

歐博捷®膜衣錠 14 毫克

AUBAGIO® film coated tablet 14mg

本藥須由醫師處方使用
衛部罕藥輸字第 000038 號

警語：肝毒性與致畸性風險

肝毒性

Leflunomide 是一種治療類風濕性關節炎的藥物，接受 leflunomide 治療的病人曾出現嚴重肝損傷甚至是致死性肝衰竭的副作用報告。Teriflunomide 應該也有類似的風險，因為 teriflunomide 與 leflunomide 在建議治療劑量下，都會產生相似的 teriflunomide 血中濃度範圍。AUBAGIO 併用其他有潛在肝毒性的藥物時，嚴重肝損傷風險可能增加。開始 AUBAGIO 療程前 6 個月內需檢驗轉氨酶與膽紅素濃度。

AUBAGIO 療程開始後至少每個月監測丙氨酸轉氨酶(ALT)達六個月[參見警語與注意事項(5.1)]。若懷疑有藥物引發的肝損傷，應停用 AUBAGIO 並給予 cholestyramine 或活性碳以加速藥物的排出[參見警語與注意事項(5.3)]。重度肝功能不全的病人禁用 AUBAGIO [參見禁忌(4)]。已有肝疾患之病人服用 AUBAGIO 期間，出現血中轉氨酶濃度上升的風險增加。

致畸性的風險

由於可能對胎兒造成傷害，AUBAGIO 禁止用於孕婦與具生育能力而未使用有效避孕措施之婦女。動物在 teriflunomide 血中暴露量低於人類時，曾發生畸形以及胚胎死亡。具生育能力之女性，在開始 AUBAGIO 療程前，應排除懷孕狀況。建議具生育能力的女性病人在 AUBAGIO 治療期間，以及 AUBAGIO 治療後的加速藥品排出步驟時，應使用有效的避孕措施。若病人懷孕，應停用 AUBAGIO，並進行加速藥品排出步驟[參見禁忌(4)、警語與注意事項(5.2、5.3)、特定用藥族群(8.1)和臨床藥理學(12.3)]。

1. 適應症與用法

- (1) 成人復發緩解型多發性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)
- (2) 疑似多發性硬化症之成人臨床單一症候群(clinically isolated syndrome, CIS)
- (3) 成人活動性次發進展型多發性硬化症(active secondary progressive multiple sclerosis, active SPMS)

2. 劑量與給藥方式

AUBAGIO 建議劑量為每天一次，每次 7 毫克或 14 毫克口服投與。AUBAGIO 可以與食物或不與食物併用。

安全性監測

- 開始 AUBAGIO 療程前 6 個月內需檢驗轉氨酶與膽紅素濃度，AUBAGIO 療程開始後至少每個月監測丙氨酸轉氨酶(ALT)達六個月[參見警語與注意事項(5.1)]。
- 開始 AUBAGIO 療程前 6 個月內需作全血球計數(CBC)檢驗，之後的監測應根據感染之徵象和症狀來進行[參見警語與注意事項(5.4)]。
- 開始 AUBAGIO 療程前，應作結核菌素皮膚測驗或作血液測試結核分枝桿菌感染，篩檢是否有潛在結核菌感染[參見警語與注意事項(5.4)]。
- 具生育能力之女性，在開始 AUBAGIO 療程前，應排除懷孕狀況[參見警語與注意事項(5.2)]。

- 開始 AUBAGIO 療程前須量血壓，療程開始後也需定期量血壓[參見警語與注意事項(5.7)]。

3. 劑型與劑量

AUBAGIO 為 14 毫克錠劑。

14 毫克錠劑為淡藍到粉藍色五角形膜衣錠，一面印有代表劑量強度的數字“14”，另一面刻印公司商標。每錠含 teriflunomide 14 毫克。

4. 禁忌

AUBAGIO 之禁忌：

- 重度肝功能不全病人[參見警語與注意事項(5.1)]。
- 孕婦和具生育能力而未使用有效避孕措施的女性病人。
AUBAGIO 可能對胎兒造成傷害[參見警語與注意事項(5.2、5.3)和特定用藥族群(8.1)]。
- 對 teriflunomide、leflunomide 或 AUBAGIO 中任何非活性成分曾有過敏反應的病人。反應包括全身過敏性反應、血管性水腫和嚴重的皮膚反應[參見警語與注意事項(5.5)]。
- 與 leflunomide 併用[參見臨床藥理學(12.3)]。

5. 警語與注意事項

5.1 肝毒性

曾有報告指出有些病人以用來治療類風濕性關節炎的 leflunomide 治療後，出現嚴重肝臟損傷，包括致死性肝衰竭與肝功能障礙。Teriflunomide 應該也有類似的風險，因為 teriflunomide 與 leflunomide 在建議治療劑量下，都會產生相似的 teriflunomide 血中濃度範圍。已有肝病病人使用 AUBAGIO 期間，出現血中轉氨酶濃度上升的風險增加。已有急慢性肝病病人或治療前血中丙氨酸轉氨酶(ALT)濃度大於正常值上限(ULN)兩倍以上之病人，一般不建議使用 AUBAGIO。重度肝功能不全病人禁用 AUBAGIO [參見禁忌(4)]。

安慰劑對照臨床試驗顯示，以 AUBAGIO 7 毫克與 14 毫克治療的病人，治療期間分別有 61/1045 (5.8%)人與 62/1002 (6.2%)人其 ALT 為正常值上限 3 倍以上，安慰劑組則有 38/997 (3.8%)人其 ALT 為正常值上限 3 倍以上。這些提高現象通常出現在第一年治療期間，半數病人沒有停藥也能降至正常值。臨床試驗中若 ALT 連續兩次檢驗值都比正常值上限 3 倍還高，會停用 AUBAGIO 並進行加速藥物排出步驟[參見警語與注意事項(5.3)]。在對照組控制的臨床試驗中停藥且進行加速藥物排出步驟的病人中，半數病人在 2 個月內，體內 ALT 值就會降至正常或接近正常值範圍。

在對照組控制臨床試驗中有一位病人使用 AUBAGIO 14 毫克治療 5 個月後，出現黃疸且 ALT 檢驗值為正常值上限 32 倍，該病人住院 5 週經血漿析離術與用 cholestyramine 加速藥物排出後恢復正常。無法排除此位病人之肝損傷可能是 AUBAGIO 所引起。

開始 AUBAGIO 治療前 6 個月內需檢驗轉氨酶與膽紅素濃度，開始 AUBAGIO 治療後至少每個月監測丙氨酸轉氨酶(ALT)達六個月，若有併用其他潛在肝毒性藥物則可考慮更多的監測，如果確定血中轉氨酶濃度增加(超過正常值上限 3 倍)則考慮停用 AUBAGIO。病人接受 AUBAGIO 治療時，需監測轉氨酶與膽紅素濃度，特別在出現不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲累、食慾不振或黃疸以及/或尿色暗沉等疑似肝功能不全症狀時更需要監測。若懷疑 AUBAGIO 造成的肝損傷，應停用 AUBAGIO 並進行加速藥物排出步驟[參見警語與注意事項(5.3)]，並每週作肝功能檢測直到恢復正常為止。若發現肝損傷不太可能是 AUBAGIO 所引起而是另有其他因素，可以考慮恢復給予 AUBAGIO 治療。

5.2 胚胎胎兒毒性

孕婦使用 AUBAGIO 可能會對胎兒造成傷害。多種動物物種的動物生殖試驗中，在類似或低於人類使用最高建議劑量(MRHD，14 毫克/天)之血中 teriflunomide 暴露下，會造成畸形以及胚胎死亡[參見特定用藥族群(8.1)]。

AUBAGIO 禁用於孕婦與具生育能力而未使用有效避孕措施之女性病人[參見禁忌(4)]。具生育能力的女性病人於 AUBAGIO 開始治療前，應先排除懷孕[參見劑量與給藥方式(2)]。應告訴具生育能力的女性病人在 AUBAGIO 治療期間以及 AUBAGIO 治療結束後進行加速藥物排出步驟期間採取有效的避孕措施[參見特定用藥族群(8.3)]。若婦女在 AUBAGIO 治療期間懷孕，應停用 AUBAGIO 並告知病人藥物對胎兒的潛在風險，且必需進行加速藥物排出步驟以使 teriflunomide 血中濃度降至 0.02 毫克/公升以下[參見警語與注意事項(5.3)]。

在 AUBAGIO 停藥後，建議所有具生育能力的女性都應進行加速藥物排出步驟。若接受 AUBAGIO 治療的婦女欲懷孕，必須先停用 AUBAGIO 且應進行加速藥物排出步驟，這包括確認 teriflunomide 血中濃度降至 0.02 毫克/公升(0.02 微克/毫升) 以下。若男性想使其伴侶懷孕，也必須停用 AUBAGIO 並進行加速藥物排出步驟或等到 teriflunomide 血中濃度確定降至 0.02 毫克/公升(0.02 微克/毫升)以下為止[參見特定用藥族群(8.3)]。依據動物數據，預期 teriflunomide 的人體血中濃度低於 0.02 毫克/公升(0.02 微克/毫升)時，可使胚胎胎兒的風險降至最低[參見禁忌(4)、警語與注意事項(5.3)和特定用藥族群(8.1)]。

5.3 加速 teriflunomide 排出的步驟

Teriflunomide 從血漿清除的速度非常緩慢[參見臨床藥理學(12.3)]。若未進行加速藥物排出步驟，平均需要 8 個月才能將血中濃度降至 0.02 毫克/公升以下，有些人因個體差異之故，可能需要 2 年才能降下來。AUBAGIO 停藥後隨時都可進行加速藥物排出步驟。以下兩種步驟都可加速 AUBAGIO 的排出：

- 每 8 個小時給予 cholestyramine 8 公克，共計 11 天。若無法忍受每天 3 次每次 cholestyramine 8 公克的劑量，可改為每天 3 次每次 cholestyramine 4 公克。
- 每 12 個小時給予口服活性碳粉 50 公克，共計 11 天。
- 若以上兩種方法難以忍受，治療日不需連續，除非有快速降低 teriflunomide 血中濃度的需求。

經過以上兩種方法治療 11 日後都可成功加速 teriflunomide 排出，使 teriflunomide 血中濃度下降超過 98%。

若病人曾對 AUBAGIO 治療有反應，進行加速藥物排出步驟可能造成疾病活性再度浮現。

5.4 骨髓作用/潛在免疫抑制作用/感染

骨髓作用

以 AUBAGIO 7 毫克和 14 毫克所作的安慰劑對照臨床試驗顯示，和基期(baseline)相比白血球(WBC)數平均減少約 15%(主要是嗜中性球與淋巴球)，血小板數則平均減少約 10%。平均白血球數的減少出現在治療的前 6 週，之後在療程中白血球數維持低量。在安慰劑對照臨床試驗中，以 AUBAGIO 7 毫克治療的病人有 12%，以 14 毫克治療的病人有 16%，其嗜中性球數小於 1.5×10^9 /公升，安慰劑組病人則只有 7%其嗜中性球數小於 1.5×10^9 /公升；而淋巴球數則是 AUBAGIO 7 毫克組有 10%病人，14 毫克組有 12%病人小於 0.8×10^9 /公升，安慰劑組有 6%病人淋巴球數小於 0.8×10^9 /公升。AUBAGIO 上市前的臨床試驗中未有嚴重全血球缺乏(pancytopenia)的案例報告，不過 leflunomide 在上市後曾有極罕見的全血球缺乏與顆粒性白

血球缺乏的副作用報告。AUBAGIO 可能有類似風險[參見臨床藥理學(12.3)]。AUBAGIO 上市後曾有血小板過低的案例報告，包括血小板計數低於 50,000 /立方公釐的罕見案例。在開始 AUBAGIO 療程前 6 個月內需作全血球計數(CBC)檢驗，之後根據骨髓抑制之徵象或症狀，進一步監測。

感染風險/結核病篩檢

罹患急慢性活動性感染病人應等痊癒後才開始進行 AUBAGIO 療程。病人一旦出現嚴重感染應考慮暫停 AUBAGIO 治療且進行加速藥物排出步驟。若要恢復 AUBAGIO 治療需再次評估用藥的風險與利益。指示接受 AUBAGIO 治療之病人若出現感染症狀需向醫師報告。

嚴重免疫不全、骨髓疾病或罹患嚴重控制不良感染之病人不建議使用 AUBAGIO。像 AUBAGIO 這種具免疫抑制作用的藥物會使病人容易受到包括伺機性感染在內的各種感染。

從 AUBAGIO 安慰劑對照的臨床試驗顯示，AUBAGIO 7 毫克(2.2%)或 14 毫克(2.7%)得到嚴重感染的風險，整體而言並沒有比安慰劑(2.2%)高。不過，曾有一位服用 AUBAGIO 14 毫克 1.7 年的病人出現致死性克雷伯氏菌(*Klebsiella*)肺炎敗血症。Leflunomide 上市後曾有致死性感染的病例報告，特別是因肺囊蟲肺炎(*pneumocystis jiroveci pneumonia*)與麴菌病(*aspergillosis*)造成之致死病例。這些病例大多是併用其他免疫抑制劑以及/或除了類風濕病外，同時罹患其他使病人容易受到感染的疾病。AUBAGIO 臨床試驗也曾注意到病人有巨細胞病毒性肝炎再度活化的情形。

AUBAGIO 臨床試驗曾觀察到有病人出現結核病。病人開始 AUBAGIO 治療前應作結核菌素皮膚測驗或作血液測試結核分枝桿菌感染，篩檢是否有潛在結核菌感染。尚未有結核病測試篩檢陽性病人使用 AUBAGIO 的研究報告，具潛在結核菌感染病人使用 AUBAGIO 的安全性未知。結核病篩檢陽性病人在使用 AUBAGIO 之前，應先使用標準醫療治療。

疫苗接種

不建議接種活性疫苗。目前尚無臨床資料討論服用 AUBAGIO 病人接種活性疫苗的安全性與療效。AUBAGIO 停藥後，若要接種活性疫苗應考慮 AUBAGIO 的半衰期很長。

惡性腫瘤

惡性腫瘤特別是淋巴增生性疾病的風險隨著某些免疫抑制劑的使用增高。AUBAGIO 具免疫抑制潛能。雖然 AUBAGIO 臨床試驗並未發現有惡性腫瘤與淋巴增生疾病發生率明顯增加情形，但仍需要更大量與更長期的臨床試驗來證明此點。

5.5 過敏與嚴重皮膚反應

AUBAGIO 可引起全身過敏性反應和嚴重的過敏反應[參見禁忌(4)]。其徵象和症狀包括呼吸困難、蕁麻疹以及包括嘴唇、眼睛、喉嚨和舌頭的血管性水腫。

使用 AUBAGIO 曾有嚴重皮膚反應的案例報告，包括史蒂芬強生症候群(SJS)案例和毒性表皮壞死溶解症(TEN)的致命案例。

接受 leflunomide 治療的病人中，也曾有非常罕見的合併嗜伊紅性白血球增加與全身症狀藥物反應(DRESS)的案例。

告知病人全身過敏性反應及血管性水腫之徵象和症狀，以及可能會發生嚴重皮膚反應的徵象和症狀。告知病人涉及其他器官系統之徵象(例如皮疹、淋巴結腫或肝功能不全)相關的發燒可能是與藥物相關。指示病人，若發生這些徵象和症狀，應停用 AUBAGIO 並立即尋求醫療照護。除非該反應明顯與藥物無關，否則應停用 AUBAGIO，並立即開始進行加速藥物排出步驟[參見警語與注意事項(5.3)]。在此情況下，病人不應再使用 teriflunomide [參見禁忌(4)]。

5.6 周邊神經病變

安慰劑對照臨床試驗顯示，AUBAGIO 組病人出現周邊神經病變，包括多發性神經病變與單一性神經病變(如腕隧道症候群)的報告比安慰劑組多。AUBAGIO 7 毫克組與 14 毫克組病人經由神經傳導檢查確認的周邊神經病變發生率分別為 1.4% (13 位病人)與 1.9% (17 位病人)，安慰劑組則為 0.4% (4 位病人)。有 0.7% (8 位病人)因周邊神經病變停止治療(3 位病人來自 AUBAGIO 7 毫克組，5 位病人來自 14 毫克組)。其中 5 位在停藥後復原。並非所有出現周邊神經病變的病人繼續治療後症狀解除。接受 leflunomide 的病人也曾有出現周邊神經病變的報告。

60 歲以上、併用神經毒性藥物治療以及糖尿病病人可能會增加周邊神經病變的風險。服用 AUBAGIO 病人一旦出現像手或腳雙側麻木或刺痛等符合周邊神經病變的症狀時，應考慮停藥並進行加速藥物排出步驟[參見警語與注意事項(5.3)]。

5.7 血壓升高

安慰劑對照臨床試驗顯示，AUBAGIO 7 毫克和 14 毫克治療組病人之收縮壓自基期起至試驗結束的平均變化分別為 +2.3 毫米汞柱和 +2.7 毫米汞柱，安慰劑組病人則為 -0.6 毫米汞柱。舒張壓自基期起的平均變化則為 +1.4 毫米汞柱(AUBAGIO 7 毫克)和 +1.9 毫米汞柱(AUBAGIO 14 毫克)，安慰劑組為 -0.3 毫米汞柱。以 AUBAGIO 7 毫克和 14 毫克治療的病人分別有 3.1%或 4.3%出現高血壓副作用，安慰劑組則有 1.8%出現高血壓。AUBAGIO 開始治療前要測量血壓，開始治療後則定期測量血壓。AUBAGIO 治療期間若出現血壓上升應給予適當處置。

5.8 呼吸道作用

AUBAGIO 上市後，曾通報發生間質性肺病(包括急性間質性肺炎)的案例。曾有報告在 leflunomide 治療期間出現間質性肺病或原有間質性肺病惡化的情形。間質性肺病可能致命，且可能以多變的臨床表徵在治療期間隨時突發出現。如有咳嗽或呼吸困難等新出現或惡化之肺部症狀時，無論有無伴隨相關發燒，應考慮停藥並作進一步檢查。如必須停藥，可考慮啟動加速藥物排出步驟[參見警語與注意事項(5.3)]。

5.9 併用免疫抑制劑或免疫調節劑

未曾評估過併用抗腫瘤藥物或免疫抑制劑藥物來治療多發性硬化症。曾進行 AUBAGIO 與其他免疫調節劑(interferon beta, glatiramer acetate)併用為期 1 年的安全性研究，未發現任何值得注意的安全性考量。併用藥物治療多發性硬化症的長期安全性尚未建立。

若臨床上需要將 AUBAGIO 換成另一種已知具有血液抑制的藥物，應注意監測血液毒性，因為可能有兩種藥物全身暴露重疊問題。啟動加速藥物排出步驟可減低此風險，但如果病人原本對 AUBAGIO 治療有反應，加速藥物排出可能造成疾病活性再度出現[參見警語與注意事項(5.3)]。

6. 不良反應

下列嚴重不良反應在仿單的其他章節中加以說明：

- 肝毒性[參見禁忌(4)和警語與注意事項(5.1)]
- 骨髓作用/潛在免疫抑制作用/感染[參見警語與注意事項(5.4)]
- 過敏與嚴重皮膚反應[參見禁忌(4)和警語與注意事項(5.5)]
- 周邊神經病變[參見警語與注意事項(5.6)]
- 血壓升高[參見警語與注意事項(5.7)]
- 呼吸道作用[參見警語與注意事項(5.8)]

6.1 臨床試驗經驗

由於各個臨床試驗進行時條件各不相同，藥物在不同臨床試驗中所看到的不良反應發生率無法直接比較，也可能無法反應臨床實際的不良反應發生率。

針對復發型多發性硬化症病人之安慰劑對照試驗彙整分析 AUBAGIO 安全性資料中，總計有 2047 位服用 AUBAGIO (每天 1 次，每次 7 毫克或 14 毫克)的病人，其中約 71%為女性，平均年齡為 37 歲。

表一列出安慰劑對照的臨床試驗中 AUBAGIO 組之發生率至少 2%以上且高於安慰劑 2%以上的不良反應。最常見的不良反應為頭痛、ALT 值上升、腹瀉、掉髮及噁心。與停藥有關的最常見不良反應為 ALT 值上升(AUBAGIO 7 毫克組、AUBAGIO 14 毫克組及安慰劑組所有病人中分別有 3.3%, 2.6%及 2.3%)。

表一、彙整復發型多發性硬化症病人的安慰劑對照試驗之不良反應

不良反應	AUBAGIO	AUBAGIO	安慰劑
	7 毫克	14 毫克	
	1045 人	1002 人	997 人
頭痛	18%	16%	15%
ALT 值上升	13%	15%	9%
腹瀉	13%	14%	8%
掉髮	10%	13%	5%
噁心	8%	11%	7%
感覺異常	8%	9%	7%
關節痛	8%	6%	5%
嗜中性白血球數下降	4%	6%	2%
高血壓	3%	4%	2%

心血管事件致死

上市前資料庫內約 2600 位曾接受 AUBAGIO 暴露的病人中，有 4 位因心血管事件死亡，包括 3 位猝死，1 位有高血脂與高血壓病史之病人因心肌梗塞而死亡。這些心血管事件致死案例發生於無對照延伸試驗開始治療後 1 到 9 年間。AUBAGIO 與心血管事件致死的關聯性尚未建立。

急性腎衰竭

安慰劑對照臨床試驗顯示，以 AUBAGIO 7 毫克與 14 毫克治療的病人，分別有 8/1045 (0.8%) 人與 6/1002 (0.6%) 人其肌酸酐值較基期增加 100%以上，安慰劑組則有 4/997 (0.4%) 人。肌酸酐值的升高現象是暫時的。有些肌酸酐值升高伴隨高血鉀症。AUBAGIO 會增加腎尿酸廓清率，所以 AUBAGIO 可能會引起急性尿酸性腎病變伴隨短暫急性腎衰竭。

低血磷症

臨床試驗顯示，AUBAGIO 治療組病人有 18%出現血磷值至少為 0.6 毫莫耳/公升的低磷血症，安慰劑組病人則是有 7%；另 AUBAGIO 治療組病人有 4%出現血磷值至少為 0.3 毫莫耳/公升但低於 0.6 毫莫耳/公升的低磷血症，安慰劑組病人則為 0.8%；兩組皆無病人血磷值低於 0.3 毫莫耳/公升。

6.2 上市後經驗

AUBAGIO 在核准上市後發現了以下不良反應。由於這些反應是來自族群大小不明的自願性通報，因此無法可靠地估計其頻率，或建立與藥物暴露之因果關係。

- 過敏反應，其中部分為重度，如全身過敏性反應和血管性水腫[參見警語與注意事項(5.5)]
- 嚴重皮膚反應，包括毒性表皮壞死溶解症和史蒂芬強生症候群[參見警語與注意事項(5.5)]
- 乾癬或乾癬惡化(包括膿皰型乾癬)
- 血小板減少症[參見警語與注意事項(5.4)]
- 間質性肺病[參見警語與注意事項(5.8)]
- 胰臟炎

7. 藥物交互作用

AUBAGIO 對 CYP2C8 受質的影響

體內試驗(in vivo)顯示 teriflunomide 是 CYP2C8 的抑制劑。服用 AUBAGIO 的病人，經 CYP2C8 代謝的藥物(如 paclitaxel、pioglitazone、repaglinide 或 rosiglitazone)其暴露量可能會增加。併用經 CYP2C8 代謝的藥物的病人應接受監測及調整併用藥物劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

AUBAGIO 對 warfarin 的影響

併用 AUBAGIO 與 warfarin 時應密切監測 INR 值，因為 AUBAGIO 可能會降低 INR 高峰值近 25%。

AUBAGIO 對口服避孕藥的影響

AUBAGIO 可能會增加 ethinylestradiol 及 levonorgestrel 的全身暴露量，因此，AUBAGIO 與任何類型或任何劑量的口服避孕藥併用都要小心[參見臨床藥理學(12.3)]。

AUBAGIO 對 CYP1A2 受質的影響

體內試驗顯示 teriflunomide 是 CYP1A2 弱誘導劑。服用 AUBAGIO 的病人，經 CYP1A2 代謝的藥物(如 alosetron、duloxetine、theophylline 與 tizanidine)其暴露量可能會降低。併用經 CYP1A2 代謝的藥物的病人應接受監測及調整併用藥物劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

AUBAGIO 對有機陰離子運輸蛋白第三型(OAT3)受質的影響

體內試驗顯示 teriflunomide 抑制 OAT3 的活性。服用 AUBAGIO 的病人，OAT3 受質的藥物(如 cefaclor, cimetidine, ciprofloxacin, penicillin G, ketoprofen, furosemide, methotrexate, zidovudine)其暴露量可能會增加。併用 OAT3 受質的藥物的病人應接受監測及調整併用藥物劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

AUBAGIO 對 BCRP 及有機陰離子運輸多肽 B1 及 B3 (OATP1B1/1B3)受質的影響

體內試驗顯示 teriflunomide 抑制 BCRP 及 OATP1B1/1B3 的活性。服用 AUBAGIO 的病人，rosuvastatin 的劑量每天不可超過 10 毫克。服用 AUBAGIO 的病人併用其他 BCRP 受質藥物(如 mitoxantrone)及 OATP 家族的藥物(如 methotrexate, rifampin)，尤其是 HMG-Co reductase 抑制劑(如 atorvastatin, nateglinide, pravastatin, repaglinide 與 simvastatin)時，應考慮降低這些藥物的劑量及密切監測這些藥物暴露量增加的徵兆及症狀[參見臨床藥理學(12.3)]。

8. 特定用藥族群

8.1 懷孕

風險摘要

動物資料顯示 AUBAGIO 可能會傷害胎兒，因此 AUBAGIO 禁止用於孕婦和具生育能力而未使用有效避孕措施的婦女[參見禁忌(4)和警語與注意事項(5.2)]。

在大鼠和兔子的動物生殖試驗中，於器官形成期間口服 teriflunomide，在低於人類使用最高建議劑量(MRHD，14 毫克/天)之血中 teriflunomide 暴露(AUC)下，會造成畸形以及胚胎死亡

[參見資料]。現有來自懷孕註冊、臨床試驗、藥物安全監視個案及文獻發表的人類資料仍相當有限，因此無法作出任何結論，但這些資料並未明確顯示，出生缺陷或流產增加是否與第一孕期早期不小心暴露於 teriflunomide 中且之後進行加速藥物排出步驟有關[參見臨床注意事項和資料]。目前尚無在第一孕期後期或之後暴露於 teriflunomide 的人類資料。

在美國總人口中，估計臨床認可懷孕之主要出生缺陷和流產的背景風險分別為 2%-4% 和 15%-20%。在特定族群中主要出生缺陷和流產的背景風險尚未知。

臨床注意事項

對胎兒/新生兒的不良反應

發現懷孕後應儘快進行加速藥物排出步驟以降低 teriflunomide 血中濃度，這可降低 AUBAGIO 對胎兒的風險。加速藥物排出步驟包括確認 teriflunomide 血中濃度降至 0.02 毫克/公升以下 [參見警語與注意事項(5.3)和臨床藥理學(12.3)]。

資料

人類資料

現有的人類資料有限。根據前瞻性的通報數據(來自臨床試驗及上市後報告)，於第一孕期早期暴露於 teriflunomide 中且隨後進行加速藥物排出步驟之 >150 名接受 teriflunomide 治療的懷孕病人及 >300 名接受 leflunomide 治療的懷孕病人，皆未證實有先天性畸形或流產機率增加的情形。未曾觀察到有重大先天性畸形的特定模式。這些資料有其侷限性，包括懷孕的通報數目不足以作出結論、通報的懷孕個案暴露於藥物的持續時間短，因此無法對胎兒的風險做出全面評估、通報不完全，以及無法控制干擾因子 (例如母體的潛在疾病及併用藥物)。

動物資料

在胎兒器官生成期間給予懷孕大白鼠 teriflunomide (每天口服 1、3 或 10 毫克/公斤)的結果，對母鼠無毒性的劑量卻會造成高發生率的胎兒畸形(主要是顱面、中軸與四肢骨骼缺陷)以及胎兒死亡。在胎兒器官形成的各個階段給藥皆可看到對胎兒發展有不良影響。對胎兒發展無毒性的大白鼠用藥劑量所得母體血中暴露濃度(1.0 毫克/公斤/天)，比人類使用最高建議劑量(MRHD 14 毫克/天)所得血中暴露濃度低。

在胎兒器官生成期間給予懷孕母兔 teriflunomide (每天口服 1、3.5 或 12 毫克/公斤)的結果，對母兔毒性最小的劑量卻會造成高發生率的胎兒畸形(主要是顱面、中軸與四肢骨骼缺陷)以及胎兒死亡。對胎兒發展無毒性的母兔用藥劑量所得母體血中暴露濃度(1.0 毫克/公斤/天)，比人類使用最高建議劑量所得血中暴露濃度低。

在母鼠懷孕期與授乳期給予 teriflunomide (每天口服 0.05、0.1、0.3、0.6 或 1.0 毫克/公斤)的研究顯示，對母鼠無毒性的劑量卻會使小鼠出生後生長緩慢、眼與皮膚畸形以及高發生率的四肢畸形與出生後死亡。對出生前後發育無毒性的大白鼠用藥劑量所得母體血中暴露濃度(0.10 毫克/公斤/天)，比人類使用最高建議劑量(MRHD)所得血中暴露濃度低。

Leflunomide 的動物生殖實驗顯示，懷孕大白鼠或懷孕母兔在具臨床相關或略低於臨床相關之血中 teriflunomide 暴露(AUC)下有胚胎致死或畸形作用。已發表的懷孕小鼠生殖實驗結果，leflunomide 具胚胎致死性且會增加畸形(顱面、中軸骨骼、心臟與大血管)發生率。補充外來尿核苷能減少懷孕小鼠的畸胎作用，這表示產生療效與引起發育毒性之作用機轉(抑制粒線體酵素二氫乳清酸鹽脫氫酶)相同。

在人類建議劑量下，teriflunomide 與 leflunomide 所產生 teriflunomide 血中濃度範圍類似。

8.2 授乳

風險摘要

AUBAGIO 是否會分泌於人類乳汁、是否會對吸吮母乳的嬰兒造成影響，或是否會影響母乳的生成，目前尚無資料。給予大鼠口服單次劑量後，其乳汁中可檢測到 teriflunomide。因為 AUBAGIO 有可能對吸吮母乳的嬰兒引發不良反應，因此婦女於 AUBAGIO 治療期間不應哺乳。

8.3 具生育能力的女性與男性病人

懷孕檢測

具生育能力之女性，在開始 AUBAGIO 療程前，應排除懷孕狀況。建議女性若在治療期間懷孕或疑似懷孕，應立即通知其醫療照護人員[參見警語與注意事項(5.2、5.3)和特定用藥族群(8.1)]。

避孕措施

女性病人

具生育能力的女性病人在服用 AUBAGIO 的同時應使用有效的避孕措施。若停用 AUBAGIO，應繼續使用避孕措施，直到證實血中 teriflunomide 的濃度降到 0.02 毫克/公升(0.02 微克/毫升，依據動物數據，此濃度預期可使胎兒的風險降至最低)以下。

具生育能力且希望懷孕的女性病人應停用 AUBAGIO 並進行加速藥物排出步驟。並應使用有效的避孕措施，直到證實血中的 teriflunomide 濃度降到 0.02 毫克/公升(0.02 微克/毫升)以下[參見警語與注意事項(5.2, 5.3)和特定用藥族群(8.1)]。

男性病人

AUBAGIO 會出現在人類精液中。未曾做過針對雄性帶來的胎兒毒性之動物實驗。為了將風險降至最低，不希望有小孩的男性病人與其性伴侶應採用有效的避孕措施。希望有小孩的男性病人應停用 AUBAGIO 並採取加速藥物排出步驟，或直到證實血中 teriflunomide 濃度降到 0.02 毫克/公升(0.02 微克/毫升)以下[參見警語與注意事項(5.3)]。

8.4 兒科病人

使用於兒科病人的安全性與療效未知。

8.5 老年病人

AUBAGIO 的臨床試驗不包含 65 歲以上病人。

8.6 肝功能不全

輕微至中度肝功能不全病人不必調整劑量。未曾作過 teriflunomide 在重度肝功能不全病人之藥物動力學研究。重度肝功能不全病人禁用 teriflunomide [參見禁忌(4)和警語與注意事項(5.1)及臨床藥理學(12.3)]。

8.7 腎功能不全

輕微、中度至重度腎功能不全病人不必調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

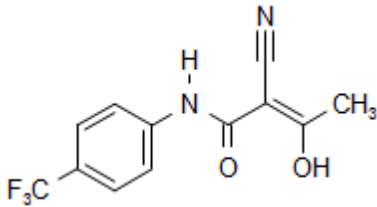
10. 過量

未曾有過人類使用 teriflunomide 過量或中毒的經驗。曾給過健康受試者每天使用 teriflunomide 70 毫克總計 14 天，結果耐受良好。

若臨床上有明顯的過量或中毒事件，可用 cholestyramine 或活性炭來啟動加速排出[參見警語與注意事項(5.3)]。

11. 說明

AUBAGIO (teriflunomide) 是一種口服嘧啶生合成抑制劑，抑制二氫乳清酸鹽脫氫酶(DHO-DH)，化學名為(Z)-2-Cyano-3-hydroxy-but-2-enoic acid-(4-trifluoromethylphenyl)-amide，分子量 270.21，實驗式為 C₁₂H₉F₃N₂O₂，化學結構如下：



Teriflunomide 是一種白色到近白色粉末，略溶於丙酮，微溶於聚乙二醇和乙醇，極微溶於異丙醇且幾乎不溶於水。

Teriflunomide 劑型設計為口服膜衣錠。AUBAGIO 錠劑內含 teriflunomide 7 毫克或 14 毫克，賦形劑有：Lactose monohydrate, Corn starch, Hydroxypropylcellulose, Microcrystalline cellulose, Sodium starch glycolate, and Magnesium stearate。14 毫克錠劑的膜衣成分為 Hypromellose, Titanium dioxide, Talc, Polyethylene glycol, and Indigo carmine aluminum lake；7 毫克錠劑的膜衣成分除了前述成分外還包括 Iron oxide yellow。

12. 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Teriflunomide 是一種具抗發炎作用的免疫調節劑，會抑制二氫乳清酸鹽脫氫酶，此脫氫酶是一種會參與嘧啶生合成路徑的粒線體酵素。Teriflunomide 治療多發性硬化症的確切作用機轉不明，可能與減少中樞神經內活化淋巴球數目有關。

12.2 藥物藥效學

延長 QT 間期

一項以健康受試者為對象有安慰劑對照的完整 QT 研究顯示，teriflunomide 不會造成具臨床重要性的 QT 間期延長作用(例如：已經加入安慰劑因素調整後且經基期校正過之最大 QTc 的 90%信賴區間上限為 10 毫秒以下)。

12.3 藥物動力學

Teriflunomide 是 leflunomide 的主要活性代謝物，負責 leflunomide 在體內的作用，在建議劑量下，teriflunomide 與 leflunomide 所產生 teriflunomide 血中濃度範圍類似。

以 teriflunomide 用於健康志願受試者與多發性硬化症病人的群族分析顯示，反覆給予 7 毫克或 14 毫克後中位數 t_{1/2} 分別為 18 天到 19 天。大約各需要 3 個月到達穩定狀態的血中濃度，反覆給予 7 毫克或 14 毫克的劑量後，估計 AUC 蓄積率約為 30。

吸收

口服給予 teriflunomide 後，到達最高血中濃度的中位數時間為服藥後 1 到 4 小時之間。

食物對 teriflunomide 藥物動力學無重要的臨床影響。

分布

Teriflunomide 主要分布在血中且與血中蛋白質結合率極高(>99%)，單次靜脈給藥後分布體積

為 11 公升。

代謝

在血液循環中主要測得的成分是 teriflunomide，將 teriflunomide 轉變為次要代謝物的主要生體轉換途徑為水解，少部份經由氧化作用。次要途徑包括氧化、N-乙醯化與硫酸化結合作用。

排泄

Teriflunomide 主要以原型藥直接由膽汁排出，代謝物則由腎臟排出。經過 21 天後，服用劑量有 60.1% 自糞便(37.5%)跟尿液(22.6%)排出。以 cholestyramine 進行加速藥物排出後多排出 23.1% (大部分出現於糞便中)。單次靜脈給藥後，teriflunomide 的總體內廓清率為 30.5 毫升/小時。

藥物交互作用研究

Teriflunomide 不會經由細胞色素 P450 系統或黃素單胺氧化酶酵素系統代謝。

AUBAGIO 對其他藥物的可能影響：

- CYP2C8 受質
給予 teriflunomide 多次劑量以及 repaglinide 0.25 毫克單次劑量後，repaglinide 平均血中最高濃度(C_{max})與曲線下面積(AUC)有增加現象(分別增加 1.7 倍和 2.4 倍)，這表示 teriflunomide 在體內是 CYP2C8 的抑制劑，給予建議劑量的 repaglinide 所造成的交互作用幅度可能更大[參見藥物交互作用(7)]
- CYP1A2 受質
給予 teriflunomide 多次劑量後，caffeine 平均 C_{max} 與 AUC 分別降低 18% 與 55%，這表示 teriflunomide 在體內是 CYP1A2 弱誘導劑[參見藥物交互作用(7)]。
- OAT3 受質
給予 teriflunomide 多次劑量後，cefaclor 平均血中最高濃度(C_{max})與曲線下面積(AUC)有增加現象(分別增加 1.43 倍和 1.54 倍)，這表示 teriflunomide 在體內是 OAT3 的抑制劑[參見藥物交互作用(7)]。
- BCRP 及 OATP1B1/1B3 受質
給予 teriflunomide 多次劑量後，rosuvastatin 平均血中最高濃度(C_{max})與曲線下面積(AUC)有增加現象(分別增加 2.65 倍和 2.51 倍)，這表示 teriflunomide 在體內是 BCRP 及 OATP1B1/1B3 的抑制劑[參見藥物交互作用(7)]。
- 口服避孕藥
給予 teriflunomide 多次劑量後，ethinylestradiol 平均 C_{max} 與 AUC_{0-24} 有增加情形(分別增加 1.58 倍與 1.54 倍)，levonorgestrel 平均 C_{max} 與 AUC_{0-24} 也會增加(分別增加 1.33 倍與 1.41 倍)[參見藥物交互作用(7)]。
- Bupropion (CYP2B6 受質)、midazolam (CYP3A4 受質)、S-warfarin (CYP2C9 受質)、omeprazole (CYP2C19 受質)以及 metoprolol (CYP2D6 受質)的藥物動力學不受 teriflunomide 的影響。

可能影響 AUBAGIO 的藥物：

- 強力 CYP 與運輸蛋白誘導劑：Rifampin 不會影響 teriflunomide 的藥物動力學。

特殊族群

- 肝功能不全
輕度到中度的肝功能不全對 teriflunomide 的藥物動力學無影響，未曾研究過重度肝功能不全對 teriflunomide 的藥物動力學有何影響[參見禁忌(4)與警語與注意事項(5.1)及特定用藥族群(8.6)]。

- 腎功能不全
重度腎功能不全對 teriflunomide 的藥物動力學無影響[參見特定用藥族群(8.7)]。
- 性別
一項群體藥物動力學分析顯示，本藥在女性廓清率比男性少 23%。
- 種族
由於臨床試驗中非白色人種數目不夠多，無法評估不同種族對 teriflunomide 藥物動力學的影響。

13. 非臨床毒性

13.1 致癌性、致畸性、生育力損傷

致癌性

在小鼠與大白鼠的終身癌症生體檢測分析中，並未發現有致癌性。在小鼠方面，每日給予 teriflunomide 口服最多 12 毫克/公斤共計 95-104 星期後，最高試驗劑量所得血中 teriflunomide 暴露(AUC)約為人類使用最高建議劑量(MRHD, 14 毫克/天)所得暴露的 3 倍。在大白鼠方面，每日給予 teriflunomide 口服最多 4 毫克/公斤共計 97-104 星期後，最高試驗劑量所得血中 teriflunomide 暴露(AUC)比人類使用最高建議劑量所得暴露少。

致畸性

Teriflunomide 在體外細菌逆突變(Ames)檢測、體外 HPRT 檢測以及體內微核試驗與染色體畸變試驗皆為陰性。teriflunomide 在體外人類淋巴球染色體畸變試驗，不論是否有代謝活化作用，結果皆為陽性。若加上尿核苷(加入嘧啶池中)會降低裂解作用的幅度。即使有尿核苷存在，teriflunomide 在體外染色體畸變檢測結果還是陽性。

4-Trifluoromethylaniline (4-TFMA)，是 teriflunomide 的次要代謝物，其在體外細菌逆突變(Ames)檢測、體外 HPRT 檢測以及在哺乳動物細胞所做的體外染色體畸變試驗皆為陽性。4-TFMA 在體內微核試驗與染色體畸變檢測為陰性。

生育力受損

在雄大白鼠交配前與交配期間(與未治療的雌鼠交配)，每天給予口服 teriflunomide (0、1、3、10 毫克/公斤)，結果對生育力無不良影響；不過，在中至高試驗劑量下副睪丸精子數目有減少現象。以毫克/平方公尺單位換算起來，對雄大白鼠無生殖毒性的 teriflunomide 劑量(1 毫克/公斤)比人類所用最高建議劑量來得低。

在雌大白鼠交配前、交配期間(與未治療的雄鼠交配)並持續到懷孕後 6 天，每天給予口服 teriflunomide (0、0.84、2.6、8.6 毫克/公斤)，結果不論哪一種劑量都會造成胚胎致死、胎兒體重減輕以及/或畸型。最高試驗劑量下所造成的大量胚胎死亡，使得此劑量下無胎兒可評估。以毫克/平方公尺單位換算起來，teriflunomide 的最低試驗劑量比人類使用最高建議劑量來得低。

14. 臨床試驗

已有 4 個隨機、對照、雙盲的臨床試驗證實 AUBAGIO 治療復發緩解型多發性硬化症病人的療效。

試驗一為雙盲、安慰劑對照之臨床試驗，評估每日一次每次給予 AUBAGIO 7 毫克或 14 毫克治療復發型多發性硬化症病人 26 個月的效果。所有病人皆已確診罹患多發性硬化症且出現復發，有或沒有病情持續惡化，病人在試驗前 1 年內至少有 1 次復發或在試驗前 2 年至少有 2 次復發。病人在進入試驗前 4 個月內皆未使用 interferon-beta，在進入試驗前 6 個月內未使用其他多發性硬化症的藥物，在試驗進行當中也不允許使用這些藥物。在篩選期、試驗進行

108 週內的每 12 週以及在疑有復發時的非常規回診時，會作神經學檢查。在篩選期、第 24、48、72 與 108 週時進行 MRI 檢查，主要評估指標為年度復發率(ARR)。

總計 1088 位病人參與，隨機給予 AUBAGIO 7 毫克(366 人)、AUBAGIO 14 毫克(359 人)或安慰劑(363 人)治療。這些病人剛進入試驗時的擴展殘疾狀況評分(EDSS) ≤5.5，平均年齡為 38 歲，平均罹病期為 5 年，基期時平均 EDSS 為 2.7。91%為復發緩解型多發性硬化症，9%為復發漸進型多發性硬化症，平均使用安慰劑之天數為 631 天，使用 AUBAGIO 7 毫克之天數為 635 天，使用 AUBAGIO 14 毫克之天數為 627 天。完成試驗治療期的病人比例在 AUBAGIO 7 毫克組、AUBAGIO 14 毫克組及安慰劑組分別為 75%、73%及 71%。

不論是用 AUBAGIO 7 毫克或 14 毫克，ARR 降低的程度統計上顯著地比安慰劑組低(參見表二)，以性別、年齡、過去 MS 治療或基期時疾病狀態來分次群組比較，ARR 降低情形也是一致的。

試驗 108 週後失能惡化並持續 12 週的相對風險(基期時 EDSS ≤5.5 之病人至少增加 1 分或基期時 EDSS >5.5 者增加 0.5 分)，AUBAGIO 14 毫克組比安慰劑組達到具統計意義的下降(參見表二與圖一)。

試驗一評估 AUBAGIO 對數項核磁共振造影(MRI)變數之影響，包括 T2 病灶與 T1 低強度病灶之總病灶體積。使用 AUBAGIO 7 毫克或 14 毫克病人自基期後總病灶體積的改變與安慰劑組比較有顯著較小的情形。兩種 AUBAGIO 劑量的治療組與安慰劑組比較都有較少 T1 加權造影(T1-weighted scan)鈦增強病灶的情形(參見表二)。

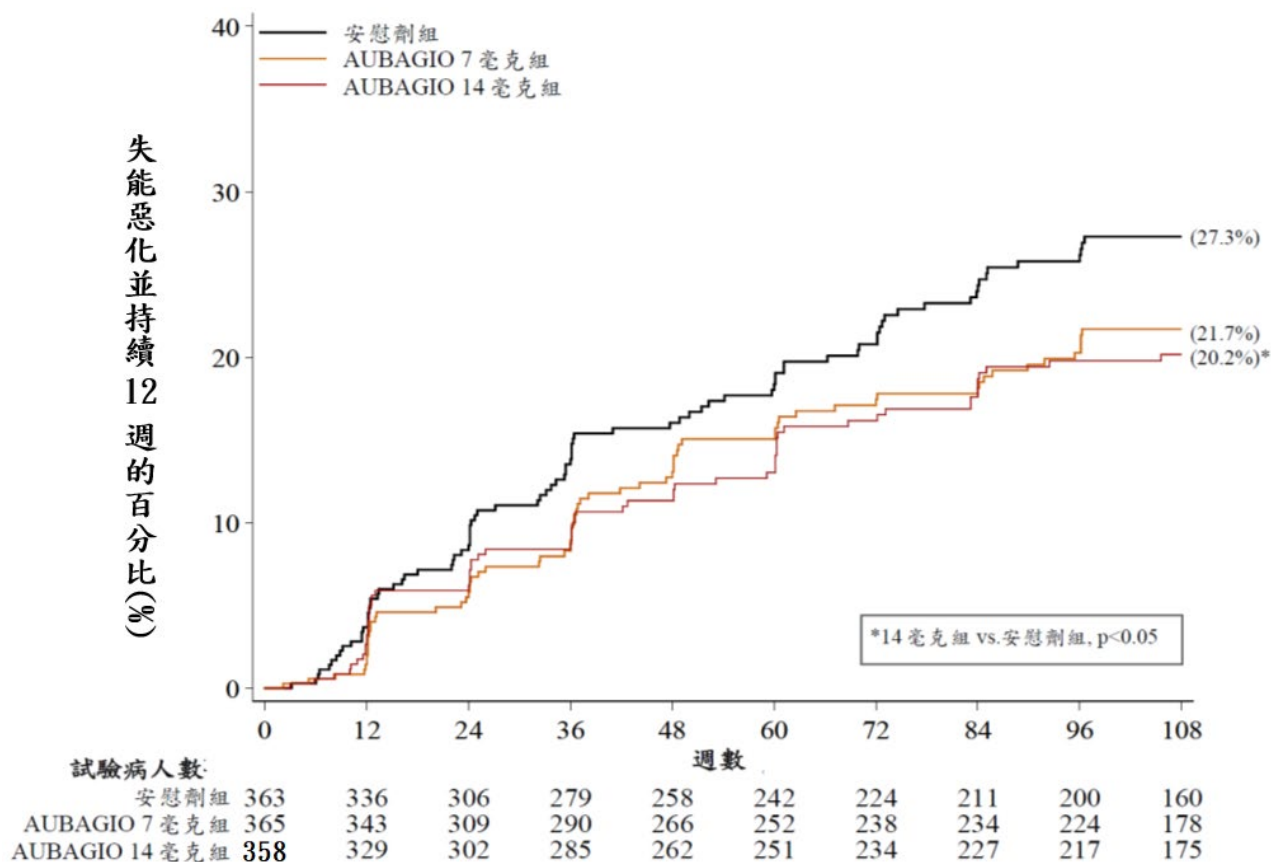
表二、試驗一的臨床與 MRI 結果

	AUBAGIO 7 毫克 365人	AUBAGIO 14 毫克 358人	Placebo 363人
臨床試驗評估指標			
年復發率(主要指標)	0.370 (p = 0.0002)	0.369 (p = 0.0005)	0.539
相對風險降低	31%	31%	
直到108週仍無復發之病人百分比	53.7%	56.5%	45.6%
到108週時失能惡化百分比	21.7% (p = 0.084)	20.2% (p = 0.028)	27.3%
危險比	0.76	0.70	
MRI評估指標			
自基期到108週時總病灶體積 ¹ (毫升) 變化中位數	0.755 (p = 0.0317) ²	0.345 (p = 0.0003) ²	1.127
每次掃描出鈦增強T1病灶之平均數目	0.570 (p < 0.0001)	0.261 (p < 0.0001)	1.331

¹ 總病灶體積：T2與T1低強度病灶體積之總和，以毫升計算

² 依據總病灶體積數據開立方根算得的 p 值

圖一為出現失能惡化並持續 12 週之時間的 Kaplan-Meier 圖(試驗一)



試驗二為雙盲、安慰劑對照之臨床試驗，評估每日一次每次給予 AUBAGIO 7 毫克或 14 毫克治療復發型多發性硬化症病人 40 個月的效果。所有病人皆已確診罹患多發性硬化症且出現復發，病人在試驗前 1 年內至少有 1 次復發或在試驗前 2 年至少有 2 次復發。病人在進入試驗前 3 個月內未使用其他多發性硬化症的藥物，在試驗進行當中也不允許使用這些藥物。在篩選期、試驗期間每 12 週以及在每次疑有復發後作神經學檢查，主要評估指標為年度復發率 (ARR)。

總計 1165 位病人參與，隨機給予 AUBAGIO 7 毫克(407 人)、AUBAGIO 14 毫克(370 人)或安慰劑(388 人)治療，這些病人平均年齡為 38 歲，平均罹病期為 5 年，基期時平均 EDSS 為 2.7，98%為復發緩解型多發性硬化症，2%為復發漸進型多發性硬化症，平均使用 AUBAGIO 7 毫克之天數為 552 天，使用 AUBAGIO 14 毫克之天數為 567 天，使用安慰劑之天數為 571 天。完成試驗治療期的病人比例在 AUBAGIO 7 毫克組、AUBAGIO 14 毫克組及安慰劑組分別為 67%、66%及 68%。

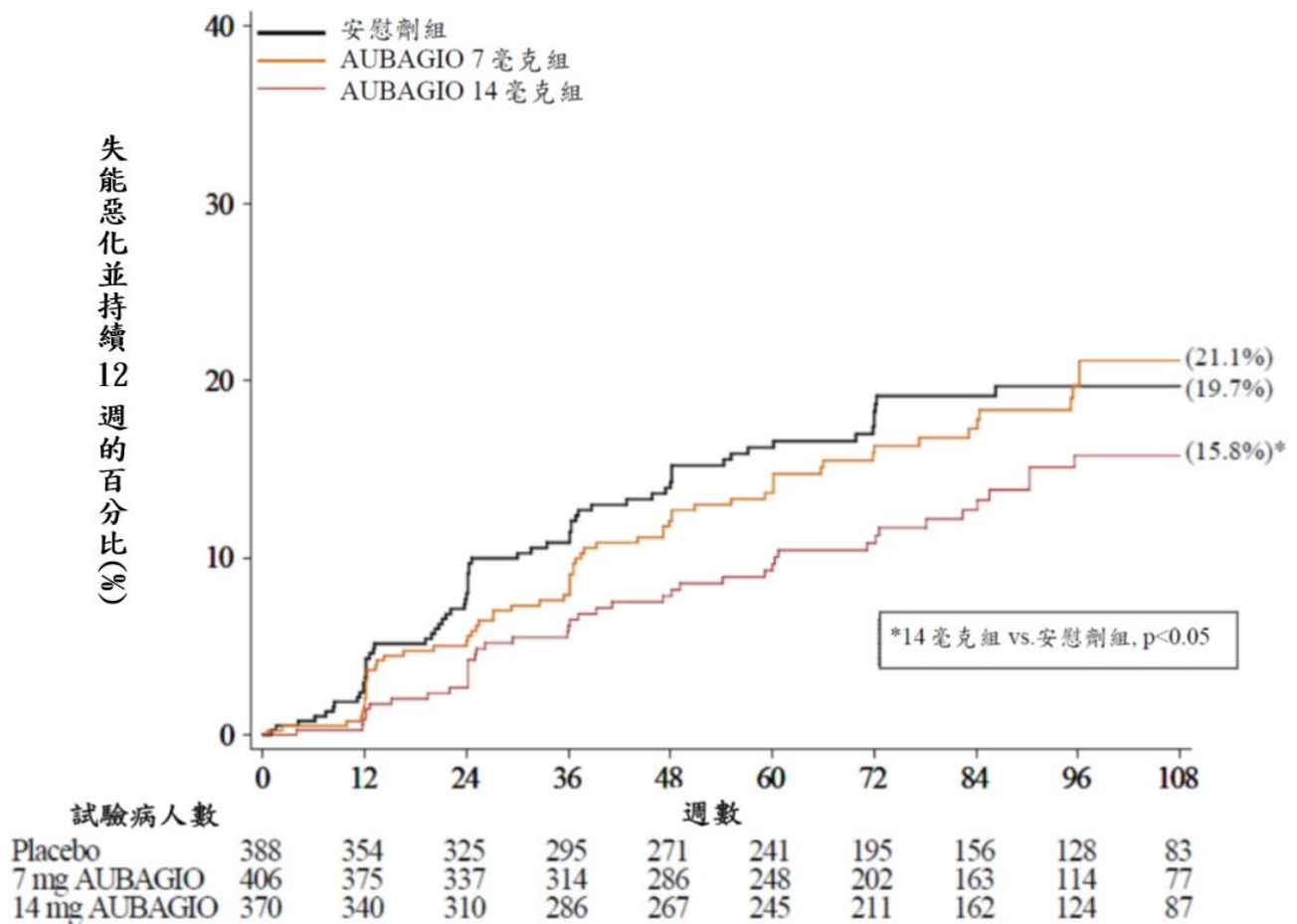
不論是用 AUBAGIO 7 毫克或 14 毫克，ARR 降低的程度統計上顯著地比安慰劑組低(參見表三)，以性別、年齡、過去 MS 治療或基期時疾病狀態來分次群組比較，ARR 降低情形也是一致的。

試驗 108 週後失能惡化且持續 12 週的相對風險(基期時 EDSS ≤ 5.5 之病人至少增加 1 分或基期時 EDSS > 5.5 者增加 0.5 分)，AUBAGIO 14 毫克組與安慰劑組比較達到具統計意義的下降(參見表三與圖二)。

表三、試驗二的臨床結果

	AUBAGIO 7毫克 407人	AUBAGIO 14毫克 370人	Placebo 388人
臨床試驗評估指標			
年度復發率	0.389 (p = 0.0183)	0.319 (p = 0.0001)	0.501
相對風險降低	22%	36%	
直到108週仍無復發之病人百分比	58.2%	57.1%	46.8%
到108週時失能惡化百分比	21.1% (p = 0.762)	15.8% (p = 0.044)	19.7%
危險比	0.96	0.69	

圖二為出現失能惡化並持續 12 週之時間的 Kaplan-Meier 圖(試驗二)



試驗三為雙盲、安慰劑對照之臨床試驗，評估每日一次每次給予 AUBAGIO 7 毫克或 14 毫克治療復發型多發性硬化症病人 108 週的效果，所有病人必須是在隨機分配前 90 天內發生第一次符合急性脫髓鞘臨床事件，伴隨至少有 2 個直徑 3mm 以上典型多發性硬化症的 T2 病灶。

總計 614 位病人參與，隨機給予 AUBAGIO 7 毫克(203 人)、AUBAGIO 14 毫克(214 人)或安慰劑(197 人)治療，這些病人平均年齡為 32 歲，基期時平均 EDSS 為 1.7，平均罹病期為 2 個月。無復發的病人比例在 AUBAGIO 7 毫克組(70.5%, $p < 0.05$)及 AUBAGIO 14 毫克組(72.2%, $p < 0.05$)高於安慰劑組(61.7%)。

試驗四是一個隨機、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗，證實 AUBAGIO 對復發的多發性硬化症病人在核磁共振造影(MRI)上的效果。在試驗基期及開始治療後的第 6 週、第 12 週、第 18 週、第 24 週、第 30 週及第 36 週進行 MRI 評估。總計 179 位病人參與，隨機給予 AUBAGIO 7 毫克(61 人)、AUBAGIO 14 毫克(57 人)或安慰劑(61 人)治療，各組間病人基本特性相似。主要評估指標是治療期間每次 MRI 造影的獨特活性病灶平均數。AUBAGIO 7 毫克(1.06)與 14 毫克(0.98)治療組在 36 週治療期每次腦部 MRI 造影之獨特活性病灶平均數量比安慰劑組(2.69)來得少，7 毫克或 14 毫克組與安慰劑組間的差異皆具統計顯著意義(p 值分別為 0.0234 與 0.0052)。

16. 包裝/貯存與運送

AUBAGIO 為 14 毫克錠劑。

14 毫克錠劑為淡藍到粉藍色五角形膜衣錠，一面印有代表劑量強度的數字“14”，另一面刻印公司商標。每錠含 teriflunomide 14 毫克。

AUBAGIO 14 毫克錠劑包裝如下：

28 錠盒裝，盒內含 1 包內裝對折的 2 片鋁箔包裝之藥錠，每片 14 錠。

請貯存於 30°C 以下的環境中，短程運送容許環境溫度為 15°C 到 30°C。

17. 病人諮詢訊息

告知病人詳讀核准仿單。

肝毒性

告知病人 AUBAGIO 可能會增加肝臟酵素，所以在開始使用 AUBAGIO 前以及服用後至少 6 個月內都要檢驗肝臟酵素。提醒病人當發現自己有不明原因的噁心、嘔吐、腹痛、疲倦、食慾不振或黃疸及/或尿色暗沉時應趕快回診。

對胚胎胎兒的毒性

- 告知具生育能力的女性病人
 - 懷孕期間服用 AUBAGIO 有可能對胎兒造成傷害
 - 當確定或懷疑懷孕時，應立刻通知健康照護人員
 - AUBAGIO 治療期間應採取有效的避孕措施且直到確定 teriflunomide 的血中濃度降至 0.02 毫克/公升以下為止[參見警語與注意事項(5.2、5.3)、特定用藥族群(8.1、8.3)、臨床藥理學(12.3)]
- 要求正在服用 AUBAGIO 又不想有孩子的男性病人及其女性伴侶使用有效的避孕方法，降低影響胎兒的任何可能風險。
- 要求希望有孩子的男性病人停止服用 AUBAGIO 且進行加速藥物排出步驟。

提供加速藥物排出步驟

告知病人 AUBAGIO 在最後 1 次劑量後可能會留在血中長達 2 年，必要時可採加速藥物排出步驟使藥物加速排出。

感染風險

告知病人 AUBAGIO 可能會降低白血球，在開始服用 AUBAGIO 前應先檢驗血球數目。

告知病人服用 AUBAGIO 期間可能比較容易被感染，如出現感染症狀特別是發燒時，應聯繫

看診醫師。

告知病人在 AUBAGIO 治療期間以及停藥後至少 6 個月期間必須避免施打某些疫苗。

嚴重過敏反應

若出現過敏反應的任何徵象或症狀，應建議病人停用 AUBAGIO，並立即就醫[參見禁忌(4)和警語與注意事項(5.5)]。徵象和症狀包括呼吸困難、蕁麻疹以及包括嘴唇、眼睛、喉嚨和舌頭的血管性水腫、或皮疹。

周邊神經病變

告知病人他們可能會出現一些周邊神經病變，建議病人如出現像手或腳麻木或刺痛感覺等周邊神經病變症狀時，應聯繫看診醫師。

血壓升高

告知病人 AUBAGIO 可能使血壓升高。

授乳

告知女性病人在 AUBAGIO 治療期間不可哺乳[參見特定用藥族群(8.2)]。

製造廠：

Sanofi Winthrop Industrie

56 route de Choisy au Bac 60205 Compiègne, France

藥商：

賽諾菲股份有限公司

台北市松仁路 3 號 7 樓

TW202004-USPI202002