

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ออบาจิโอ (14 มก.)

ชื่อผลิตภัณฑ์

ออบาจิโอ 14 มิลลิกรัม ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

ใน 1 เม็ด ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ teriflunomide 14 มิลลิกรัม

ตัวยาไม่สำคัญที่ทราบฤทธิ์: ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย lactose (monohydrate) 72 มิลลิกรัม

สำหรับรายการตัวยาไม่สำคัญทั้งหมด ดู “รายการตัวยาไม่สำคัญ”

ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ลักษณะ 5 เหลี่ยม สีฟ้าอ่อน บนด้านหนึ่งของเม็ดยามีรอยพิมพ์ความแรงเป็นเลข 14 ส่วนอีกด้านหนึ่งของเม็ดยามีสัญลักษณ์บริษัท

คุณสมบัติทางคลินิก

ข้อบ่งใช้

ยาออบาจิโอ (teriflunomide) มีข้อบ่งใช้โดยใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลาง อักเสบชนิดที่เป็นๆหายๆ (RRMS) เพื่อลดความถี่ของการเกิดอาการกำเริบทางคลินิก และชะลอการสะสมของการใช้สมรรถภาพทางร่างกาย

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ควรเริ่มการรักษาและควบคุมดูแลการรักษาโดยแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการรักษาโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลาง อักเสบ

ขนาดยา

ขนาดยาที่แนะนำของยาออบาจิโอ คือ 14 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง

ประชากรพิเศษ

ผู้สูงอายุ:

ควรใช้ยาออบาจิโอด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยอายุ 65 ปี และมากกว่า 65 ปี เนื่องจากไม่มีข้อมูลเพียงพอทางด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ

ภาวะไตบกพร่อง:

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องไม่รุนแรง ปานกลาง หรือรุนแรงที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด

ไม่มีการประเมินผู้ป่วยที่มีไตบกพร่องอย่างรุนแรงที่ได้รับการฟอกเลือด ห้ามใช้ยา teriflunomide ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ดู “ข้อห้ามใช้”

ภาวะตับบกพร่อง:

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องไม่รุนแรงและปานกลาง

ห้ามใช้ยา teriflunomide ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องอย่างรุนแรง ดู “ข้อห้ามใช้”

เด็ก:

ยังไม่มีข้อมูลการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาออบาจิโอในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 10 ปี ถึงต่ำกว่า 18 ปี
ไม่มีข้อมูลการใช้ยา teriflunomide ในผู้ป่วยเด็กตั้งแต่แรกเกิดถึงต่ำกว่า 10 ปี สำหรับรักษาโรคปลอกหุ้มประสาท
ส่วนกลางอักเสบ
ไม่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

วิธีการใช้ยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสำหรับรับประทาน ควรกลืนยาทั้งเม็ดพร้อมกับน้ำเล็กน้อย ยาออบาจิโอสามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

ข้อห้ามใช้

- ผู้ที่แพ้ teriflunomide, leflunomide (สารตั้งต้น) หรือสารใดๆในรายการตัวยาไม่สำคัญ ดู “รายการตัวยาไม่สำคัญ”
- ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh class C)
- ผู้ที่ตั้งครรภ์หรือสตรีที่มีความเป็นไปได้ที่จะตั้งครรภ์แต่ไม่ได้ใช้การคุมกำเนิดที่วางใจได้ในประสิทธิภาพในระหว่างการรักษาและภายหลังการรักษาด้วยยา teriflunomide นานเท่าที่ระดับพลาสมาสูงเกินกว่า 0.02 มก./ลิตร ดู “การสืบพันธุ์, สตรีมีครรภ์และ สตรีในระยะให้นมบุตร”
ก่อนเริ่มการรักษาต้องตัดกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ออกไป ดู “การสืบพันธุ์, สตรีมีครรภ์และ สตรีในระยะให้นมบุตร”
สตรีที่ให้นมบุตร ดู “การสืบพันธุ์, สตรีมีครรภ์และ สตรีในระยะให้นมบุตร”
- ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรง (เช่น โรคเอดส์)
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไขกระดูกบกพร่อง หรือมีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกเกี่ยวกับโรคโลหิตจางเม็ดเลือดขาวลิวโคไซต์ต่ำ เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ หรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำ
- ผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้ออย่างรุนแรงจนกระทั่งปัญหาการติดเชื้อได้รับการแก้ไขแล้ว ดู “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา”
- ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องอย่างรุนแรงที่ได้รับการฟอกเลือด เพราะไม่มีข้อมูลด้านคลินิกที่เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้
- ผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนในเลือดต่ำอย่างรุนแรง เช่น กลุ่มอาการโรคไต (nephrotic syndrome)

คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังพิเศษในการใช้ยา

การติดตาม

ก่อนการรักษา

ควรมีการพิจารณาก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยา teriflunomide:

- ความดันโลหิต
- Alanine aminotransferase (ALT/ SGPT)

- จำนวนเม็ดเลือดทุกชนิด รวมถึงความแตกต่างของจำนวนเม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด

ระหว่างการรักษา

ควรติดตามในระหว่างการรักษาด้วยยา teriflunomide:

- ความดันโลหิต
- Alanine aminotransferase (ALT/ SGPT)
- ควรตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดทุกชนิด ขึ้นอยู่กับอาการและอาการแสดง (เช่น การติดเชื้อ) ในระหว่างการรักษา

กระบวนการเร่งการกำจัดยา

teriflunomide ถูกกำจัดออกจากพลาสมาอย่างช้าๆ หากต้องการสามารถนำกระบวนการเร่งการกำจัดยามาใช้ได้ ถ้าปราศจากกระบวนการเร่งการกำจัดยา การกำจัดยาจนกระทั่งความเข้มข้นของยาในพลาสมาต่ำกว่า 0.02 มก./ลิตร ต้องใช้เวลาโดยเฉลี่ย 8 เดือน ถึงแม้ว่าจะมีความแตกต่างในการกำจัดยาของแต่ละบุคคล การกำจัดยาจึงอาจใช้เวลานานถึง 2 ปี สามารถใช้กระบวนการเร่งการกำจัดยาเมื่อใดก็ได้ภายหลังจากการหยุดยา ดู “การสืบพันธุ์, สตรีมีครรภ์และ สตรีในระยะให้นมบุตร” และ “คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์”

ผลต่อดัชนี

พบการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ตับในผู้ป่วยที่ได้รับยา teriflunomide ดู “อาการไม่พึงประสงค์” การเพิ่มขึ้นนี้ส่วนมากเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 6 เดือนแรกของการรักษา ควรประเมิน ระดับ transaminase และ bilirubin ในซีรัม ภายใน 6 เดือน ก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยา teriflunomide และทุกๆ 2 สัปดาห์ในช่วง 6 เดือนแรกของการรักษา และทุกๆ 8 สัปดาห์ หลังจากนั้น หรือมีข้อบ่งชี้จากอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่แสดงถึงความผิดปกติของตับ เช่น เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร หรือดีซ่าน และ/หรือ บัสสาวะสีเข้ม ควรพิจารณาติดตามอาการดังกล่าวเมื่อมีการให้ยาออกบาจิโอ ร่วมกับยารักษาโรคอื่นที่อาจเป็นพิษต่อตับ สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ ALT (SGPT) สูงขึ้น 2-3 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติ จะต้องติดตามทุกสัปดาห์ หากสงสัยว่ามีความผิดปกติของตับซึ่งมีสาเหตุมาจากยาออกบาจิโอ ให้หยุดยา teriflunomide แล้วเริ่มกระบวนการเร่งการกำจัดยาและตรวจสอบการตรวจการทำงานของตับทุกสัปดาห์จนกว่าจะมีค่าเป็นปกติ ให้พิจารณาหยุดการรักษาด้วยยา teriflunomide ถ้าได้รับการยืนยันว่าระดับ transaminase ในซีรัมสูงขึ้น (มากกว่า 3 เท่าของระดับสูงสุดของค่าปกติ (ULN)) ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอยู่ก่อนอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของการมีระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยา teriflunomide และควรติดตามอาการของผู้ป่วยโรคตับอย่างใกล้ชิด ควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก

หากความผิดปกติของตับไม่ได้มีสาเหตุมาจาก teriflunomide แต่เนื่องจากสาเหตุอื่นที่เป็นไปได้ อาจพิจารณาเริ่มต้นการรักษาด้วย teriflunomide อีกครั้ง

เนื่องจากยา teriflunomide จับกับโปรตีนได้สูงและการจับกันนี้ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ albumin จึงคาดว่าผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนในเลือดต่ำจะมีความเข้มข้นของยา teriflunomide ในพลาสมาในรูปที่ไม่ได้จับกับโปรตีนเพิ่มขึ้น เช่น ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการโรคไต (nephrotic syndrome) ไม่แนะนำการใช้ยา teriflunomide ในผู้ป่วยที่มีภาวะโปรตีนในเลือดต่ำอย่างรุนแรง

ผลต่อความดันโลหิต

ระดับความดันโลหิตอาจเพิ่มขึ้นในระหว่างที่มีการรักษาด้วยยา teriflunomide ดู “อาการไม่พึงประสงค์” จะต้องวัดความดันโลหิตก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา teriflunomide และหลังจากนั้นเป็นระยะ ควรจัดการความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นอย่างเหมาะสมทั้งก่อนและระหว่างการรักษาด้วยยา teriflunomide

ผลจากการติดเชื้อ

ผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้ออย่างรุนแรง ควรชะลอการเริ่มรับการรักษาด้วยยา teriflunomide จนกว่าปัญหาการติดเชื้อจะได้รับการแก้ไข

ในการศึกษา teriflunomide ที่มีรูปแบบการศึกษาคือแบบควบคุมด้วยยาหลอก ไม่พบการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม จากการที่ยาออกบาจิโอมีฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน ถ้าผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงควรพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยาออกบาจิโอ และควรประเมินประโยชน์และความเสี่ยงก่อนที่จะเริ่มการให้ยาใหม่ เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตยาวนาน อาจพิจารณาเร่งกระบวนการกำจัดด้วยการใช้ยา cholestyramine หรือ charcoal

สอนผู้ป่วยที่ได้รับยาออกบาจิโอให้รายงานอาการของการติดเชื้อต่อแพทย์ ผู้ป่วยที่กำลังมีการติดเชื้ออย่างเฉียบพลันหรือเรื้อรัง ไม่ควรเริ่มรับการรักษาจนกว่าปัญหาการติดเชื้อจะได้รับการแก้ไขแล้ว ไม่แนะนำให้ใช้ยาออกบาจิโอ ในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรง โรคไขกระดูกหรือการติดเชื้อขั้นรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมได้

ยังไม่ทราบถึงความปลอดภัยของการให้ยาออกบาจิโอแก่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อวัณโรคแฝง เนื่องจากในการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมา การตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อวัณโรคยังไม่มีการดำเนินการอย่างเป็นระบบ ผู้ป่วยที่มีผลทดสอบโรควัณโรคเป็นบวกในการตรวจคัดกรองผู้ป่วย ให้รักษาวัณโรคด้วยวิธีปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานทางการแพทย์ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยยาออกบาจิโอ

ผลต่อระบบการหายใจ

พบรายงานการเกิดโรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (interstitial lung disease,ILD) รวมถึงภาวะปอดอักเสบเฉียบพลันชนิด acute interstitial pneumonitis จากการให้ยาออกบาจิโอหลังจำหน่ายออกสู่ตลาด

มีรายงานการเกิดโรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (ILD) และอาการแย่งจากโรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบที่เป็นอยู่ก่อน จากการให้ยา leflunomide ซึ่งเป็นสารตั้งต้น โรค ILD อาจเกิดขึ้นได้อย่างเฉียบพลันในทุกช่วงเวลาระหว่างการรักษาด้วยยา teriflunomide โดยมีอาการแสดงออกทางคลินิกที่หลากหลาย ซึ่งโรค ILD อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต อาการทางปอดที่เกิดขึ้นใหม่หรืออาการทางเดินหายใจที่แย่ง เช่น อาการไอ และอาการหายใจลำบาก ไม่ว่าจะไม่มีหรือไม่มีใช้ร่วมด้วย อาจเป็นเหตุผลที่ทำให้ต้องหยุดการรักษาและทำการตรวจวินิจฉัยต่อไปตามความเหมาะสม หากจำเป็นต้องหยุดการใช้ยาให้พิจารณาการเริ่มกระบวนการเร่งการกำจัดยา

ผลทางโลหิตวิทยา

จากการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมด้วยยาหลอก โดยใช้ยาออกบาจิโอขนาด 7 มก. และ 14 มก. พบการลดลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวเฉลี่ยประมาณ 15% (ส่วนใหญ่เป็นเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลและเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์) และการลดลงของเกล็ดเลือดเฉลี่ยประมาณ 10% เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา

การลดลงของค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดเลือดขาวเกิดขึ้นในช่วง 6 สัปดาห์แรกและจำนวนเม็ดเลือดขาวยังคงอยู่ในระดับต่ำ ในระหว่างการรักษา โดยในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมด้วยยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาออบาจิโอ ขนาด 7 มก. และ 14 มก. มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล $<1.5 \times 10^9 / L$ เท่ากับ 12% และ 16% ตามลำดับเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งพบ 7% พบผู้ป่วยที่ได้รับยาออบาจิโอขนาด 7 มก. และ 14 มก. มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด ลิมโฟไซต์ $<0.8 \times 10^9 / L$ เท่ากับ 10% และ 12% ตามลำดับเมื่อเทียบกับ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกซึ่งพบ 6% ควรตรวจนับ จำนวนเม็ดเลือดทุกชนิดเพื่อหาจำนวนเม็ดเริ่มต้นก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยยาออบาจิโอ และควรทำการประเมินระหว่าง ให้การรักษาด้วยยาออบาจิโอ หากมีการบ่งชี้โดยอาการและอาการแสดงทางคลินิกของการติดเชื้อให้ทำการตรวจสอบ เพิ่มเติม

ผลต่อผิวหนัง

ในการศึกษาทางคลินิกไม่พบปฏิกิริยาทางผิวหนังที่รุนแรงจากการใช้ยา teriflunomide มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการ Stevens-Johnson และโรคที่มีการอักเสบของผิวหนังอย่างรุนแรงที่ทำให้มีการลอกของผิวหนัง (toxic epidermal necrolysis) ในผู้ป่วยน้อยรายที่ได้รับยา leflunomide ซึ่งเป็นสารตั้งต้น

มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการ Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ในผู้ป่วยน้อยรายที่ได้รับ การรักษาด้วย leflunomide ซึ่งเป็นสารตั้งต้น

ควรหยุดการใช้ยา teriflunomide ในกรณีที่พบปากอักเสบเป็นแผล (ulcerative stomatitis) ถ้าพบปฏิกิริยาทางผิวหนัง และ/หรือเยื่อเมือกซึ่งสงสัยว่าจะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาทางผิวหนังที่รุนแรง (กลุ่มอาการ Stevens-Johnson หรือ กลุ่มอาการ toxic epidermal necrolysis-Lyell) จะต้องหยุดการใช้ยา teriflunomide และการรักษาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง และต้อง เริ่มกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกายทันที ในกรณีเช่นนี้ผู้ป่วยไม่ควรใช้ยา teriflunomide อีกต่อไป ดู “ข้อห้ามใช้”

ภาวะปฏิกิริยาแพ้

มีรายงานการเกิดภาวะปฏิกิริยาแพ้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาออบาจิโอ ดู “อาการไม่พึงประสงค์” ผู้ป่วยส่วนมากอาการดีขึ้นภายหลังจากหยุดยาออบาจิโอ อย่างไรก็ตามผลลัพธ์สุดท้ายแตกต่างกันได้บ้าง เช่น ผู้ป่วยบางรายหายจากภาวะปฏิกิริยาแพ้ แต่ผู้ป่วยบางรายยังคงมีอาการอยู่ต่อไป หากผู้ป่วยที่ได้รับยาออบาจิโอยืนยันการเกิดภาวะปฏิกิริยาแพ้ ให้พิจารณาหยุดการรักษาด้วยยาออบาจิโอ และเร่งทำการกำจัดยาออก

การฉีดวัคซีน

มีการศึกษาทางคลินิก 2 การศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการฉีดวัคซีนเชื้อตาย (การฉีด วัคซีนครั้งแรก) หรือการกระตุ้นซ้ำด้วยวัคซีน (reexposure) ในระหว่างการรักษาด้วยยาออบาจิโอ

การใช้วัคซีนเชื้อเป็นอาจเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ดังนั้นควรหลีกเลี่ยง

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน หรือการรักษาเพื่อปรับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน

ไม่แนะนำให้ใช้ยา teriflunomide ร่วมกับยา leflunomide เนื่องจากยา leflunomide เป็นสารตั้งต้นของยา teriflunomide ยังไม่มีการประเมินการใช้ยาออบาจิโอร่วมกับยาด้านมะเร็ง หรือร่วมกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันสำหรับรักษาโรค ปลูกถ่ายประสาทส่วนกลางอักเสบ การศึกษาความปลอดภัยในการใช้ยา teriflunomide ร่วมกับยา interferon beta หรือ

ยา glatiramer acetate เป็นระยะเวลา 1 ปี ไม่พบข้อกังวลที่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยใดๆ โดยเฉพาะ แต่พบว่ามีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์สูงขึ้น เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยา teriflunomide แต่เพียงอย่างเดียว ไม่มีการยอมรับถึงความปลอดภัยในระยะยาวในการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกันสำหรับการรักษาโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบ

การเปลี่ยนเป็นหรือเปลี่ยนจากยาออบาจิโอ

จากข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ยาพร้อมกันของ teriflunomide กับยา interferon beta หรือยา glatiramer acetate ไม่จำเป็นต้องมีระยะเวลารอคอย เมื่อเริ่มต้นให้ยา teriflunomide หลังจากยา interferon beta หรือหลังจากยา glatiramer acetate หรือเมื่อเริ่มต้นให้ยา interferon beta หรือยา glatiramer acetate ภายหลังจากการให้ยา teriflunomide

เนื่องจากมียา natalizumab ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน เมื่อหยุดยา natalizumab สามารถเกิดผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันได้อีก 2-3 เดือน หากจะเริ่มให้ยาออบาจิโอทันที จึงต้องระวังเมื่อจะให้ผู้ป่วยเปลี่ยนจากยา natalizumab เป็นยาออบาจิโอ

ทั้งนี้จากค่าครึ่งชีวิตของยา fingolimod ที่จะต้องใช้เวลา 6 สัปดาห์ภายหลังจากการหยุดยา ในการกำจัดยาออกจากระบบไหลเวียนโลหิต และใช้ระยะเวลา 1-2 เดือน ในการให้ระดับเม็ดเลือดขาว lymphocyte กลับคืนสู่ค่าปกติ การเริ่มต้นยาออบาจิโอ หลังการหยุดยา fingolimod แต่ภายในช่วงเวลาเหล่านี้จะให้ผลแบบการรักษาพร้อมกันที่อาจให้ผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันแบบเสริมฤทธิ์กันจึงมีข้อบ่งชี้ให้ระวังในกรณีนี้

ในผู้ป่วยโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบค่าครึ่งชีวิตมัธยฐานของยา คือ 19 วัน หลังจากให้ยาขนาด 14 มก.ซ้ำๆ ถ้ามีการตัดสินใจว่าจะหยุดการรักษาด้วยยาออบาจิโอในระหว่างระยะพักของ 5 ครั้งชีวิต (ประมาณ 3 เดือนครึ่ง แม้ว่าผู้ป่วยบางรายอาจนานกว่านั้น) การเริ่มต้นการรักษาด้วยยาอื่นจะแสดงผลร่วมกันกับยาออบาจิโอ เพราะฉะนั้นจึงมีการบ่งชี้และเตือนว่าอาจทำให้เกิดผลกระทบที่เพิ่มขึ้นต่อระบบภูมิคุ้มกัน

แลคโตส

เนื่องจากยาเม็ดออบาจิโอประกอบด้วยแลคโตส ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางพันธุกรรมเกี่ยวกับการไม่ทนต่อกาแลคโตส ชาดเอนไซม์ Lapp lactase หรือ การดูดซึมกลูโคส-กาแลคโตสบกพร่อง (ซึ่งพบได้ยาก) ไม่ควรใช้ยานี้

อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่น ๆ ต่อยา teriflunomide

ตัวเหนี่ยวนำที่แรงของ cytochrome P450 (CYP) และตัวเหนี่ยวนำการขนส่ง: การให้ยา teriflunomide (ขนาดยาเดี่ยว 70 มก.) ร่วมกับ rifampicin (ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำ CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) ที่ให้อย่างซ้ำในขนาด 600 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 22 วัน เช่นเดียวกับกับการให้ร่วมกับตัวเหนี่ยวนำตัวขนส่ง P-glycoprotein [P-gp] และโปรตีนที่ต้านมะเร็งเต้านม [BCRP] จะทำให้ระดับยา teriflunomide ลดลงประมาณ 40% จึงควรระมัดระวังการใช้ยา rifampicin และยาอื่นที่ทราบว่าเป็นตัวเหนี่ยวนำที่แรงของ CYP และเป็นตัวเหนี่ยวนำการขนส่ง เช่น carbamazepine, phenobarbital, phenytoin และ St. John's Wort ในระหว่างการรักษาด้วยยา teriflunomide

ยา cholestyramine หรือ ยา activated charcoal

มีการแนะนำว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา terflunomide จะต้องไม่ใช้ยา cholestyramine หรือ ยา activated charcoal เพราะทำให้ความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดลดลงรวดเร็ว และมีนัยสำคัญ เว้นแต่ว่าปรารถนาจะเร่งการขับออก คาดว่ามีกลไกในการลดระดับยา terflunomide โดยการไปขัดขวางการดูดกลับในวงจรตับ-ลำไส้ (enterohepatic) และ/ หรือโดยกระบวนการ dialysis ภายในลำไส้

อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ terflunomide ต่อยาอื่นๆ

ผลของยา terflunomide ต่อยา CYP2C8: repaglinide

มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย C_{max} และ AUC ของยา repaglinide (1.7 และ 2.4 เท่าตามลำดับ) หลังจากให้ยา terflunomide ในขนาดต่ำๆ แสดงว่า terflunomide เป็นตัวยับยั้ง CYP2C8 เมื่อทำการทดสอบภายในร่างกาย terflunomide ดังนั้น ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP2C8 เช่น repaglinide, paclitaxel, pioglitazone หรือ rosiglitazone ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในระหว่างการรักษาโดยการให้ยาร่วมกัน

ผลของยา terflunomide ต่อยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน: 0.03 มก. ethinylestradiol และ 0.15 มก. levonorgestrel

มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย C_{max} และ AUC_{0-24} ของยา ethinylestradiol (1.58 และ 1.54 เท่าตามลำดับ) และยา levonorgestrel (1.33 และ 1.41 เท่าตามลำดับ) หลังจากให้ยา terflunomide ในขนาดต่ำๆ ถึงแม้ว่าจะไม่คาดว่าอันตรกิริยานี้จะส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานก็ควรพิจารณาถึงชนิดหรือขนาดของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่ใช้ร่วมกับยา terflunomide

ผลของยา terflunomide ต่อยา CYP1A2 substrate: คาเฟอีน

การให้ยา terflunomide ในขนาดต่ำๆ จะลดค่าเฉลี่ย C_{max} และ AUC ของคาเฟอีน (CYP1A2 substrate) 18% และ 55% ตามลำดับ แสดงว่า terflunomide อาจเป็นตัวเหนี่ยวนำ CYP1A2 ที่มีฤทธิ์อ่อน ดังนั้นควรใช้ยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP1A2 (เช่น duloxetine, alosetron, theophylline และ tizanidine) ด้วยความระมัดระวังในระหว่างการรักษาที่มีการให้ยาร่วมกัน เนื่องจากยา terflunomide อาจทำให้ประสิทธิภาพของยาเหล่านี้ลดลง

ผลของยา terflunomide ต่อยา warfarin

การให้ยา terflunomide ในขนาดต่ำๆ ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ S-warfarin แสดงว่ายา terflunomide ไม่เป็นตัวยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ CYP2C9 อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาร่วมกับยา warfarin กับ การให้ยา warfarin เพียงอย่างเดียวพบว่าค่าสูงสุดของ INR ลดลง 25% ดังนั้น แนะนำให้ตรวจวัดค่า INR และติดตามอย่างใกล้ชิด เมื่อให้ยา warfarin ร่วมกับการรักษา เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ warfarin เดี่ยวๆ

ผลของยา terflunomide ต่อยา organic anion transporter3 (OAT3) substrates:

มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย C_{max} และ AUC ของยา cefaclor (1.43 และ 1.54 เท่าตามลำดับ) หลังจากให้ยา terflunomide ในขนาดต่ำๆ แสดงว่ายา terflunomide เป็นตัวยับยั้ง OAT3 เมื่อทดสอบภายในร่างกาย ดังนั้นควรระมัดระวังเมื่อให้ยา terflunomide ร่วมกับ substrates ของ OAT3 เช่น cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate, zidovudine

ผลของยา teriflunomide ต่อบ CRP และ/หรือ organic anion transporting polypeptide B1 และ B3 (OATP1B1/B3) substrates:

มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย C_{max} และ AUC ของยา rosuvastatin (2.65 และ 2.51 เท่าตามลำดับ) หลังจากให้ยา teriflunomide ในขนาดต่างๆ อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของปริมาณยา rosuvastatin ในพลาสมาไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase และนำไปให้ลดขนาดยา rosuvastatin ลง 50% เมื่อใช้ร่วมกับยา teriflunomide สำหรับ substrates อื่นๆของ BCRP (เช่น methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) และกลุ่มของ OATP โดยเฉพาะอย่างยิ่ง HMG-CoA reductase inhibitors (เช่น simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) การให้ยาาร่วมกันกับ teriflunomide ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเพื่อดูอาการและอาการแสดงที่บ่งบอกว่ามีปริมาณยาในร่างกายมากเกินไป และควรพิจารณาขนาดยาเหล่านี้

การสืบพันธุ์, สตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การใช้ในเพศชาย

มีความเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ที่ถ่ายทอดมาจากเพศชายที่ใช้ยา teriflunomide ดู “ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก”

สตรีมีครรภ์

มีข้อมูลการใช้ยา teriflunomide ในสตรีมีครรภ์ที่จำกัด การศึกษาในสัตว์พบความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์ ดู “ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก”

ยา teriflunomide อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของทารกในครรภ์หรือทารกวิรูป เมื่อมีการให้ยาในสตรีมีครรภ์ จึงห้ามใช้ยา teriflunomide ในสตรีมีครรภ์ ดู “ข้อห้ามใช้”

สตรีที่มีความเป็นไปได้อาจตั้งครรภ์จะต้องใช้การคุมกำเนิดที่วางใจได้ในประสิทธิภาพในระหว่างการรักษาและหลังการรักษาเป็นระยะเวลายาวนานเท่าที่ระดับความเข้มข้นของยา teriflunomide ในเลือดจะสูงกว่า 0.02 มก./ลิตร ซึ่งในช่วงเวลานี้ก็ควรปรึกษาแผนกรายหรือเปลี่ยนการคุมกำเนิดกับแพทย์ที่ทำการรักษา

ผู้ป่วยต้องได้รับคำชี้แจงว่าต้องแจ้งให้แพทย์ทราบทันทีหากพบว่าประจำเดือนมาล่าช้าหรือมีเหตุผลอื่นใดที่สงสัยว่าอาจตั้งครรภ์ได้ เพื่อทำการทดสอบการตั้งครรภ์ และหากผลการทดสอบเป็นบวก แพทย์และผู้ป่วยต้องร่วมกันพิจารณาถึงความเสี่ยงของการตั้งครรภ์ มีความเป็นไปได้ว่าหากลดระดับของ teriflunomide ในเลือดได้อย่างรวดเร็วในวันแรกที่ทราบว่าประจำเดือนมาล่าช้า โดยใช้วิธีการกำจัดยาออกจากร่างกายตามวิธีข้างล่าง อาจช่วยลดความเสี่ยงจากยาต่อตัวอ่อนได้ สำหรับสตรีที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยา teriflunomide ซึ่งปรารถนาที่จะมีบุตร ควรหยุดยาและแนะนำให้เร่งกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย เพื่อให้ระดับความเข้มข้นของยาลดลงต่ำกว่า 0.02 มก./ลิตร อย่างรวดเร็ว (ดูด้านล่าง):

หากไม่มีการใช้กระบวนการเร่งการกำจัดยาออกจากร่างกาย ก็สามารถคาดการณ์ได้ว่าจะมีระดับยา teriflunomide ในพลาสมาสูงกว่า 0.02 มก./ลิตร เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 8 เดือน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายอาจมีระดับยาสูงถึง 2 ปี จึงมีความเข้มข้นในพลาสมาต่ำกว่า 0.02 มก./ลิตร ดังนั้นจึงควรวัดระดับความเข้มข้นของยา teriflunomide ในพลาสมา ก่อนที่จะเริ่มความพยายามในการตั้งครรภ์ หากพบว่าความเข้มข้นของยา teriflunomide พลาสมาต่ำกว่า 0.02 มก./ลิตร จะต้องพิจารณาซ้ำอีกครั้งหนึ่งหลังจากระยะเวลาผ่านไปอย่างน้อย 14 วัน หากค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาต่ำกว่า 0.02 มก./ลิตร อีก คาดว่าจะมีความเสี่ยงต่ำต่อตัวอ่อนในครรภ์ (ตามข้อมูลที่มีอยู่จากการศึกษาในสัตว์)

กระบวนการเร่งการกำจัดยา

ภายหลังจากการหยุดการรักษาด้วยยา teriflunomide:

- ให้ยา cholestyramine 8 กรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 11 วัน หรือ สามารถให้ยา cholestyramine 4 กรัม วันละ 3 ครั้ง หากไม่สามารถทนต่อยา cholestyramine 8 กรัม วันละ 3 ครั้งได้
- อีกทางหนึ่ง ให้ผงยา activated charcoal 50 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 11 วัน

อย่างไรก็ตาม ต้องติดตามผลของกระบวนการเร่งการกำจัดยาด้วย โดยทำการตรวจสอบ 2 ครั้ง ที่มีระยะห่างกันอย่างน้อย 14 วัน และให้มีระยะเวลา 1 เดือนครึ่ง ภายหลังจากที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาเริ่มต่ำกว่า 0.02 มก./ลิตร เป็นครั้งแรก ก่อนที่จะให้มีการปฏิบัติงานได้

ทั้งยา cholestyramine และ ผงยา activated charcoal อาจมีผลต่อการดูดซึมของยาพวก oestrogens และ ยาพวก progestogens ดังนั้นอาจไม่สามารถรับประกันความน่าเชื่อถือของการคุมกำเนิดด้วยยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานในระหว่างที่ใช้กระบวนการเร่งการกำจัดด้วยยา cholestyramine และ ผงยา activated charcoal จึงแนะนำให้ใช้วิธีการคุมกำเนิดทางเลือกอื่น

การให้นม

การศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นว่ายา teriflunomide ขับออกทางน้ำนมได้ ดังนั้นสตรีที่กำลังให้นมบุตรจะต้องไม่รับประทานยา teriflunomide

การเจริญพันธุ์

ผลการศึกษาในสัตว์ไม่แสดงผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ ดู “ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก” แม้ว่าจะขาดข้อมูลในมนุษย์ก็คาดว่าจะไม่ส่งผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์ของเพศชาย และเพศหญิง

ผลต่อความสามารถในการขับขี้ และทำงานกับเครื่องจักร

ยาออบาจิโอไม่มีหรือมีอิทธิพลเล็กน้อยต่อความสามารถในการขับขี้ยานพาหนะและการใช้เครื่องจักรกล ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียง เช่น มึนงง ซึ่งมีรายงานในยา leflunomide ที่เป็นสารตั้งต้น ความสามารถของผู้ป่วยในการมีสมาธิ และการตอบสนองอาจบกพร่องไป ในกรณีดังกล่าวผู้ป่วยควรงดการขับขี้ยานพาหนะและการใช้เครื่องจักรกล

อาการไม่พึงประสงค์

การจำแนกความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ตามหลักเกณฑ์ CIOMS มีดังต่อไปนี้:

พบบ่อยมาก ($\geq 10\%$); พบบ่อย (≥ 1 และ $< 10\%$); พบได้ไม่บ่อย (≥ 0.1 และ $< 1\%$); พบน้อย (≥ 0.01 และ $< 0.1\%$); พบน้อยมาก ($< 0.01\%$); ไม่ทราบ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

ความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ของยาออบาจิโอที่พบส่วนใหญ่ (อุบัติการณ์ $\geq 10\%$ และ $\geq 2\%$ สูงกว่ายาหลอก) ในการศึกษาแบบควบคุม ได้แก่ ปวดศีรษะ ท้องเสีย คลื่นไส้ ผอมว่อง ค่าของ ALT เพิ่มขึ้น

ประสบการณ์จากการศึกษาทางคลินิก

กลุ่มประชากรที่นำมาวิเคราะห์ความปลอดภัยจากการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบ (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) ประกอบด้วย ผู้ป่วยทั้งหมด 2,047 ราย ที่ได้รับยา teriflunomide (ขนาดยา 7 มก. และ 14 มก. วันละครั้ง) และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 997 ราย พบอาการไม่พึงประสงค์ $\geq 1\%$ ในผู้ป่วยจากการศึกษาแบบควบคุม เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยพบรายงานในกลุ่มที่ได้รับยา teriflunomide 7 มก. หรือ 14 มก. สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก $\geq 1\%$

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานตามกลุ่มของระบบอวัยวะ n(%)	ยาหลอก (Placebo) (N=997)	Teriflunomide	
		7 มก. (N=1045)	14 มก. (N=1002)
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต			
ไข้หวัดใหญ่	70 (7.0%)	71 (6.8%)	88 (8.8%)
ไซนัสอักเสบ	42 (4.2%)	50 (4.8%)	53 (5.3%)
การติดเชื้อไวรัสในทางเดินอาหาร	11 (1.1%)	18 (1.7%)	24 (2.4%)
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง			
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ	19 (1.9%)	44 (4.2%)	59 (5.9%)
ความผิดปกติของระบบประสาท			
ปวดศีรษะ	150 (15.0%)	186 (17.8%)	157 (15.7%)
ความรู้สึกลมผัดผื่น (paraesthesia)	67 (6.7%)	79 (7.6%)	88 (8.8%)
ความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจ			
ใจสั่น (Palpitations)	10 (1.0%)	21 (2.0%)	12 (1.2%)
ความผิดปกติของหลอดเลือด			
ความดันโลหิตสูง	18 (1.8%)	32 (3.1%)	43 (4.3%)
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร			
ท้องเสีย	75 (7.5%)	137 (13.1%)	136 (13.6%)
คลื่นไส้	72 (7.2%)	84 (8.0%)	107 (10.7%)
ปวดท้องส่วนบน	36 (3.6%)	51 (4.9%)	50 (5.0%)
ปวดฟัน	18 (1.8%)	31 (3.0%)	29 (2.9%)
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			
ผม่วาง	50 (5.0%)	102 (9.8%)	135 (13.5%)
ผื่น	32 (3.2%)	43 (4.1%)	45 (4.5%)

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน			
ปวดข้อ (Arthralgia)	52 (5.2%)	80 (7.7%)	58 (5.8%)
ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก	21 (2.1%)	35 (3.3%)	33 (3.3%)
ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia)	15 (1.5%)	30 (2.9%)	24 (2.4%)
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม			
มีเลือดประจำเดือนมากผิดปกติ (menorrhagia)	4 (0.4%)	8 (0.8%)	16 (1.6%)
ความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
ค่าของ alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น	89 (8.9%)	136 (13.0%)	150 (15.0%)
ค่าของ aspartate aminotransferase (AST) เพิ่มขึ้น	17 (1.7%)	29 (2.8%)	34 (3.4%)
ค่าของ gamma glutamyltransferase (GGT) เพิ่มขึ้น	9 (0.9%)	24 (2.3%)	24 (2.4%)
น้ำหนักตัวลดลง	8 (0.8%)	19 (1.8%)	24 (2.4%)
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลลดลง	11 (1.1%)	23 (2.2%)	22 (2.2%)
ค่าของ creatine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น	7 (0.7%)	21 (2.0%)	16 (1.6%)
จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง	4 (0.4%)	21 (2.0%)	13 (1.3%)

ภาวะปลายประสาทเสื่อม

ในการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอก มีรายงานพบการเกิดภาวะปลายประสาทเสื่อมรวมถึงปลายประสาทเสื่อมหลายเส้นและเส้นเดียว (เช่น โรคกดทับเส้นประสาทบริเวณข้อมือ) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา teriflunomide ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษาคำคัญที่มีรูปแบบการศึกษาเป็นแบบควบคุมด้วยยาหลอก พบอุบัติการณ์ของภาวะปลายประสาทเสื่อมซึ่งยืนยันด้วยการศึกษาการนำสัญญาณประสาท (nerve conduction) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา teriflunomide 7 มก. และ 14 มก. เท่ากับ 1.4% (ผู้ป่วย 13 ราย) และ 1.9% (ผู้ป่วย 16 ราย) ตามลำดับเปรียบเทียบกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 0.4% (ผู้ป่วย 4 ราย) มีผู้ป่วย 8 ราย ที่หยุดการรักษาด้วยเหตุภาวะปลายประสาทเสื่อมที่ได้รับการยืนยันแล้ว (3 รายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา teriflunomide 7 มก. และ 5 รายเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา teriflunomide 14 มก.) พบรายงาน 4 รายของผู้ป่วยเหล่านี้ที่กลับคืนสู่ปกติหลังหยุดการรักษา ไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่เกิดภาวะปลายประสาทเสื่อมที่หายเป็นปกติเมื่อได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องด้วยยา teriflunomide

ก้อนเนื้อที่ไม่อันตราย, ก้อนเนื้อร้าย และก้อนเนื้อที่ยังไม่ชี้เฉพาะ (รวมถึง ซีสต์ และติ่งเนื้อ)

ในประสบการณ์การทดลองทางคลินิก ไม่ปรากฏความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดเนื้อร้ายจากการใช้ยา teriflunomide มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดเนื้อร้าย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ความผิดปกติของ lymphoproliferative จากการใช้สารอื่น บางชนิดซึ่งส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน (class effect)

ประสบการณ์การใช้ยาหลังจำหน่ายออกสู่ตลาด

พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้จากประสบการณ์การใช้ยาออบาจิโอหลังจำหน่ายออกสู่ตลาด:

- ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน
 - ปฏิกริยาภูมิไวเกิน (ทั้งชนิดเฉียบพลัน (immediate) หรือชนิดที่เกิดล่าช้า (delayed)) ซึ่งบางปฏิกริยามีอาการรุนแรง เช่น ปฏิกริยาภูมิแพ้รุนแรงชนิด anaphylaxis และการบวมของหลอดเลือด (angioedema)
- ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง
 - ปฏิกริยาทางผิวหนังอย่างรุนแรงรวมถึงผื่นแพ้ยาชนิด toxic epidermal necrolysis และกลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome
- ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และผนังคั่นปอด (mediastinum)
 - โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (ILD)
- ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร
 - เยื่อช่องปากอักเสบ (เช่น แผลร้อนในหรือปากเปื่อย)
 - ตับอ่อนอักเสบ

เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์เหล่านี้ได้รับการรายงานโดยสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่มีขนาดไม่แน่นอน จึงไม่สามารถประเมินความถี่ที่เกิดขึ้นได้อย่างแม่นยำ

การได้รับยาเกินขนาด

อาการแสดง

ยังไม่มีประสบการณ์เกี่ยวกับอาการที่เกิดจากการได้รับยาเกินขนาดหรือ ภาวะเป็นพิษจากการใช้ยา teriflunomide ในมนุษย์ ผู้ที่มีสุขภาพดีทนต่อยา teriflunomide 70 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 14 วันได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีความสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยของยา teriflunomide ในผู้ป่วยโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบ

การจัดการ

แนะนำให้ใช้ยา cholestyramine หรือ ยา activated charcoal เพื่อเร่งการกำจัดออก ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาดหรือมีความเป็นพิษ กระบวนการกำจัดออกที่แนะนำ คือ ใช้ยา cholestyramine 8 กรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 11 วัน หากไม่สามารถทนต่อยา สามารถใช้ยา cholestyramine 4 กรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 11 วันได้ อีกทางหนึ่ง เมื่อไม่สามารถใช้ยา cholestyramine ได้ อาจใช้ยา activated charcoal 50 กรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 11 วัน ในกรณีที่เห็นเหตุผลในแง่การทนต่อยา การใช้ยา cholestyramine หรือยา activated charcoal ไม่จำเป็นต้องให้อย่างต่อเนื่องในวันที่ติดต่อกันก็ได้ ดู “คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์”

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: selective immunosuppressants, ATC code: L04AA31

กลไกการออกฤทธิ์

ยา teriflunomide เป็นสารที่มีฤทธิ์ปรับภูมิคุ้มกันร่วมกับฤทธิ์ต้านการอักเสบที่ออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydroorotate dehydrogenase (DHO-DH) ในไมโทคอนเดรียแบบไม่ถาวร เอนไซม์นี้จำเป็นต่อการสังเคราะห์ pyrimidine ขึ้นใหม่ ดังนั้นยา teriflunomide จึงมีผลยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ เพราะเซลล์เหล่านี้ต้องการ pyrimidine ที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่ในการเพิ่มจำนวน กลไกในการรักษาโรคปลอกหุ้มประสาท

ส่วนกลางอักเสบของยา teriflunomide ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจทำให้เกิดการลดจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้นในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) โดยมีแนวโน้มว่ายา teriflunomide ลดจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่ถูกกระตุ้นในเซลล์ประสาทส่วนปลายที่จะเคลื่อนย้ายไปสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ระบบภูมิคุ้มกัน

ผลต่อจำนวนเซลล์ของภูมิคุ้มกันในเลือด: ในการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอก ยา teriflunomide 14 มก. วันละครั้ง ทำให้ค่ากลางของจำนวนลิมโฟไซต์ลดลงเล็กน้อย ถึงน้อยกว่า 0.3×10^9 / ลิตร ซึ่งเกิดขึ้นในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา และระดับนี้ยังคงอยู่จนกระทั่งยุติการรักษา

ความเป็นไปได้ของการเกิด QT interval ยาวนานขึ้น

การศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอกที่ทำในผู้ป่วยสุขภาพดีเพื่อดูผลของยา teriflunomide ต่อ QT อย่างละเอียดถี่ถ้วนพบว่า ยา teriflunomide ที่ความเข้มข้นในเลือดเฉลี่ย ในระดับคงที่ ไม่แสดงความเป็นไปได้ใดๆ ในการทำให้ QTcF interval ยาวนานขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก: ระยะเวลาที่กว้างที่สุดเทียบกับยาหลอกต่างกันเฉลี่ย 3.45 มิลลิวินาที ซึ่งขอบเขตสูงสุดที่ระดับความเชื่อมั่น 90% เป็น 6.45 มิลลิวินาที

ผลต่อการทำงานของท่อไต

ในการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา teriflunomide มีค่าเฉลี่ยของกรดยูริกลดลงในช่วง 20-30% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาหลอก ค่าเฉลี่ยของฟอสฟอรัสในเซรัมลดลงประมาณ 10-15% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา teriflunomide เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยาหลอก ผลเหล่านี้ได้รับการพิจารณาว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการขับออกทางท่อไต และไม่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหน่วยกรองของเสียที่ไต

ความมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิภาพของยาออบาจิโอ 2 การศึกษา (การศึกษา TEMSO และ TOWER) ในรูปแบบการควบคุมด้วยยาหลอก เพื่อประเมินการให้ยา teriflunomide ในขนาด 7 มก. และ 14 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบที่กลับเป็นซ้ำ (RMS)

ในการศึกษา TEMSO ผู้ป่วยโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบที่กลับเป็นซ้ำ (RMS) ทั้งหมดจำนวน 1088 ราย ได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยยา teriflunomide 7 มก. (จำนวน 366 ราย) หรือ ได้รับยา teriflunomide 14 มก. (จำนวน 359 ราย) หรือให้ได้รับยาหลอก (จำนวน 363 ราย) นาน 108 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยอย่างแน่ชัดว่าเป็นโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบ (ใช้หลักเกณฑ์ Mc Donald (2001)) ที่มีอาการกลับเป็นซ้ำของอาการทางคลินิก ร่วม/ไม่ได้ร่วมกับมีการดำเนินของโรคแบบคุกคาม และเคยมีการกลับเป็นซ้ำของอาการอย่างน้อย 2 ครั้ง ภายใน 2 ปีก่อนเข้าร่วมในการศึกษา ตอนเริ่มการศึกษาผู้ป่วยได้รับการประเมินทางด้านระบบประสาทด้วยการใช้ Expanded Disability Status Scale (EDSS) และมีค่าประเมิน ≤ 5.5 คะแนน กลุ่มประชากรที่ศึกษามีค่าอายุเฉลี่ย 37.9 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบชนิดที่เป็นๆหายๆ (91.5%) แต่ผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีการดำเนินของโรคแบบคุกคาม

ทุติยภูมิ (4.7%) หรือมีการดำเนินของโรคแบบคุกคามกลับซ้ำ (3.9%) จำนวนการมีอาการกลับซ้ำภายใน 1 ปีก่อนรวมเข้าศึกษา มีค่าเฉลี่ย 1.4 ครั้ง ซึ่งผู้ป่วย 36.2% มี gadolinium-enhancing lesions ก่อนเริ่มการรักษา ค่ามัธยฐาน EDSS ก่อนเริ่มการรักษาของผู้ป่วยมีค่า 2.50 คะแนน มีผู้ป่วย 249 ราย (22.9%) มีคะแนน EDSS มากกว่า 3.5 ค่าเฉลี่ยระยะเวลาของโรคตั้งแต่เริ่มมีอาการ คือ 8.7 ปี คนใช้ส่วนใหญ่ (73%) ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease-modifying therapy) ในช่วง 2 ปี ก่อนเข้าร่วมการศึกษา แสดงผลการศึกษาในตารางที่ 1

ในการศึกษา TOWER ผู้ป่วยโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบที่กลับเป็นซ้ำ (RMS) ทั้งหมดจำนวน 1169 ราย ได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วยยา teriflunomide 7 มก. (จำนวน 408 ราย) หรือได้รับยา teriflunomide 14 มก. (จำนวน 372 ราย) หรือให้ได้รับยาหลอก (จำนวน 389 ราย) โดยมีช่วงระยะเวลาการรักษาที่หลากหลายแต่สิ้นสุดการรักษาที่ 48 สัปดาห์ ภายหลังจากที่ผู้ป่วยรายสุดท้ายได้รับการสุ่มการรักษา ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบ (ใช้หลักเกณฑ์ McDonald (2005)) ลักษณะทางคลินิกแสดงถึงการกลับเป็นซ้ำของโรค ร่วม/ไม่ได้ร่วมกับมีการดำเนินของโรคแบบคุกคาม และเคยมีการกลับเป็นซ้ำของอาการอย่างน้อย 1 ครั้ง ภายใน 1 ปี ก่อนเข้าร่วมในการศึกษา หรือเคยมีการกลับเป็นซ้ำของอาการอย่างน้อย 2 ครั้ง ภายใน 2 ปีก่อนเข้าร่วมในการศึกษา ตอนเริ่มการศึกษา ผู้ป่วยมีคะแนน Expanded Disability Status Scale (EDSS) ที่ ≤ 5.5 คะแนน กลุ่มประชากรที่ศึกษามีค่าอายุเฉลี่ย 37.9 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบชนิดเป็นๆ หายๆ (97.5%) แต่ผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีการดำเนินของโรคไปแบบคุกคามทุติยภูมิ (0.8%) หรือมีการดำเนินของโรคแบบคุกคาม-กลับซ้ำ (1.7%) จำนวนการมีอาการกลับซ้ำภายใน 1 ปี ก่อนรวมเข้าศึกษามีค่าเฉลี่ย 1.4 ครั้ง ซึ่งไม่มีข้อมูลผู้ป่วยที่มี gadolinium-enhancing lesions ก่อนเริ่มการรักษา ค่ากลางของคะแนน EDSS ก่อนเริ่มการรักษา คือ 2.50; ผู้ป่วย 298 ราย (25.5%) มีคะแนน EDSS มากกว่า 3.5 คะแนน ตอนก่อนเริ่มการรักษา ค่าเฉลี่ยระยะเวลาของโรคตั้งแต่เริ่มมีอาการ คือ 8.0 ปี คนใช้ส่วนใหญ่ (67.2%) ไม่ได้รับการปรับเปลี่ยนการรักษาโรคในช่วง 2 ปีก่อนเข้าร่วมการศึกษา แสดงผลการศึกษาในตารางที่ 1

ตารางที่ 1- ผลการศึกษาหลัก (สำหรับขนาดยาที่ได้รับการอนุมัติในกลุ่มประชากรที่ตั้งใจได้รับการรักษา)

	การศึกษา TEMSO		การศึกษา TOWER	
	ยา teriflunomide 14 มก.	ยาหลอก	ยา teriflunomide 14 มก.	ยาหลอก
จำนวนประชากร	358	368	370	388
ผลทางคลินิก				
อัตราการเกิดอาการของโรคซ้ำในแต่ละปี	0.37	0.54	0.32	0.50
-ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (CI _{95%})	-0.17 (-0.26,-0.08)***		-0.18 (-0.27,-0.09)****	
การไม่กลับเป็นซ้ำของอาการที่สัปดาห์ที่ 108	56.5%	45.6%	57.1%	46.8%
-Hazard ratio ของการกลับซ้ำ (CI _{95%})	0.72 (0.58, 0.89)**		0.63 (0.50, 0.79)****	
การทรงสภาพความพิการไม่ให้ทรุดลงในรอบ 3 เดือน	20.2%	27.3%	15.8%	19.7%
-Hazard ratio ของการทรงสภาพข้างต้นที่ 108 สัปดาห์ (CI _{95%})	0.70 (0.51, 0.97)*		0.68 (0.47, 1.00)*	
การทรงสภาพความพิการไม่ให้ทรุดลงในรอบ 6 เดือน	13.8%	18.7%	11.7%	11.9%
-Hazard ratio ของการทรงสภาพข้างต้นที่ 108 สัปดาห์ (CI _{95%})	0.75 (0.50,1.11)		0.84 (0.53, 1.33)	
จุดยุติของการประเมินด้วย MRI				

การเปลี่ยนแปลงของ BOD จากค่าเริ่มต้นที่สัปดาห์ที่ 108	0.72	2.21	ไม่ได้วัดค่า
-การเปลี่ยนแปลงสัมพัทธ์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก	67%***		
ค่าเฉลี่ยจำนวน Gd-enhancing lesions ที่สัปดาห์ที่ 108	0.38	1.18	
-การเปลี่ยนแปลงสัมพัทธ์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (CI _{95%})	-0.80(-1.20, -0.39)****		
จำนวนรอยโรค/ การตรวจ ที่มีลักษณะเฉพาะ	0.75	2.46	
-การเปลี่ยนแปลงสัมพัทธ์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (CI _{95%})	69% (50%, 77%)****		

****p < 0.0001 ***p < 0.001 ** p < 0.01 *p < 0.05 เปรียบเทียบกับยาหลอก

(1) BOD (burden of disease): เครื่องชี้วัดภาวะโรค ปริมาตรรวมเป็นมิลลิเมตรของรอยโรค (T2 และ T1 hypointense)

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาพบว่าเมื่อพิจารณาถึงอัตราส่วนประโยชน์ต่อความเสี่ยงการให้ teriflunomide 14 มก.ต่อวัน ได้ผลที่ดีกว่า teriflunomide 7 มก.ต่อวัน พบว่าการให้ขนาดยา teriflunomide 14 มก.ต่อวันได้ผลที่ดีกว่าขนาดยา teriflunomide 7 มก.ต่อวันในหลายจุดยุติของการประเมิน (ได้แก่ ผลของ MRI ที่แสดงให้เห็นว่ามีรอยโรคชนิด T1-Gd ต่อการสแกนเกิดขึ้นน้อยกว่า การเกิดการกลับเป็นซ้ำของอาการ การกลับเป็นซ้ำจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือต้องรับการรักษาโดยทันที หรือการเกิดความพิการ)

เมื่อพิจารณาทางด้านความปลอดภัยหรือความทนต่อยาในการให้ยา teriflunomide 14 มก. เปรียบเทียบกับ teriflunomide 7 มก. ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเพิ่มความเสี่ยงทางด้านความปลอดภัย พบเพียงความแตกต่างระหว่างขนาดยาทั้ง 2 นี้ในรูปแบบของความถี่ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมักเป็นความรุนแรงในระดับต่ำถึงระดับปานกลางอีกทั้งพบไม่บ่อยนักที่ขนาดยาทั้ง 2 นี้ นำไปสู่การหยุดการรักษา

ประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรง:

ในผู้ป่วยกลุ่มย่อย (127 ราย) ที่มีอาการรุนแรงของการศึกษา TEMSO พบว่า มีความสอดคล้องกันของผลการรักษาในแง่การกลับซ้ำและในแง่การทรงสภาพความพิการไม่ให้ทรุดลงในรอบ 3 เดือน เนื่องจากการออกแบบการศึกษาที่กำหนดนิยามของโรคที่รุนแรง คือ มีการกลับเป็นซ้ำ 2 ครั้ง หรือมากกว่าใน 1 ปี และมี Gd-enhancing lesion 1 ตำแหน่ง หรือ มากกว่า บนสมองจากการประเมินด้วย MRI สำหรับการศึกษ TOWER ที่ไม่มีข้อมูลของ MRI จึงไม่มีภาวะวิเคราะห์กลุ่มย่อยแบบนี้

ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยซึ่งมีการตอบสนองที่ล้มเหลวมาก่อนจากแนวทางปฏิบัติอย่างเต็มที่และพอเพียงจากการรักษา (โดยปกติให้การรักษานานอย่างน้อย 1 ปี) ด้วย beta-interferon ซึ่งมีการกลับเป็นซ้ำอย่างน้อย 1 ครั้ง ภายใน 1 ปี ขณะที่มีการรักษา และมี T2-hyperintense lesions ในสมองจากการประเมินด้วย MRI อย่างน้อย 9 ตำแหน่ง หรือ มี Gd-enhancing lesion อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง หรือผู้ป่วยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง หรืออัตราการกลับเป็นซ้ำที่เพิ่มขึ้นก่อน 1 ปี ซึ่งเทียบกับ 2 ปีก่อนหน้า

การศึกษา TOPIC เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบ double-blind ที่ควบคุมด้วยยาหลอกซึ่งทำการประเมินยา teriflunomide ขนาด 7 มก. และ 14 มก. ที่ให้วันละครั้ง เป็นเวลา 108 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางคลินิกของโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบครั้งแรก (อายุเฉลี่ย 32.1 ปี) ผลการรักษาหลักคือระยะเวลาที่จะเกิดอาการแสดงทาง

คลินิกครั้งที่สอง (การกลับเป็นซ้ำ) ผู้ป่วยทั้งหมด 618 คนถูกสุ่มให้ได้รับยา teriflunomide ขนาด 7 มก. (n = 205) หรือ 14 มก. (n = 216) หรือยาหลอก (n = 197) พบว่าความเสี่ยงที่จะเกิดอาการแสดงทางคลินิกครั้งที่สองที่เวลานานกว่า 2 ปีเป็น 35.9% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและ 24.0% ในกลุ่มที่ได้รับยา teriflunomide ขนาด 14 มก. (hazard ratio: 0.57, ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%: 0.38 ถึง 0.87, p = 0.0087) ผลจากการศึกษา TOPIC ได้ยืนยันถึงประสิทธิภาพของยา teriflunomide ในผู้ป่วย RRMS (รวมถึงผู้ป่วย RRMS ระยะเริ่มแรกที่มีอาการแสดงทางคลินิกของโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบครั้งแรกและมีการประเมินจำนวนครั้งและตำแหน่งของการแพร่กระจายของรอยโรคในสมองด้วย MRI)

เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา teriflunomide กับยา interferon beta-1a ที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (ขนาดยาที่แนะนำ 44 ไมโครกรัม สัปดาห์ละ 3 ครั้ง) ในการสุ่มผู้ป่วย 364 ราย ในการศึกษา (TENERE) ซึ่งมีระยะเวลาในการรักษาต่ำสุด 48 สัปดาห์ (สูงสุด 114 สัปดาห์) ความเสี่ยงที่จะล้มเหลว (ยืนยันการกลับเป็นซ้ำหรือหยุดการรักษาถาวรแล้วแต่สาเหตุการเกิดเกิดขึ้นก่อน) เป็นจุดยุติแรก จำนวนผู้ป่วยซึ่งหยุดการรักษาด้วยยา teriflunomide 14 มก.อย่างถาวร มี 22 คน จาก 111 คน (19.8%) จากเหตุผลการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (10.8%) ขาดประสิทธิภาพ (3.6%) เหตุผลอื่นๆ (4.5%) และขาดการติดตาม (0.9%) จำนวนผู้ป่วยที่หยุดการรักษาด้วยการฉีด interferon beta-1a อย่างถาวร มี 30 คน จาก 104 คน (28.8%) จากเหตุผลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (21.2%) ขาดประสิทธิภาพ (1.9%) เหตุผลอื่นๆ (4.8%) และไม่คอยให้ความร่วมมือต่อการปฏิบัติตามโปรโตคอล (1%) จุดยุติปฐมภูมิของยา teriflunomide 14 มก./วัน ไม่เหนือกว่ายา interferon beta-1a: อัตราร้อยละโดยประมาณของผู้ป่วยซึ่งล้มเหลวจากการรักษาที่ 96 สัปดาห์ ที่ใช้วิธี Kaplan-Meier เป็น 41.1% เทียบกับ 44.4% (ยา teriflunomide 14 มก.เทียบกับยาในกลุ่ม interferon beta-1a, p= 0.595)

เด็ก

สำนักงานยาในยุโรป (The European Medical Agency) ได้ยกเว้นข้อกำหนดที่ให้มีการยื่นผลการศึกษายาออบาจิโอ ในเด็กตั้งแต่แรกเกิดถึงน้อยกว่า 10 ปี ในการรักษาโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบ ดู “ขนาดยาและวิธีใช้” สำหรับข้อมูลการใช้ในเด็ก

สำนักงานยาในยุโรป (The European Medical Agency) ได้ผ่อนผันข้อกำหนดที่ที่จะให้มีการยื่นผลการศึกษายาออบาจิโอใน 1 กลุ่มย่อย หรือมากกว่าของประชากรเด็กในการรักษาโรคปลอกหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบ ดู “ขนาดและวิธีการใช้ยา” สำหรับข้อมูลการใช้ในเด็ก

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

ระยะเวลาครึ่งชีวิตที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาเพิ่มถึงระดับสูงสุดเกิดขึ้นระหว่าง 1-4 ชั่วโมง หลังการรับประทานยา teriflunomide ที่มีชีวประสิทธิผลสูง (ประมาณ 100%)

อาหารไม่มีผลกระทบต่อคอลลิงทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา teriflunomide

การกระจายตัว

ยา teriflunomide จับกับโปรตีนในพลาสมาได้มาก (> 99%) และส่วนใหญ่กระจายอยู่ในพลาสมา ปริมาตรของการกระจายตัว คือ 11 ลิตร หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว อย่างไรก็ตามมีโอกาสมากที่เป็นการประเมินที่ต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจากพบว่าในหนูแรพทาการกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี

การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย

ยา teriflunomide ถูกเมตาบอลิซึมได้ปานกลาง และ พบปริมาณส่วนใหญ่ของยาหมุนเวียนอยู่ในพลาสมา ยา teriflunomide ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็นสารเมตาโบไลต์ย่อยโดยกระบวนการ hydrolysis เป็นส่วนใหญ่และ oxidation เป็นส่วนน้อย กระบวนการรองในการเปลี่ยนแปลงยาเกิดโดย oxidation N-acetylation และ sulfate conjugation

การขับออก

ยา teriflunomide ถูกขับออกในทางเดินอาหารเป็นส่วนใหญ่โดยผ่านน้ำดีในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง และส่วนใหญ่ถูกขับออกโดยการหลั่งออกโดยตรง ปริมาณ 60.1% ของยาที่รับประทานถูกขับออกในช่วง 21 วัน โดยออกทางอุจจาระ (37.5%) และปัสสาวะ (22.6%) หลังจากกระบวนการเร่งการกำจัดยาด้วยการใช้ cholestyramine พบว่ามีการขับยาออกเพิ่มเติม 23.1% (ส่วนใหญ่ในอุจจาระ) หลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว ค่าการกำจัดยา teriflunomide ของร่างกาย (body clearance) คือ 30.5 มล./ชั่วโมง

กระบวนการเร่งการกำจัดยา: cholestyramine และ activated charcoal

สามารถเร่งการกำจัดยา teriflunomide โดยวิธีการดังต่อไปนี้ :

- การใช้ cholestyramine 8 กรัม ทุก 8 ชม. เป็นเวลา 11 วัน หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อ cholestyramine 8 กรัม วันละ 3 ครั้ง สามารถใช้ cholestyramine 4 กรัม วันละ 3 ครั้งได้
- การใช้ activated charcoal ชนิดผง 50 กรัม ทุก 12 ชม. เป็นเวลา 11 วัน

หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการกำจัดยาวิธีใดวิธีหนึ่งได้ ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาดูแลติดต่อกันทุกวัน เว้นเสียแต่ว่าต้องการให้มีความเข้มข้นของยา teriflunomide ในพลาสมาต่ำลงอย่างรวดเร็ว

เมื่อสิ้นสุดวันที่ 11 ถ้าความเข้มข้นของยา teriflunomide ในพลาสมาลดลงมากกว่า 98% แสดงว่าการกำจัดยาทั้ง 2 วิธีมีประสิทธิภาพในการเร่งการกำจัดยา teriflunomide

กระบวนการเร่งการกำจัดยาเหล่านี้มีอาจส่งผลต่อการกลับมาของโรคหากผู้ป่วยเคยมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ออบาซิโอมาก่อน

ความเป็นเชิงเส้น/ ไม่เป็นเชิงเส้น (linearity/ non-linearity)

ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนกัน หลังจากรับประทานยา teriflunomide ตั้งแต่ 7 ถึง 14 มก.

คุณลักษณะในผู้ป่วยกลุ่มเฉพาะ

เพศสภาพ, ผู้สูงอายุ, ผู้ป่วยเด็ก

ในผู้ที่มีสุขภาพดีและผู้ป่วยโรคปอดหุ้มประสาทส่วนกลางอักเสบจำแนกการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายที่หลากหลาย ซึ่งขึ้นกับการวิเคราะห์ PopPK: อายุ, น้ำหนักร่างกาย, เพศสภาพ, เชื้อสาย และระดับของ albumin และ bilirubin ถึงแม้ว่าระดับในการให้ผลกระทบบของสิ่งเหล่านี้มีอย่างจำกัด ($\leq 31\%$)

ภาวะตับบกพร่อง

ภาวะตับบกพร่องเล็กน้อยและปานกลางไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา teriflunomide ดังนั้นไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อยและปานกลาง ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรงยังไม่เคยมีการประเมินผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา teriflunomide

ภาวะไตบกพร่อง

ภาวะไตบกพร่องอย่างรุนแรงไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา teriflunomide ดังนั้นไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีไตบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง

ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

เมื่อให้หนูเมาส์ หนูแรท และสุนัขกินยา teriflunomide เป็นเวลานานถึง 3 เดือน 6 เดือน และ 12 เดือน ตามลำดับ พบความเป็นพิษที่เกิดที่เป้าหมายหลักคือ ไชกระดูก, ระบบน้ำเหลือง, ช่องปาก/ทางเดินอาหาร, ระบบสืบพันธุ์ และตับอ่อน พบหลักฐานการเกิด oxidation ที่เซลล์เม็ดเลือดแดงด้วย ภาวะโลหิตจาง จำนวนเกล็ดเลือดลดลง และผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน รวมถึง ภาวะ leukopenia, lymphopenia และการติดเชื้อ (secondary effect) มีความสัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อไขกระดูกและ/หรือระบบน้ำเหลือง ส่วนใหญ่ของผลกระทบเหล่านี้เกิดจากของกลไกการออกฤทธิ์ของสารประกอบ (การยับยั้งการแบ่งเซลล์) สัตว์จะมีความไวทางเภสัชวิทยา

ก ดังนั้นจึงเกิดความเป็นพิษของยา teriflunomide ได้มากกว่ามนุษย์ ดังนั้นพบผลความเป็นพิษในสัตว์ที่ได้รับยาจึงพบได้ในขนาดเทียบเท่าหรือต่ำกว่าระดับการรักษาในมนุษย์

teriflunomide ไม่แสดงฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง (*in vitro*) หรือการแตกทำลายของโครโมโซม (clastogenic) เมื่อทดสอบในสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) พบการเกิดการแตกทำลายของโครโมโซมในหลอดทดลอง (*in vitro*) ถูกพิจารณาว่าเป็นผลทางอ้อมที่เกิดจากความไม่สมดุลของแหล่งสะสม nucleotide ซึ่งเป็นผลทางเภสัชวิทยาจากการยับยั้ง DHO-DH สารเมตาบอลไลท์ TFMA (4-trofluoromethylaniline) ที่พบในปริมาณน้อย เป็นสาเหตุให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenicity) และเกิดการแตกทำลายของโครโมโซม (clastogenicity) ในหลอดทดลอง (*in vitro*) แต่ไม่เกิดในสิ่งมีชีวิต (*in vivo*)

ไม่พบหลักฐานการเกิดมะเร็งในหนูแรท และหนูเมาส์

ไม่ส่งผลกระทบต่อการสืบพันธุ์ในหนูแรท ทั้งๆที่มีผลข้างเคียงของยา teriflunomide ต่อระบบสืบพันธุ์เพศชาย รวมถึงจำนวนสเปิร์มลดลง ไม่มีการสร้างของอวัยวะภายนอกที่ผิดปกติในลูกหนูแรทที่เกิดจากพ่อหนูที่ได้รับยา teriflunomide ก่อนการผสมพันธุ์กับหนูแรทเพศเมียที่ไม่ได้รับยา ยา teriflunomide เป็นพิษต่อตัวอ่อน และทำให้เกิดลูกพิการในหนูแรท และกระต่ายในขนาดยาที่ให้ผลการรักษาในคน ยามีผลข้างเคียงต่อลูกด้วย เมื่อหนูแรทที่ท้องได้รับยา teriflunomide ใน

ระหว่างการตั้งท้องและการให้นมลูก ความเสี่ยงของความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ที่ถ่ายทอดมาจากเพศผู้ที่ใช้ยา teriflunomide พิจารณาได้ว่ามีความเสี่ยงน้อย ค่าประมาณของยาในพลาสมาของหญิงที่รับน้ำสุจิจของผู้ป่วยชายที่ได้รับ ยา คาดว่ามีค่าน้อยกว่า 100 เท่าของระดับยาในพลาสมาภายหลังการได้รับยา teriflunomide 14 มก. ทางปาก

รายละเอียดทางเภสัชกรรม

รายการตัวยาไม่สำคัญ

ส่วนประกอบของเม็ดยา

lactose monohydrate

maize starch

microcrystalline cellulose

sodium starch glycolate (ชนิด A)

hydroxypropylcellulose

magnesium stearate

ส่วนเคลือบเม็ดยา

hypromellose

titanium dioxide (E171)

talc

macrogol 8000

indigo carmine aluminum lake (E 132)

ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

อายุของยา

3 ปี

ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

ไม่มีวิธีพิเศษในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์นี้

ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ aluminium-aluminium ติดอยู่กับแผงกระดาษ (ยาเม็ดเคลือบฟิล์มจำนวน 14 และ 28 เม็ด) และบรรจุในกล่องขนาดบรรจุ 14 เม็ด 28 เม็ด 84 เม็ด (แผงละ 28 เม็ด จำนวน 3 แผง) และ 98 เม็ด (แผงละ 14 เม็ด จำนวน 7 แผง)

แผงบลิสเตอร์-กระดาษ แต่ละแผงบรรจุอยู่ในปลอกหุ้มสำหรับป้องกัน

แผงบลิสเตอร์ aluminium-aluminium ที่มีรอยแบ่งช่องสำหรับบรรจุเม็ดยาแต่ละเม็ด บรรจุในกล่องยา ประกอบด้วยยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 10 เม็ด ต่อ 1 แผง

อาจไม่ได้มีขายทุกขนาดบรรจุ

ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
บริษัท ซาโนฟี-อเวนต์ิส (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

เลขทะเบียนตำรับยา

1C 43/60 (NC)

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

27 มิถุนายน 2560

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

CCDS v2 (5 พ.ย. 2556), CCDS v3 (12 พ.ค. 2558), CCDS v4 (25 ส.ค. 2559)

eCTD Office [<http://www.ectdoffice.com>]