degli effetti riflette il meccanismo d'azione di base del composto (inibizione delle cellule in divisione). Gli animali sono più sensibili alla farmacologia, e quindi alla tossicità, della teriflunomide rispetto all'uomo. Infatti, negli animali è stata segnalata tossicità a dosi equivalenti a quelle terapeutiche per l'uomo.

Mutagenicità

Teriflunomide non è risultata mutagena in vitro o clastogena in vivo. La clastogenicità osservata in vitro è stata considerata un effetto indiretto correlato allo squilibrio del pool di nucleotidi dovuto alla farmacologia dell'inibizione della DHO-DH. Il metabolita minore TFMA (4-trifluorometilanilina) ha causato mutagenicità e clastogenicità in vitro ma non in vivo.

Carcinogenicità

Nei due anni di analisi biologiche condotte su ratti e topi non è emersa alcuna evidenza di carcinogenicità.

Tossicità riproduttiva

La fertilità non era alterata nel ratto, nonostante gli effetti avversi di teriflunomide sugli organi riproduttivi maschili, tra cui una conta spermatica diminuita (-12,5%). La teriflunomide si è rivelata embriotossica e teratogena nei ratti e nei conigli a dosi comprese nell'intervallo terapeutico umano. Quando la teriflunomide è stata somministrata a femmine di ratto gravide – a dosi non associate a tossicità materna – durante tutto il periodo dell'organogenesi, è stata riscontrata un'alta incidenza di malformazioni fetali (soprattutto craniofacciali, assiali oltre a difetti scheletrici appendicolari) e morte in utero. La somministrazione di teriflunomide a femmine di coniglio gravide – a dosi associate a tossicità materna minima – durante il periodo dell'organogenesi, ha segnalato un'alta incidenza di

malformazioni fetali (soprattutto craniofacciali, assiali oltre a difetti scheletrici appendicolari) e morte in utero.

Sono stati osservati effetti avversi sulla prole anche quando teriflunomide è stata somministrata a femmine di ratto durante la gestazione e l'allattamento.

Negli studi in cui teriflunomide è stata somministrata a femmine di ratto – a dosi non associate a tossicità materna – durante la gestazione e l'allattamento, sono state osservate anomalie di crescita, difetti oculari e cutanei, malformazioni degli arti e decessi post-natali.

Tossicità negli animali giovani

I ratti giovani che hanno ricevuto teriflunomide per via orale (0,3, 3 o 6 mg/kg/giorno) per 7 settimane dallo svezzamento fino alla maturità sessuale non hanno mostrato effetti avversi su crescita, sviluppo fisico e neurologico, apprendimento e memoria, attività locomotoria, sviluppo sessuale o fertilità.

Effetti sui parametri ematologici e chimico-clinici sono stati osservati a ≥ 3 mg/kg/giorno. Una diminuzione della risposta immunitaria all'emocianina della patella a buco della serratura (KLH), una forte diminuzione delle concentrazioni di IgM e IgC e un marcato aumento del numero di linfociti B si sono osservati ugualmente alla concentrazione di ≥ 3 mg/kg/jour. Alterazioni microscopiche si sono verificate nella milza (aumento dell'emopoiesi e riduzione minima dell'iperplasia linfoide), nei linfonodi mesenterici e mandibolari e nelle placche di Peyer (riduzione minore dei follicoli germinali) a ≥ 3 mg/kg/giorno. Alla fine del periodo di recupero di 8 settimane, tutti i risultati erano parzialmente o completamente invertiti. Gli effetti erano generalmente simili agli studi precedenti nei ratti adulti, con un'eccezione. L'aumento delle cellule B osservato nei ratti giovani non è stato osservato nei ratti adulti. La significatività di questa differenza non è nota, L'esposizione plasmatica alla dose senza effetti avversi osservati nei ratti giovani (0,3 mg/kg/giorno) era inferiore a quella nei bambini alla dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD).

Altre indicazioni

Incompatibilità

Non applicabile.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sulla confezione.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Non conservare a temperature superiori a 30 °C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Il medicamento non utilizzato e i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Numero dell'omologazione

69756

Confezioni

Teriflunomide Devatis compresse rivestite con film (per somministrazione giornaliera): 28 e 84 [B].

Teriflunomide Devatis QOD compresse rivestite con film (per somministrazione a giorni alterni): 28 [B].

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Dicembre 2021