

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Teriflunomide Accord 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Teriflunomide Accord 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Teriflunomide Accord 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7 mg τεριφλουνομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 79 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Teriflunomide Accord 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Teriflunomide Accord 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ανοιχτού πρασινωπού-μπλε γκρι έως απαλού πρασινωπού-μπλε χρώματος, σχήματος εξαγώνου, περίπου 7,3 x 6,9 mm, με ανάγλυφο «T1» στη μία πλευρά και απλό στην άλλη πλευρά.

Teriflunomide Accord 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπλε χρώματος, σχήματος πενταγώνου, περίπου 7,3 x 7,2 mm, με ανάγλυφο «T2» στη μία πλευρά και απλό στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Teriflunomide Accord ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 10 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) (παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για τον πληθυσμό στον οποίο η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από γιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δοσολογία

Ενήλικες

Στους ενήλικες, η συνιστώμενη δόση τεριφλουνομίδης είναι 14 mg άπαξ ημερησίως.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 10 ετών και άνω)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω), η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος:

- Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος >40 kg: 14 mg άπαξ ημερησίως.
- Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 40 kg: 7 mg άπαξ ημερησίως.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερό σωματικό βάρος άνω των 40 kg θα πρέπει να μεταβούν σε 14 mg άπαξ ημερησίως.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Το Teriflunomide Accord πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδα αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τεριφλουνομίδα αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 10 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης στη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδα και μετά την ολοκλήρωσή της, εφόσον τα επίπεδά της στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l (βλέπε παράγραφο 4.6). Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.6).

Γυναίκες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 4.6).

Ασθενείς με σοβαρές καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή σοβαρή αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία.

Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι αυτή να υποχωρήσει (βλεπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη επαρκής κλινική εμπειρία για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Ασθενείς με σοβαρή υποπρωτεϊναιμία, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρακολούθηση

Πριν την αγωγή

Πριν την έναρξη της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα:

- Η αρτηριακή πίεση
- Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση του ορού (ALT/SGPT)
- Ο πλήρης αριθμός κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος και του αριθμού αιμοπεταλίων.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα:

- Η αρτηριακή πίεση
 - Ελέγχετε περιοδικά
- Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση του ορού (ALT/SGPT)
 - Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων πρέπει να αξιολογούνται το λιγότερο κάθε τέσσερις εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και μετέπειτα σε τακτική βάση.
 - Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συμπληρωματικού ελέγχου όταν η τεριφλουνομίδη χορηγείται σε ασθενείς με προ-υπάρχουσες ηπατικές παθήσεις, χορηγούμενο με άλλα πιθανά ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως ενδείκνυται από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκουρόχρωμα ούρα. Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και το λιγότερο κάθε 8 εβδομάδες στη συνέχεια για τουλάχιστον 2 χρόνια-από την έναρξη της θεραπείας.
 - Σε αυξήσεις της ALT (SGPT) μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαία.
- Η μέτρηση του πλήρους αριθμού κυττάρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις) κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης

Η τεριφλουνομίδη απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 μήνες έως ότου η συγκέντρωση στο πλάσμα να φθάσει κάτω από 0,02 mg/L, αν και λόγω των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ασθενών, η κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα ενδέχεται να διαρκέσει έως και 2 χρόνια. Μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης μπορεί να εφαρμοστεί ανά πάσα στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της τεριφλουνομίδης (βλέπε παραγράφους 4.6 και 5.2 για τις διαδικαστικές λεπτομέρειες).

Ηπατικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου δμήνου της αγωγής.

Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) κατά τη διάρκεια θεραπείας με τεριφλουνομίδη, μερικές φορές απειλητική για τη ζωή. Οι περισσότερες περιπτώσεις της DILI εμφανίστηκαν ετεροχρονισμένα αρκετές εβδομάδες ή αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη, όμως η DILI μπορεί να εμφανιστεί και με παρατεταμένη χρήση της.

Ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική πάθηση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αύξησης των ηπατικών ενζύμων και εμφάνισης φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) με τεριφλουνομίδη, σε συνδυασμό μαζί με άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα ή/και με κατανάλωση μεγάλης ποσότητας οινοπνευματωδών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

Η θεραπεία με τεριφλουνομίδη πρέπει να διακόπτεται άμεσα με σταδιακή μείωση εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης. Εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τιμές υψηλότερες από 3 φορές το ULN) η θεραπεία με τεριφλουνομίδη θα πρέπει να διακόπτεται.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται ηπατικός έλεγχος έως ότου τα ηπατικά ένζυμα να φτάσουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Υποπρωτεΐναιμία

Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δέσμευση εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της λευκοματίνης, οι μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με υποπρωτεΐναιμία, π.χ. σε περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Η τεριφλουνομίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καταστάσεις σοβαρής υποπρωτεΐναιμίας.

Αρτηριακή πίεση

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με τεριφλουνομίδη και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

Λοιμώξεις

Η έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοιμώξεων από τον ιό του έρπητα, συμπεριλαμβανομένου του επιχείλιου έρπητα και του έρπητα ζωστήρα, με τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8), με ορισμένες από αυτές να είναι σοβαρές, συμπεριλαμβανομένης της ερπητικής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας και της διασποράς του έρπητα. Μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεδομένης της ανοσοτροποποιητικής δράσης της τεριφλουνομίδης, εάν ένας ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με τεριφλουνομίδη και να αξιολογηθούν εκ νέου τα οφέλη έναντι των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή άνθρακα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομίδη θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λοιμώξεων στον θεράποντα ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις δεν πρέπει να ξεκινούν αγωγή με τεριφλουνομίδη μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης/των λοιμώξεων.

Η ασφάλεια της τεριφλουνομίδης σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι γνωστή, καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικός προσυμπτωματικός έλεγχος για φυματίωση. Οι

ασθενείς που είναι θετικοί στον προσυμπτωματικό έλεγχο για φυματίωση, θα πρέπει να λάβουν θεραπεία σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία.

Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) καθώς επίσης περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης έχουν αναφερθεί με περιφλουνομίδη από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Ο κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς, με ιστορικό ILD.

Η ILD μπορεί να εμφανιστεί οξέως οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεταβλητή κλινική παρουσίαση.

Η ILD μπορεί να είναι θανατηφόρα. Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν αιτία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Εάν η διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη μιας επιταχυνόμενης διαδικασίας απομάκρυνσης.

Αιματολογικές επιδράσεις

Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει των αριθμό των λευκοκυττάρων (βλέπε παράγραφο 4.8). Ως μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνεται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις).

Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία, καθώς και σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή με κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εάν εμφανιστούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλέπε παραπάνω) για τη μείωση των επιπέδων περιφλουνομίδης στο πλάσμα.

Σε περιπτώσεις σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με περιφλουνομίδη και άλλων μυελοκατασταλτικών αγωγών και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης της περιφλουνομίδης.

Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις από την χορήγηση της περιφλουνομίδης, κάποιες φορές θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) καθώς και οι φαρμακευτικές αντιδράσεις με ηωσινοφιλία και συμπτώματα συστημικού συνδρόμου (DRESS).

Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους (ελκώδης στοματίτιδα), οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell ή αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα), η περιφλουνομίδη και οποιαδήποτε άλλη πιθανόν σχετιζόμενη αγωγή πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει άμεσα μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτεθούν στην περιφλουνομίδη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης περιφλουνομίδης έχουν αναφερθεί περιστατικά εμφάνισης ψωρίασης (περιλαμβανομένης της φλυκταινώδους ψωρίασης) και επιδείνωσης προϋπάρχουσας ψωρίασης. Ανάλογα με τη νόσο και το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και έναρξης μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης.

Περιφερική νευροπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη (βλέπε παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή της τεριφλουνομίδης. Ωστόσο, υπήρξε μια ευρεία ποικιλομορφία στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει τεριφλουνομίδη εμφανίσει επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με τεριφλουνομίδη και εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης.

Εμβολιασμός

Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεοαντιγόνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με αναμνηστικά αντιγόνα (επανεκθεση) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεριφλουνομίδη. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεδομένου ότι η λεφλουνομίδη αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, δε συνιστάται η συγχρόνηση τεριφλουνομίδης με λεφλουνομίδη. Η συγχρόνηση με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελετών ασφαλείας, στις οποίες η τεριφλουνομίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ιντερφερόνη β ή οξική γλατιραμέρη για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφαλείας, αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομίδης. Η μακροχρόνια ασφάλεια αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αλλαγή της θεραπείας από ή σε τεριφλουνομίδη

Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με ιντερφερόνη β ή με οξική γλατιραμέρη, δεν απαιτείται περίοδος αναμονής κατά την έναρξη της τεριφλουνομίδης μετά από χορήγηση ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, ή κατά την έναρξη της ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, μετά από τεριφλουνομίδη.

Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης, εφόσον η τεριφλουνομίδη άρχισε αμέσως μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από ναταλιζουμάμπη σε τεριφλουνομίδη.

Βάσει της ημίσειας ζωής της φινγκολιμόδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου τα λεμφοκύτταρα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Η έναρξη χορήγησης της τεριφλουνομίδης μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή.

Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή $t_{1/2z}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με τεριφλουνομίδη, μέσα σε διάστημα 5 ημίσειων ζωών (περίπου 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη άλλων θεραπειών θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στην τεριφλουνομίδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή.

Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουνομίδη και/ή τεριφλουνομίδη (του δραστικού μεταβολίτη της λεφλουνομίδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα

χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουνομίδη ή τεριφλουνομίδη. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκωματίνη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παγκρεατίτιδα

Στην παιδιατρική κλινική μελέτη, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας, ορισμένες εκ των οποίων οξείας, σε ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα κλινικά συμπτώματα περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, ναυτία και/ή έμετο. Τα επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης ορού ήταν αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς. Ο χρόνος έως την εμφάνιση κυμάνθηκε από μερικούς μήνες έως τρία έτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της παγκρεατίτιδας. Σε περίπτωση που πιθανολογείται παγκρεατίτιδα, θα πρέπει να μετρώνται τα παγκρεατικά ένζυμα και οι σχετιζόμενες εργαστηριακές παράμετροι. Εάν επιβεβαιωθεί παγκρεατίτιδα, η τεριφλουνομίδη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Έκδοχα με γνωστή επίδραση

Λακτόζη

Δεδομένου ότι τα δισκία Teriflunomide Accord περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομίδη

Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση.

Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορέων

Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg άπαξ ημερησίως για 22 ημέρες) ριφαμπικίνης (επαγωγέας των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορέων εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη [P-gp] και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδη (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδη κατά 40% περίπου. Η ριφαμπικίνη και άλλοι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP και επαγωγείς μεταφορέων, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και το υπερικό (βαλσαμόχορτο - St. John's wort), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη.

Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας

Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομίδη να μην αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα, διότι αυτό προκαλεί ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, εκτός εάν επιδιώκεται ταχεία απομάκρυνση. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός αφορά στη διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης ή/και στη γαστρεντερική διαπίδυση της τεριφλουνομίδης.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της τεριφλουνομίδης με άλλες ουσίες

Επίδραση της περιφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP2C8: ρεπαγλινίδη

Σημειώθηκε αύξηση της μέσης $C_{\max}$ και της μέσης AUC της ρεπαγλινίδης (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η περιφλουνομίδα είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινίδη, η πακλιταξέλη, η πιογλιταζόνη ή η ροσιγλιταζόνη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομίδα.

Επίδραση της περιφλουνομίδης στα από του στόματος αντισυλληπτικά: 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη

Υπήρξε αύξηση της μέσης $C_{\max}$ και της μέσης AUC₀₋₂₄ της αιθινυλοιστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) καθώς και της $C_{\max}$ και της AUC₀₋₂₄ της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομίδης. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της περιφλουνομίδης δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται ή προσαρμόζεται η θεραπεία των από του στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την περιφλουνομίδα.

Επίδραση της περιφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP1A2: καφεΐνη

Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομίδης επέφεραν μείωση της μέσης $C_{\max}$ και της μέσης AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η περιφλουνομίδα ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλοξετίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομίδα, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Επίδραση της περιφλουνομίδης στη βαρφαρίνη

Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομίδης δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η περιφλουνομίδα δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) όταν η περιφλουνομίδα συγχρηγήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχρηγείται με περιφλουνομίδα, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR.

Επίδραση της περιφλουνομίδης στα υποσπρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):

Υπήρξε αύξηση της μέσης $C_{\max}$ και της μέσης AUC της κεφακλόρης (κατά 1,43 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η περιφλουνομίδα είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η περιφλουνομίδα συγχρηγείται με υποσπρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζυλοπενικιλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδα, η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη.

Επίδραση της περιφλουνομίδης στα υποσπρώματα της BCRP ή/και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OATP1B1/B3)

Υπήρξε αύξηση της μέσης $C_{\max}$ και της μέσης AUC της ροσουβαστατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις περιφλουνομίδης. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε έκδηλη επίδραση αυτής της αύξησης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγάσης HMG-CoA. Για τη ροσουβαστατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχρηγήσης με περιφλουνομίδα. Για άλλα υποσπρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνουμπικίνη, δοξορουμπικίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγάσης HMG-Co (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατεγλινίδη, ρεπαγλινίδη, ριφαμπικίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση περιφλουνομίδης πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και να εξετάζεται η μείωση της δόσης των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Χρήση σε άνδρες

Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της αγωγής με τεριφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τεριφλουνομίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βλέπε παράγραφο 4.3).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να συζητούν με το θεράποντα ιατρό τυχόν προθέσεις διακοπής ή αλλαγής της μεθόδου αντισύλληψης που χρησιμοποιούν. Τα θηλυκά παιδιά ή/και οι γονείς/φροντιστές των θηλέων παιδιών θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη επικοινωνίας με τον θεράποντα ιατρό μόλις στο θήλυ παιδί υπό τη θεραπεία της τεριφλουνομίδης επέλθει έμμηνος ρύση. Θα πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική στους νέους ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με την αντισύλληψη και τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Η παραπομπή σε γυναικολόγο θα πρέπει να εξετάζεται.

Η ασθενής πρέπει να πληροφορείται ότι, σε περίπτωση καθυστέρησης της εμμήνου ρύσης ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας που εγείρει υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να διακόπτει τη θεραπεία με τεριφλουνομίδη και να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την εγκυμοσύνη. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμήνου ρύσης, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τεριφλουνομίδη, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, η λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακόπτεται και συνιστάται να γίνει η διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης για την ταχύτερη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l (βλέπε παρακάτω).

Εάν δεν εφαρμοστεί διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, τα επίπεδα τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l για μέσο διάστημα 8 μηνών, ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτούνται έως και 2 χρόνια για τη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 ημερών. Εάν και στις δύο μετρήσεις η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, δεν αναμένεται κίνδυνος για το έμβρυο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση δειγμάτων, απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπό του (βλέπε παράγραφο 7).

Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης

Μετά τη διακοπή της αγωγής με τεριφλουνομίδη:

- χολεστυραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστυραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, εάν η δόση των 8 g, τρεις φορές την ημέρα, δεν είναι καλώς ανεκτή,
- εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα κάθε 12 ώρες για διάστημα 11 ημερών.

Ωστόσο, ανεξάρτητα από τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης που θα εφαρμοστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να γίνει επιβεβαίωση με δύο χωριστές εξετάσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 14 ημερών, ενώ απαιτείται περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/l έως τη γονιμοποίηση.

Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και η κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόνι ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης.

Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της περιφλουνομίδης στο γάλα. Η περιφλουνομίδα αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα δεν καταδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, δεν αναμένεται επίδραση στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Teriflunomide Accord δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομίδα, τη μητρική ουσία της περιφλουνομίδης, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση αυτοκινήτων και το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν περιφλουνομίδα (7 mg και 14 mg) ήταν οι εξής: πονοκέφαλος (17,8%, 15,7%), διάρροια (13,1%, 13,6%, , αυξημένες τιμές ALT (13%, 15%), ναυτία (8%, 10,7%) και αλωπεκία (9,8%, 13,5%). Γενικά, η κεφαλαλγία, η διάρροια, η ναυτία και η αλωπεκία ήταν ήπιας έως μέτριας μορφής, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής.

Η περιφλουνομίδα είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης. Το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται περιφλουνομίδα σε ασθενείς με ΠΣ.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Η περιφλουνομίδα εξετάστηκε σε ένα σύνολο 2.267 ασθενών που εκτέθηκαν στην περιφλουνομίδα (1.155 σε περιφλουνομίδα 7 mg και 1.112 σε περιφλουνομίδα 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1.045 και 1.002 ασθενείς στις ομάδες περιφλουνομίδης 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία ενεργή μελέτη σύγκρισης (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με περιφλουνομίδα) που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές ΠΣ (ΥΠΣ).

Αναφέρονται παρακάτω οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με την περιφλουνομίδα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, ως προς την περιφλουνομίδα 7 mg ή 14 mg από κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς. Οι συχνότητες ορίστηκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$)· συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)· όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως

<1/100)· σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως <1/1.000)· πολύ σπάνιες (<1/10.000)· μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γρίπη, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού ύ συστήματος, Λοίμωξη του συροποιητικού ύ συστήματος, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκο λίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτι δα, Λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα ^β , Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών	Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβ ανομένης της σηψαιμίας ^α			
Διαταραχές του αιμοποιητικού ού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενί α ^β , Αναιμία	Ήπιας μορφής θρομβοπενία (αιμοπετάλια <100 G/l)			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις	Αντιδράσεις υπερευαισθη σίας (άμεσες ή όψιμες) συμπεριλαμβ ανομένων της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήμ ατος			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγί α	Παραισθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	Υπεραισθησί α, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια			

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών				
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση ^β				
Διαταραχές του αναπνευστι κού συστήματος , του θώρακα και του μεσοθωράκι ου			Διάμεση πνευμονοπά θεια			Πνευμονική υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερι κού	Διάρροια, Ναυτία	Παγκρεατίτιδ α ^{β,γ} Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδονταλγία	Στοματίτιδα Κολίτιδα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση αμινοτρανσ φεράσης της αλανίνης (ALT) ^β	Αύξηση της γ- γλουταμυλτρα νσφεράσης (GGT) ^β , Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφε ράσης ^β		Οξεία ηπατίτιδα		Φαρμακευτικά επαγόμενη ηπατική βλάβη (DILI)
Διαταραχές του μεταβολισμ ού και της θρέψης			Δυσλιπιδαιμί α			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα, Ακμή	Διαταραχές ονύχων, Ψωρίαση (περιλαμβαν ομένης της φλυκταινώδ ους ψωρίασης) ^{α,β} , Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις ^α			
Διαταραχές του μυοσκελετι κού συστήματος και του		Μυοσκελετικό ς πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία				

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
συνδετικού ιστού						
Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών		Πολυουρία				
Διαταραχές του αναπαραγω γικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία				
Γενικές διαταραχές και καταστάσει ς της οδού χορήγησης		Άλγος, Εξασθένιση				
Παρακλινικ ές εξετάσεις		Σωματικό βάρος μειωμένο, Μείωση αριθμού συδετεροφύλω ν ^β , Μείωση αριθμού λευκοκυττάρω ν ^β , Κρεατινοφωσ φοκινάση αίματο αυξημένη				
Κακώσεις, δηλητηριάσ εις και επιπλοκές θεραπευτικ ών χειρισμών			Μετατραυμα τικός πόνος			

α: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω

β: βλέπε παράγραφο 4.4

γ: η συχνότητα είναι στην κατηγορία «συχνές» στα παιδιά με βάση μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η συχνότητα είναι στην κατηγορία «όχι συχνές» στους ενήλικες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Αλωπεκία

Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λέπτυνση των τριχών, μειωμένη πυκνότητα της τριχοφυΐας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υφής των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τεριφλουνομίδη 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.

Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες και υποχώρησαν στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τεριφλουνομίδη 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω αλωπεκίας ήταν 1,3% στην ομάδα τεριφλουνομιδης 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Επιδράσεις στο ήπαρ

Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς προέκυψαν τα εξής:

Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εισαγωγή - Πληθυσμός ασφάλειας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες		
	εικονικό φάρμακο (N=997)	Τεριφλουνομίδη 14 mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 ULN και TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τεριφλουνομίδη απ' ότι στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της αγωγής. Ο χρόνος υποχώρησης κυμάνθηκε από μήνες έως και χρόνια.

Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς τεκμηριώθηκαν τα εξής:

- η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.
- η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.
- η διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν >90 mmHg στο 21,4% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.

Λοιμώξεις

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας.

Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αιματολογικές επιδράσεις

Μια μέση μείωση που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με την τεριφλουνομίδη σε ενήλικες ασθενείς, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της αγωγής, αλλά σε μειωμένα επίπεδα (μικρότερη από 15% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (<10%) ήταν λιγότερο έκδηλη.

Περιφερική νευροπάθεια

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 898 ασθενείς) στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 898) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς.

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)
Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τεριφλουνομίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εξασθένιση

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, οι συχνότητες για την εξασθένιση ήταν 2,0%, 1,6% και 2,2% στο εικονικό φάρμακο, στην ομάδα τεριφλουνομίδης 7 mg και στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, αντίστοιχα.

Ψωρίαση

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι συχνότητες για την ψωρίαση ήταν 0,3%, 0,3% και 0,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, της τεριφλουνομίδης 7 mg και της τεριφλουνομίδης 14 mg, αντίστοιχα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Μετεγκριτικά, παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σπάνια με τεριφλουνομίδη σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων νεκρωτικής παγκρεατίτιδας και ψευδοκύστεων του παγκρέατος. Συμβάντα από το πάγκρεας μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεριφλουνομίδη, τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε νοσηλεία και/ή να χρήζουν διορθωτικής αγωγής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το παρατηρούμενο προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 10 έως 17 ετών) που λάμβαναν ημερησίως τεριφλουνομίδη ήταν συνολικά παρόμοιο με το προφίλ που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, στην παιδιατρική μελέτη (166 ασθενείς: 109 στην ομάδα της τεριφλουνομίδης και 57 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), περιπτώσεις παγκρεατίτιδας αναφέρθηκαν στο 1,8% (2/109) των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη σε σύγκριση με κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, στη διπλά τυφλή φάση. Ένα από αυτά τα συμβάντα οδήγησε σε νοσηλεία και έχρηζε διορθωτικής αγωγής. Στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη στην φάση ανοικτής επισημάνσης της μελέτης, αναφέρθηκαν 2 επιπλέον περιπτώσεις παγκρεατίτιδας (η μία αναφέρθηκε ως σοβαρό συμβάν, η άλλη ως μη σοβαρό συμβάν ήπιας έντασης) και μία περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας (με ψευδο-θήλωμα). Στους δύο από αυτούς τους 3 ασθενείς, η παγκρεατίτιδα οδήγησε σε νοσηλεία. Τα κλινικά συμπτώματα περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, ναυτία και/ή έμετο, ενώ τα επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης ορού ήταν αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν μετά τη διακοπή της αγωγής, την έναρξη διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.4) και τη χορήγηση διορθωτικής θεραπείας.

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρθηκαν πιο συχνά στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων:

- Αλωπεκία αναφέρθηκε στο 22,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 12,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.
- Λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 66,1% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 45,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών, ρινοφαρυγγίτιδα και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αναφέρθηκαν πιο συχνά με τεριφλουνομίδη.
- Αύξηση της CPK αναφέρθηκε στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων συσχετίστηκε με τεκμηριωμένη σωματική άσκηση.
- Παραισθησία αναφέρθηκε στο 11,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.
- Κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε στο 11,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τεριφλουνομίδη σε ανθρώπους. Η τεριφλουνομίδη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωνούσαν με το προφίλ ασφάλειας της τεριφλουνομίδης σε ασθενείς με ΠΣ.

Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλώς ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεστυραμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεστυραμίνη ή ο ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες, εάν απαιτείται κάτι τέτοιο για λόγους ανοχής (βλέπε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA31.

Μηχανισμός δράσης

Η τεριφλουνομίδη είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHO-DH), το οποίο λειτουργικά συνδέεται με την αναπνευστική αλυσίδα. Ως συνέπεια της αναστολής, η τεριφλουνομίδη γενικά μειώνει τον πολλαπλασιασμό των ταχέως διαιρούμενων κυττάρων που εξαρτώνται από την *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής

μηχανισμός με τον οποίο η περιφλουνομίδα ασκεί τη θεραπευτική της δράση στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά διαμεσολαβείται από ένα μειωμένο αριθμό T-λεμφοκυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ανοσοποιητικό σύστημα

Επιδράσεις στον αριθμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η περιφλουνομίδα 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του $0,3 \times 10^9/L$, η οποία σημειώθηκε κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής και τα επίπεδα αυτά διατηρήθηκαν μέχρι το τέλος της αγωγής.

Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδεδεχόμενη μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η περιφλουνομίδα σε μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης δεν έδειξε δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ περιφλουνομίδης και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντιστοίχιση ήταν 3,45 ms, με το ανώτατο όριο του 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms.

Επίδραση στη λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν περιφλουνομίδα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φωσφόρου ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα περιφλουνομίδης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση στη νεφρική σωληναριακή απέκκριση και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της πειραματικής διήθησης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της περιφλουνομίδης καταδείχτηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άπαξ ημερήσιες δόσεις περιφλουνομίδης 7 mg και 14 mg σε ενήλικους ασθενείς με ΥΠΣ.

Συνολικά 1.088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) περιφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n= 363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία $\leq 5,5$ στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS).

Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (91,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (3,9%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4 με 36,2% των ασθενών να έχουν βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50, ενώ 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα παρακολούθησης από τη μακροπρόθεσμη επέκταση της μελέτης TEMSO (συνολική μέση διάρκεια θεραπείας περίπου 5 έτη, μέγιστη διάρκεια θεραπείας περίπου 8,5 έτη) δεν παρουσίασαν κάποια νέα ή μη αναμενόμενα ευρήματα ασφαλείας.

Συνολικά 1.169 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) περιφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n= 389) για μεταβλητό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν

επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία $\leq 5,5$ στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS).

Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (0,8%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (1,7%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4. Βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την αρχική αξιολόγηση: χωρίς δεδομένα. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50, ενώ 298 ασθενείς (25,5%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,0 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (67,2%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 - Κύρια αποτελέσματα (για την εγκεκριμένη δόση, πληθυσμός ITT)

	Μελέτη TEMSO		Μελέτη TOWER	
	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο
N	358	363	370	388
Κλινικές Εκβάσεις				
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
Διαφορά κινδύνου (CI _{95%})	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Ελεύθεροι υποτροπών εβδομάδα 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Λόγος κινδύνου (CI _{95%})	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Λόγος κινδύνου (CI _{95%})	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Λόγος κινδύνου (CI _{95%})	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Τελικά σημεία MRI			Δεν μετρήθηκε	
Μεταβολή στο BOD εβδομάδα 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	67%***			
Μέσος Αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI _{95%})	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/απεικόνιση	0,75	2,46		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI _{95%})	69%, (59%· 77%)****			

**** $p < 0,0001$ *** $p < 0,001$ ** $p < 0,01$ * $p < 0,05$ συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο

(1) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υπόπυκνες στις T2 και T1) σε ml

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου:

Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και το χρόνο έως την 3μηνη διατηρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας σε μια υποομάδα ασθενών στην TEMSO (n=127) με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεφάλου. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια ανάλυση υποομάδας στην TOWER αφού δεν ελήφθησαν δεδομένα MRI.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε ένα πλήρες και επαρκές σχήμα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) ιντερφερόνης β, έχοντας τουλάχιστον μία υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία και τουλάχιστον 9 υπόπτυνες βλάβες στις T2 σε MRI κρανίου ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα μη μεταβληθέν ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών το προηγούμενο έτος όπως συγκρίνονται με τα προηγούμενα 2 έτη.

Η μελέτη TOPIC ήταν μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις άπαξ ημερήσιες δόσεις περιφλουνομίδης 7 mg και 14 mg για έως και 108 εβδομάδες σε ασθενείς με ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο απομυελίνωσης (μέσος όρος ηλικίας 32,1 έτη). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δεύτερου κλινικού επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) περιφλουνομίδης ή εικονικό φάρμακο (n=197). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε διάστημα 2 ετών ήταν 35,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24,0% στην ομάδα της περιφλουνομίδης 14 mg (πηλίκo κινδύνου: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TOPIC επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της περιφλουνομίδης στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) (περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό απομυελινωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο).

Η αποτελεσματικότητα της περιφλουνομίδης συγκρίθηκε με αυτή της υποδόριας ιντερφερόνης β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 μg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαιοποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όποιο από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα περιφλουνομίδης 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με αιτίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψης της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα ιντερφερόνης β-1α ήταν 30 από τους 104 (28,8%), με τις αιτίες να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες (21,2%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο (1%). Η περιφλουνομίδα 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την ιντερφερόνη β-1α ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (περιφλουνομίδα 14 mg έναντι ιντερφερόνης β-1α, p=0,595).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών)

Η EFC11759/TERIKIDS ήταν μία διεθνής, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ, στην οποία αξιολογήθηκαν άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις περιφλουνομίδης (προσαρμοσμένες για την επίτευξη έκθεσης ισοδύναμης με τη δόση των 14 mg σε ενήλικες) για μία περίοδο 96 εβδομάδων ακολουθούμενη από μία περίοδο ανοικτής επισήμανσης. Όλοι οι ασθενείς είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή το τελευταίο 1 έτος ή τουλάχιστον 2 υποτροπές τα τελευταία 2 έτη πριν από τη μελέτη. Νευρολογικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση και κάθε 24 εβδομάδες έως την ολοκλήρωση, καθώς και σε μη προγραμματισμένες επισκέψεις σε περίπτωση πιθανολογούμενης υποτροπής. Οι ασθενείς με κλινική υποτροπή ή υψηλή ενεργότητα στην MRI με τουλάχιστον 5 νέες ή αυξανόμενες σε μέγεθος T2 βλάβες σε 2 διαδοχικές τομογραφίες, μεταπήδησαν πριν από τις 96 εβδομάδες στην ανοικτή περίοδο επέκτασης προκειμένου να διασφαλιστεί η θεραπεία με δραστικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την

πρώτη κλινική υποτροπή μετά την τυχαιοποίηση. Ο χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή ή την υψηλή ενεργότητα στην MRI, αναλόγως με το τι συνέβη πρώτο, είχε προκαθοριστεί ως ανάλυση ευαισθησίας, επειδή περιλαμβάνει τόσο τις κλινικές προϋποθέσεις όσο και τις προϋποθέσεις στην MRI για τη μεταπήδηση στην ανοικτή περίοδο.

Συνολικά 166 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη τεριφλουνομίδης (n=109) ή εικονικού φαρμάκου (n=57). Κατά την είσοδο, οι ασθενείς της μελέτης είχαν βαθμολογία EDSS $\leq 5,5$, η μέση ηλικία ήταν 14,6 έτη, το μέσο σωματικό βάρος ήταν 58,1 kg, η μέση διάρκεια της νόσου από τη διάγνωση ήταν 1,4 έτη και ο μέσος αριθμός T1 βλαβών που προσλαμβάνουν Gd ήταν 3,9 βλάβες ανά τομογραφία MRI κατά την έναρξη της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ με διάμεση βαθμολογία EDSS 1,5 στην έναρξη της μελέτης. Ο μέσος χρόνος θεραπείας ήταν 362 ημέρες με εικονικό φάρμακο και 488 ημέρες με τεριφλουνομίδα. Μεταπήδηση από τη διπλά τυφλή στην περίοδο θεραπείας ανοικτής επισήμανσης λόγω υψηλής ενεργότητας στην MRI πραγματοποιήθηκε πιο συχνά από ότι αναμενόταν, καθώς και πιο συχνά και πιο νωρίς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα της τεριφλουνομίδης (26% για το εικονικό φάρμακο, 13% για την τεριφλουνομίδα).

Η τεριφλουνομίδα μείωσε τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής κατά 34% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0,29$) (Πίνακας 2). Στην προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας, η τεριφλουνομίδα πέτυχε στατιστικά σημαντική μείωση του συνδυασμένου κινδύνου κλινικής υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI κατά 43% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ($p = 0,04$) (Πίνακας 2).

Η τεριφλουνομίδα μείωσε σημαντικά τον αριθμό των νέων και αυξανόμενων σε μέγεθος T2 βλαβών ανά τομογραφία κατά 55% ($p=0,0006$) (post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις: 34%, $p=0,0446$) και τον αριθμό των T1 βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο ανά τομογραφία κατά 75% ($p < 0,0001$) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2 - Κλινικά αποτελέσματα και αποτελέσματα MRI της μελέτης EFC11759/TERIKIDS

Πληθυσμός ITT της EFC11759	Τεριφλουνομίδα (N=109)	Εικονικό φάρμακο (N=57)
Κλινικά καταληκτικά σημεία		
Χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή, Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής την Εβδομάδα 96 <i>Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής την Εβδομάδα 48</i>	0,39 (0,29, 0,48) <i>0,30 (0,21, 0,39)</i>	0,53 (0,36, 0,68) <i>0,39 (0,30, 0,52)</i>
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,66 (0,39, 1,11) ^Λ	
Χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή ή την υψηλή ενεργότητα στην MRI, Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI την Εβδομάδα 96 <i>Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI την Εβδομάδα 48</i>	0,51 (0,41, 0,60) <i>0,38 (0,29, 0,47)</i>	0,72 (0,58, 0,82) <i>0,56 (0,42, 0,68)</i>
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Κόρια καταληκτικά σημεία στην MRI		

Πληθυσμός ITT της EFC11759	Τεριφλουνομίδη (N=109)	Εικονικό φάρμακο (N=57)
Προσαρμοσμένος αριθμός νέων ή αυξανόμενων σε μέγεθος T2 βλαβών, Εκτίμηση (95% CI) <i>Εκτίμηση (95% CI), post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις</i>	4,74 (2,12, 10,57) 3,57 (1,97, 6,46)	10,52 (4,71, 23,50) 5,37 (2,84, 10,16)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) Σχετικός κίνδυνος (95% CI), <i>post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις</i>	0,45 (0,29, 0,71)** 0,67 (0,45, 0,99)*	
Προσαρμοσμένος αριθμός T1 βλαβών που προσλαμβάνουν Gd, Εκτίμηση (95% CI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0,05 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Η πιθανότητα βασίστηκε σε εκτίμηση Kaplan-Meier και η Εβδομάδα 96 ήταν το τέλος της θεραπείας της μελέτης (EOT).		

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει τεριφλουνομίδη σε παιδιά ηλικίας από τη γέννησή τους έως μικρότερα των 10 ετών στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%).

Η τροφή δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης.

Σύμφωνα με τις μέσες προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίστηκαν από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης προσεγγίζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης] και ο εκτιμώμενος λόγος άθροισης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον.

Κατανομή

Η τεριφλουνομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκοματίνη και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Ωστόσο, αυτό αποτελεί πιθανότατα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουραίων.

Βιομετασχηματισμός

Η τεριφλουνομίδη μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με

δευτερεύουσα οδό την οξείδωση. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξείδωση, η N-ακετυλίωση και η σύζευξη μεθειικά.

Αποβολή

Η περιφλουνομίδα απεκκρίνεται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητη δραστική ουσία και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η περιφλουνομίδα είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση έκκριση. Σε διάστημα 21 ημερών, το 60,1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα (37,5%) και τα ούρα (22,6%). Μετά τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της περιφλουνομίδης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή $t_{1/2z}$ ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κάθαρση της περιφλουνομίδης είναι 30,5 ml/h.

Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης: χολεστυραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας

Η αποβολή της περιφλουνομίδης από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις περιφλουνομίδης που μετρήθηκαν στο πλαίσιο μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της περιφλουνομίδης με 8 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με περιφλουνομίδα κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της περιφλουνομίδης, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεντρώσεων περιφλουνομίδης στο πλάσμα και με τη χολεστυραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της περιφλουνομίδης και τη χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συκέντρωση περιφλουνομίδης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 52% στο τέλος της ημέρας 1, κατά 91% στο τέλος της ημέρας 3, κατά 99,2% στο τέλος της ημέρας 7 και κατά 99,9% με την ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επιλογή μεταξύ των 3 διαδικασιών αποβολής εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων περιφλουνομίδης στο πλάσμα).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση περιφλουνομίδης 7 έως 14 mg.

Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

Φύλο και ηλικιωμένοι

Ορισμένες πηγές ενδογενούς μεταβλητότητας αναγνωρίστηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΠΣ βάσει της ανάλυσης PopPK: ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, φυλή και επίπεδα λευκωματίνης και χολερυθρίνης. Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων παραμένει περιορισμένη ($\leq 31\%$).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της περιφλουνομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η περιφλουνομίδα αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της περιφλουνομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος >40 kg που έλαβαν αγωγή με δόση 14 mg άπαξ ημερησίως, οι εκθέσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν στο εύρος που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με το ίδιο δοσολογικό σχήμα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≤40 kg, η αγωγή με δόση 7 mg άπαξ ημερησίως (βάσει περιορισμένων κλινικών δεδομένων και προσομοιώσεων) οδήγησε σε εκθέσεις σταθερής κατάστασης στο εύρος που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με 14 mg άπαξ ημερησίως.

Οι παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ποίκιλλαν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των ατόμων, όπως έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς με ΠΣ.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους για διάστημα 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα, έδειξε ότι η τοξικότητα εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, στα λεμφοειδή όργανα, στη στοματική κοιλότητα/γαστρεντερική οδό, στα αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Αναιμία, μειωμένοι αριθμοί αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς λοιμώξεις, συσχετίστηκαν με τις επιδράσεις στο μυελό των οστών ή/και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις αντανakλούν τον βασικό τρόπο δράσης της ουσίας (αναστολή των διαιρούμενων κυττάρων). Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο.

Ενδεχόμενη γονοτοξικότητα και καρκινογόνος δράση

Η τεριφλουνομίδη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* θεωρήθηκε έμμεση επίδραση οφειλόμενη στην ανομοιογένεια της δεξαμενής νουκλεοτιδίων που προκύπτει από τη φαρμακολογία της αναστολής της DHO-DH. Ο ελάσσων μεταβολίτης TFMA (4-τριφθορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε μεταλλαξιογένεση και κλαστογένεση *in vitro* αλλά όχι *in vivo*.

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε στους αρουραίους, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της τεριφλουνομίδης στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν υπήρξαν εξωτερικές δυσπλασίες στους απογόνους αρσενικών αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί τεριφλουνομίδη πριν από το ζευγάρωμα με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η τεριφλουνομίδη ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις που εμπίπτουν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης όταν η τεριφλουνομίδη χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της θεραπείας με τεριφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός. Η εκτιμώμενη έκθεση του πλάσματος των θήλεων ατόμων μέσω του σπέρματος ενός άνδρα που έλαβε θεραπεία αναμένεται πως είναι 100 φορές χαμηλότερη από ότι με την έκθεση του πλάσματος μετά τη λήψη 14 mg τεριφλουνομίδης από του στόματος.

Τοξικότητα σε νεαρά ζώα

Αρουραίοι νεαρής ηλικίας που έλαβαν τεριφλουνομίδη από στόματος για 7 εβδομάδες από τον απογαλακτισμό έως τη σεξουαλική ωρίμανση δεν εμφάνισαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη, τη σωματική ή νευρολογική ανάπτυξη, τη μάθηση και τη μνήμη, την κινητική δραστηριότητα, τη

σεξουαλική ανάπτυξη ή τη γονιμότητα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιελάμβαναν αναιμία, μείωση της λεμφοειδικής ανταπόκρισης, δόσοεξαρτώμενη μείωση της εξαρτώμενης από τα T κύτταρα αντισωματική ανταπόκριση και μεγάλη μείωση των επιπέδων των IgM και IgG, και ήταν γενικά σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ενήλικες αρουραίους. Ωστόσο, η αύξηση των B κυττάρων που παρατηρήθηκε σε νεαρούς αρουραίους δεν παρατηρήθηκε σε ενήλικες αρουραίους. Η σημασία αυτής της διαφοράς είναι άγνωστη, ωστόσο καταδείχθηκε πλήρης αναστρεψιμότητα όπως και για τα περισσότερα από τα άλλα ευρήματα. Λόγω της υψηλής ευαισθησίας των ζώων στην τεριφλουνομίδη, οι νεαροί αρουραίοι εκτέθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα από εκείνα στα παιδιά και τους εφήβους με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

λακτόζη μονοϋδρική
άμυλο αραβοσίτου
κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο
άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
υπρομελλόζη (E464)
τιτανίου διοξείδιο (E171)
τάλκης (E553b)
πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)
σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
υπρομελλόζη (E464)
τιτανίου διοξείδιο (E171)
τάλκης (E553b)
πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες από αλουμίνιο συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάρτητες κυψέλες, μονάδων δόσης από αλουμίνιο - αλουμίνιο, συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 14x1, 28x1, 84x1 και 98x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες από αλουμίνιο συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 28 και 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάρτητες κυψέλες, μονάδων δόσης από αλουμίνιο - αλουμίνιο, συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 28x1 και 84x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/22/1693/005	14 δισκία
EU/1/22/1693/006	14 x 1 δισκία (μοναδιαία δόση)
EU/1/22/1693/007	28 δισκία
EU/1/22/1693/008	28 x 1 δισκία (μοναδιαία δόση)
EU/1/22/1693/009	84 δισκία
EU/1/22/1693/010	84 x 1 δισκία (μοναδιαία δόση)
EU/1/22/1693/011	98 δισκία
EU/1/22/1693/012	98 x 1 δισκία (μοναδιαία δόση)

14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/22/1693/001	28 δισκία
EU/1/22/1693/002	28 x 1 δισκία (μοναδιαία δόση)
EU/1/22/1693/003	84 δισκία
EU/1/22/1693/004	84 x 1 δισκία (μοναδιαία δόση)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Νοεμβρίου 2022.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- D. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul.Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Πολωνία

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Ολλανδία

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Μάλτα

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλέπε παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων·
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την κυκλοφορία του προϊόντος σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να συμφωνήσει σε ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές. Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι, μετά από συζήτηση και συμφωνία με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το Teriflunomide Accord κυκλοφορεί, κατά τη θέση σε κυκλοφορία και μετά από τη θέση σε κυκλοφορία, σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Teriflunomide Accord παρέχονται τα ακόλουθα:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)
- Εκπαιδευτικό υλικό για τους Επαγγελματίες Υγείας
- Εκπαιδευτική Κάρτα Ασθενών

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) θα περιέχει τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

1. Οι ΕΥ πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τους τα συγκεκριμένα ζητήματα ασφάλειας του Teriflunomide Accord που περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω περιλαμβάνοντας τις εξετάσεις και τις προφυλάξεις που χρειάζονται για την ασφαλή χρήση κατά την πρώτη συνταγογράφηση, και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας ως ακολούθως:
 - Κίνδυνος ηπατικών επιδράσεων
 - εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος χρειάζονται πριν από την έναρξη της αγωγής και περιοδικά κατά τη διάρκεια της αγωγής
 - Να εκπαιδεύεται ο ασθενής για τα σημεία και τα συμπτώματα ηπατικής νόσου και την ανάγκη να αναφέρουν στον ΕΥ τους εάν εμφανίσουν οποιοδήποτε από αυτά
 - Δυνητικός κίνδυνος τερατογένεσης
 - Να υπενθυμίζεται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (WOCP), συμπεριλαμβανομένων των εφήβων/των γονέων-φροντιστών τους, ότι το Teriflunomide Accord αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες και σε WOCP που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής και μετά από αυτή.
 - Να αξιολογείται τακτικά η πιθανότητα εγκυμοσύνης σε γυναίκες ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών ηλικίας κάτω των 18 ετών.
 - Να ενημερωθούν τα θήλαα παιδιά και/ή οι γονείς/φροντιστές των θηλέων παιδιών σχετικά με την ανάγκη επικοινωνίας με τον συνταγογράφοντα ιατρό μόλις το θήλυ παιδί υπό αγωγή με Teriflunomide Accord εμφανίσει εμμηνορρυσία. Θα πρέπει να παρέχονται συμβουλές στις νέες ασθενείς με ικανότητα αναπαραγωγής σχετικά με την αντισύλληψη και τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.
 - Να ελέγχεται η κατάσταση εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της αγωγής
 - Να εκπαιδεύονται οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία στην ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομίδη και μετά από αυτήν.
 - Να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να ενημερώνουν τον ιατρό τους αμέσως αν σταματήσουν την αντισύλληψη ή πριν την αλλαγή των μέτρων αντισύλληψης
 - Εάν γυναίκες ασθενείς μείνουν έγκυες παρά τη χρήση μέτρων αντισύλληψης, πρέπει να σταματήσουν το Teriflunomide Accord και να επικοινωνήσουν αμέσως με τον ιατρό τους, ο οποίος πρέπει:
 - ο Να εξετάσει και να συζητήσει με την ασθενή τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης
 - ο Να αναφέρει οποιοδήποτε περιστατικό κύησης στην Accord Healthcare καλώντας ή επικοινωνώντας στη διεύθυνση [συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο με τα σχετικά στοιχεία επικοινωνίας] ανεξάρτητα από τις ανεπιθύμητες εκβάσεις που θα παρατηρηθούν.
 - Κίνδυνος υπέρτασης
 - να ελέγχεται για ιστορικό υπέρτασης και ότι η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται καταλλήλως κατά τη διάρκεια της αγωγής

- η ανάγκη για ελέγχους της αρτηριακής πίεσης πριν από την αγωγή και περιοδικά κατά τη διάρκεια της αγωγής,
- Κίνδυνος αιματολογικών επιδράσεων
 - να συζητιέται ο κίνδυνος μείωσης του αριθμού των κυττάρων του αίματος (επηρεάζει κυρίως τα λευκά αιμοσφαίρια) και η ανάγκη για μετρήσεις του συνολικού αριθμού των κυττάρων του αίματος πριν από την αγωγή και περιοδικά κατά τη διάρκεια της αγωγής με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα
- Κίνδυνος λοιμώξεων/σοβαρών λοιμώξεων
 - Να συζητιέται η ανάγκη για επικοινωνία με τον ιατρό στην περίπτωση σημείων/συμπτωμάτων λοίμωξης ή εάν ο/η ασθενής λάβει άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης, εξετάστε το ενδεχόμενο εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης.
- 2. Μια υπενθύμιση για να παρέχεται στους ασθενείς/νόμιμους εκπροσώπους μια Εκπαιδευτική Κάρτα του/της Ασθενούς, περιλαμβανομένης της συμπλήρωσης των στοιχείων επικοινωνίας τους και να παρέχονται Εκπαιδευτικές Κάρτες του Ασθενούς προς αντικατάσταση αν είναι απαραίτητο·
- 3. Μία υπενθύμιση για συζήτηση με τον ασθενή/νόμιμο εκπρόσωπο σχετικά με το περιεχόμενο της Εκπαιδευτικής Κάρτας του Ασθενούς σε τακτική βάση σε κάθε συνάντηση τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο κατά τη διάρκεια της αγωγής
- 4. Να ενθαρρύνονται οι ασθενείς να επικοινωνούν με τον ιατρό τους για την ΠΣ ή/και τον Γενικό Ιατρό τους εάν εμφανίσουν οποιοδήποτε από τα σημεία και τα συμπτώματα που συζητιούνται στην Εκπαιδευτική Κάρτα του/της Ασθενούς
- 5. Κατά την ανανέωση της συνταγής, ελέγχονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα, πραγματοποιείται συζήτηση σχετικά με τους συνεχείς κινδύνους και την πρόληψή τους και διενεργούνται έλεγχοι για να διασφαλιστεί ότι η παρακολούθηση είναι επαρκής.

Η εκπαιδευτική κάρτα για τους/τις ασθενείς είναι σε συμφωνία με τις πληροφορίες επισήμανσης και περιλαμβάνει τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

1. Μια υπενθύμιση τόσο για τους/τις ασθενείς, όσο και για τους ΕΥ που εμπλέκονται στην αγωγή τους ότι ο/η ασθενής αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με την τεριφλουνομίδη, ένα φάρμακο, το οποίο:
 - Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε έγκυες γυναίκες
 - Απαιτεί ταυτόχρονη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία
 - Απαιτεί έναν έλεγχο για την κατάσταση εγκυμοσύνης πριν την αγωγή
 - Επηρεάζει την ηπατική λειτουργία
 - Επηρεάζει τον αριθμό των κυττάρων του αίματος και το ανοσοποιητικό σύστημα
2. Πληροφόρηση για να εκπαιδευτεί ο/η ασθενής για σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Να δίνεται προσοχή σε συγκεκριμένα σημεία και συμπτώματα, τα οποία ενδέχεται να υποδεικνύουν ηπατική νόσο ή λοίμωξη και εάν οποιαδήποτε από αυτά συμβούν, να επικοινωνούν με τον ιατρό/ΕΥ τους άμεσα
 - Να υπενθυμίζεται στις γυναίκες ασθενείς να ενημερώνουν τον ιατρό τους εάν θηλάζουν
 - Υπενθύμιση για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των κοριτσιών και των γονέων/φροντιστών τους
 - να γίνεται χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομίδη και μετά από αυτή
 - ότι ο ιατρός σας θα παράσχει συμβουλές σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο και την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη.
 - να διακόπτεται η αγωγή με την τεριφλουνομίδη αμέσως εάν υποψιαστούν ότι ενδέχεται να είναι έγκυες και να επικοινωνήσουν επίσης με τον ιατρό τους αμέσως
 - Υπενθύμιση για τους γονείς/φροντιστές ή τα κορίτσια

- να επικοινωνήσετε με τον ιατρό σας μόλις το κορίτσι εμφανίσει εμμηνορρυσία για πρώτη φορά προκειμένου να λάβετε συμβουλές σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο και την ανάγκη για αντισύλληψη.
- Εάν γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μείνουν έγκυες:
 - να υπενθυμίζεται τόσο στις ασθενείς όσο και στους ΕΥ αναφορικά με τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης
- Να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να δείχνουν την Εκπαιδευτική Κάρτα του/της Ασθενούς στους Ιατρούς/ΕΥ που εμπλέκονται με την ιατρική φροντίδα τους (ειδικά σε συμβάν ιατρικού επείγοντος ή/και εάν εμπλακούν νέοι Ιατροί/ΕΥ.)
- Να καταγράφεται η πρώτη ημέρα της συνταγής και τα στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου τους

3. Να ενθαρρύνονται οι ασθενείς να διαβάσουν το ΦΟΧ επιμελώς

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Teriflunomide Accord 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τεριφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7 mg τεριφλουνομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039, Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1693/005
EU/1/22/1693/006
EU/1/22/1693/007
EU/1/22/1693/008
EU/1/22/1693/009
EU/1/22/1693/010
EU/1/22/1693/011
EU/1/22/1693/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Teriflunomide Accord 7 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Teriflunomide Accord 7 mg δισκία
τεριφλουνομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Teriflunomide Accord 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τεριφλουνομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: λακτόζη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039, Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1693/001
EU/1/22/1693/002
EU/1/22/1693/003
EU/1/22/1693/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Teriflunomide Accord 14 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΑΔΑΣ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Teriflunomide Accord 14 mg δισκία
τεριφλουνομίδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από στόματος χρήση

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Teriflunomide Accord 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Teriflunomide Accord 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τεριφλουνομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Teriflunomide Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Teriflunomide Accord
3. Πώς να πάρετε το Teriflunomide Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Teriflunomide Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Teriflunomide Accord και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Teriflunomide Accord

Το Teriflunomide Accord περιέχει τη δραστική ουσία τεριφλουνομίδη, η οποία είναι ένας ανοσορρυθμιστικός παράγοντας και προσαρμόζει το ανοσοποιητικό σύστημα για να περιορίσει την επίθεσή του στο νευρικό σύστημα.

Ποια είναι η χρήση του Teriflunomide Accord

Το Teriflunomide Accord χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενήλικων, καθώς και παιδιών και εφήβων (ηλικίας 10 ετών και άνω) με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ).

Τι είναι η πολλαπλή σκλήρυνση

Η ΠΣ είναι μια μακροχρόνια ασθένεια που προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Το ΚΝΣ περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό. Στην πολλαπλή σκλήρυνση, το προστατευτικό περίβλημα (που ονομάζεται μυελίνη) γύρω από τα νεύρα του ΚΝΣ καταστρέφεται από φλεγμονή. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται απομυελίνωση. Αυτό αποτρέπει τα νεύρα από το να λειτουργήσουν σωστά.

Τα άτομα με υποτροπιάζουσα μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες κρίσεις (υποτροπές) με φυσικά συμπτώματα που προκαλούνται από την κακή λειτουργία των νευρών τους. Τα συμπτώματα αυτά ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στο περπάτημα
- προβλήματα όρασης
- προβλήματα ισορροπίας.

Τα συμπτώματα ενδέχεται να εξαφανιστούν τελείως μετά το τέλος του επεισοδίου υποτροπής, αλλά με την πάροδο του χρόνου, κάποια προβλήματα ενδέχεται να παραμένουν μεταξύ των υποτροπών. Αυτό μπορεί να προκαλέσει σωματικές αναπηρίες που ενδέχεται να επηρεάσουν τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Πώς δρα το Teriflunomide Accord

Το Teriflunomide Accord βοηθάει στο να προστατέψει το κεντρικό νευρικό σύστημα από τις επιθέσεις από το ανοσοποιητικό σύστημα, περιορίζοντας την αύξηση ορισμένων λευκοκυττάρων (λεμφοκυττάρων). Αυτό περιορίζει τη φλεγμονή που οδηγεί σε βλάβη των νευρών στην ΠΣ.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Teriflunomide Accord

Μην πάρετε το Teriflunomide Accord:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τεριφλουνομίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- εάν έχετε εμφανίσει ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση δέρματος, φουσκάλες και/ή πληγές στο στόμα μετά την λήψη τεριφλουνομίδης ή λεφλουνομίδης,
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα στο συκώτι,
- εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν θηλάζετε,
- εάν έχετε σοβαρό πρόβλημα, το οποίο επηρεάζει το ανοσοποιητικό σας σύστημα π.χ. σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS),
- εάν έχετε σοβαρό πρόβλημα στο μυελό των οστών ή εάν έχετε χαμηλό αριθμό ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας ή μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων,
- εάν υποφέρετε από σοβαρή λοίμωξη,
- εάν έχετε σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς, τα οποία απαιτούν αιμοκάθαρση,
- εάν έχετε πολύ χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα σας (υποπρωτεϊναιμία),

Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Teriflunomide Accord εάν:

- έχετε προβλήματα με το συκώτι ή/και εάν πίνετε μεγάλες ποσότητες οινοπνευματωδών. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να ελέγξει το πόσο καλά λειτουργεί το συκώτι σας. Εάν οι εξετάσεις δείξουν ότι υπάρχει πρόβλημα με το συκώτι, ο γιατρός ενδέχεται να διακόψει την αγωγή σας με το Teriflunomide Accord. Παρακαλούμε διαβάστε την παράγραφο 4.
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), είτε αυτή ελέγχεται με φάρμακα, είτε όχι. Το Teriflunomide Accord μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ο γιατρός σας θα ελέγχει την αρτηριακή σας πίεση πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τακτικά. Παρακαλούμε διαβάστε την παράγραφο 4.
- έχετε κάποια λοίμωξη. Πριν πάρετε το Teriflunomide Accord, ο γιατρός σας θα επιβεβαιώσει ότι το αίμα σας περιέχει αρκετά λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια. Καθώς το Teriflunomide Accord μειώνει τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο αίμα, αυτό ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να καταπολεμήσετε τη λοίμωξη. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος προκειμένου να ελέγξει τον αριθμό των λευκοκυττάρων σας εάν νομίζετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη. Οι λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα, συμπεριλαμβανομένου του επιχείλιου έρπητα ή του έρπητα ζωστήρα (λοίμωξη από τον ιό της ανεμευλογιάς- έρπητα ζωστήρα (VZV) στους ενήλικες) μπορεί να εμφανιστούν με τη θεραπεία με τεριφλουνομίδη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχουν εμφανιστεί σοβαρές επιπλοκές. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας εάν υποψιάζεστε ότι έχετε συμπτώματα λοιμώξεων από τον ιό του έρπητα. Παρακαλούμε διαβάστε την παράγραφο 4.
- έχετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.
- έχετε αναπνευστικά συμπτώματα.
- έχετε αδυναμία, μούδιασμα και πόνο στα χέρια και τα πόδια.
- πρόκειται να εμβολιαστείτε
- παίρνετε λεφλουνομίδη με το Teriflunomide Accord.
- αλλάζετε αγωγή από ή σε Teriflunomide Accord.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε κάποια ειδική αιματολογική εξέταση (επιπέδου ασβεστίου). Υπάρχει πιθανότητα εσφαλμένης ανίχνευσης χαμηλών επιπέδων ασβεστίου.

Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα

Ενημερώστε τον γιατρό εάν έχετε αναίτιο βήχα και δύσπνοια (δυσκολία στην αναπνοή). Ο γιατρός μπορεί να κάνει συμπληρωματικές εξετάσεις.

Παιδιά και έφηβοι

Το Teriflunomide Accord δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΣ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Οι προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που αναφέρονται παραπάνω ισχύουν και για τα παιδιά. Οι ακόλουθες πληροφορίες είναι σημαντικές για τα παιδιά και τους φροντιστές τους:

- φλεγμονή του παγκρέατος έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία του παγκρέατος.

Άλλα φάρμακα και Teriflunomide Accord

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ιδιαίτερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- λεφλουνομίδη, μεθοτρεξάτη και άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (συχνά ονομάζονται ανοσοκατασταλτικά ή ανοσορρυθμιστικά φάρμακα)
- ριφαμπικίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη για επιληψία
- Υπερικό (βαλσαμόχορτο – St. John's wort) (ένα φυτικό αντικαταθλιπτικό φάρμακο)
- ρεπαγλιδίνη, πιογλιταζόνη, νατεγλιδίνη ή ροσιγλιταζόνη για διαβήτη
- δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, πακλιταξέλη ή τοποτεκάνη για τον καρκίνο
- δουλοξετίνη για την κατάθλιψη, την ακράτεια ούρων ή σε νεφρική νόσο στους διαβητικούς
- αλοσετρόνη για την αντιμετώπιση της σοβαρής διάρροιας
- θεοφυλλίνη για το άσθμα
- τιζανιδίνη, ένα μυοχαλαρωτικό
- βαρφαρίνη, ένα αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται για την αραίωση του αίματος για την αποφυγή θρόμβων αίματος
- από του στόματος αντισυλληπτικά (που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη)
- κεφακλόρη, βενζυλοπενικιλίνη (πενικιλίνη G), σιπροφλοξασίνη για λοιμώξεις
- ινδομεθακίνη, κετοπροφαίνη για τον πόνο ή τη φλεγμονή
- φουροσεμίδα για καρδιακή νόσο
- σιμετιδίνη για τη μείωση του γαστρικού οξέος
- ζιδοβουδίνη για τη λοίμωξη από τον HIV
- ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη για την υπερχοληστερολαιμία (υψηλή χοληστερόλη)
- σουλφασαλαζίνη, για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή τη ρευματοειδή αρθρίτιδα
- χολεστυραμίνη για την υψηλή χοληστερόλη ή ανακούφιση από τη φαγούρα σε ασθένεια του συκωτιού
- ενεργοποιημένο άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης φαρμάκων ή άλλων ουσιών.

Κύηση και θηλασμός

Μην πάρετε το Teriflunomide Accord εάν είστε έγκυος ή εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε **έγκυος**.

Εάν είστε έγκυος ή μείνετε έγκυος στο διάστημα που παίρνετε το Teriflunomide Accord, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος το μωρό σας να γεννηθεί με συγγενείς ανωμαλίες. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο χωρίς να χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης. Εάν η κόρη σας φτάσει την έμμηνο ρύση ενώ παίρνει το Teriflunomide Accord, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό για το ποιος θα παρέχει εξειδικευμένη συμβουλευτική σχετικά με την αντισύλληψη και τους πιθανούς κινδύνους σε περίπτωση εγκυμοσύνης.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος μετά τη διακοπή της θεραπείας με Teriflunomide Accord, καθώς πρέπει να βεβαιωθείτε ότι το περισσότερο φάρμακο έχει φύγει από το

σώμα σας πριν επιχειρήσετε να μείνετε έγκυος. Η αποβολή της δραστικής ουσίας ενδέχεται να απαιτήσει έως 2 χρόνια για να συμβεί φυσιολογικά. Ο χρόνος μπορεί να μειωθεί σε λίγες εβδομάδες με τη λήψη ορισμένων φαρμάκων που επιταχύνουν την αποβολή του Teriflunomide Accord από το σώμα σας.

Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να επιβεβαιωθεί με εξέταση αίματος ότι η δραστική ουσία έχει απομακρυνθεί επαρκώς από τον οργανισμό σας, ενώ απαιτείται η επιβεβαίωση του θεράποντος γιατρού ότι τα επίπεδα του Teriflunomide Accord στο αίμα είναι αρκετά χαμηλά προκειμένου να επιτραπεί η προσπάθεια επίτευξης εγκυμοσύνης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή εξέταση, παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Εάν υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος ενώ λαμβάνετε το Teriflunomide Accord ή κατά τα δύο έτη μετά τη διακοπή της αγωγής, πρέπει να διακόψετε το Teriflunomide Accord και να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας **άμεσα** για να σας γίνει τεστ εγκυμοσύνης. Εάν η εξέταση επιβεβαιώσει ότι είστε έγκυος, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει αγωγή με ορισμένα φάρμακα για να απομακρύνει ταχέως και επαρκώς το Teriflunomide Accord από το σώμα σας, αφού αυτό θα μειώσει τον κίνδυνο για το μωρό σας.

Αντισύλληψη

Πρέπει να χρησιμοποιείτε κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με Teriflunomide Accord και μετά από αυτή. Η περιφλουνομίδη παραμένει στο αίμα σας για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της λήψης της. Συνεχίστε τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης μετά τη διακοπή της θεραπείας.

- Συνεχίστε μέχρι τα επίπεδα της περιφλουνομιδης στο αίμα σας να φτάσουν σε αρκετά χαμηλά επίπεδα - αυτό θα το ελέγξει ο γιατρός σας.
- Μιλήστε με τον γιατρό σας για τη μέθοδο αντισύλληψης που είναι καλύτερη για την περίπτωσή σας, καθώς και σε οποιαδήποτε πιθανή ανάγκη για αλλαγή της μεθόδου αντισύλληψης.

Μη λαμβάνετε το Teriflunomide Accord όταν θηλάζετε, αφού η περιφλουνομίδη περνά στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Teriflunomide Accord μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη, η οποία ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασής σας. Εάν σας επηρεάζει, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Teriflunomide Accord περιέχει λακτόζη

Το Teriflunomide Accord περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Teriflunomide Accord περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Teriflunomide Accord

Η αγωγή με το Teriflunomide Accord θα πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη γιατρού που έχει εμπειρία στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 14 mg ημερησίως.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 ετών και άνω)

Η δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος:

- Παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 40 kg: ένα δισκίο των 14 mg ημερησίως.
- Παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο ή ίσο με 40 kg: ένα δισκίο των 7 mg ημερησίως.

Στα παιδιά και τους εφήβους που επιτυγχάνουν σταθερό σωματικό βάρος άνω των 40 kg θα δοθούν οδηγίες από τον γιατρό τους να μεταβούν σε ένα δισκίο των 14 mg ημερησίως.

Οδός/τρόπος χορήγησης

Το Teriflunomide Accord είναι για από του στόματος χρήση. Το Teriflunomide Accord λαμβάνεται καθημερινά σε μία ημερήσια δόση, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας.

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με λίγο νερό.

Το Teriflunomide Accord μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Teriflunomide Accord από την κανονική

Εάν έχετε πάρει πάρα πολύ Teriflunomide Accord, καλέστε αμέσως τον γιατρό σας. Ενδέχεται να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες όμοιες με εκείνες που περιγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Teriflunomide Accord

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση σας την προγραμματισμένη ώρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Teriflunomide Accord

Μη σταματήσετε να λαμβάνετε το Teriflunomide Accord και μην αλλάξετε τη δόση σας χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι ή να γίνουν σοβαρές, εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από αυτές, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή του παγκρέατος που μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα πόνου στην κοιλιακή χώρα, ναυτία ή έμετο (η συχνότητα είναι συχνή σε παιδιατρικούς ασθενείς και όχι συχνή σε ενήλικες ασθενείς)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα εξανθήματος, κνίδωση, οίδημα των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου ή ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα δερματικού εξανθήματος, φλύκταινες, πυρετό ή έλκη στο στόμα σας
- σοβαρές λοιμώξεις ή σήψη (ένα είδος της λοίμωξης δυνητικά απειλητικό για τη ζωή), οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα υψηλού πυρετού, τρέμουλο, ρίγη, μειωμένη ροή ούρων, ή σύγχυση
- φλεγμονή των πνευμόνων που μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα δύσπνοιας ή επίμονο βήχα

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- σοβαρή ηπατική νόσος που μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα όπως κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών, ούρα πιο σκούρα από το φυσιολογικό, ανεξήγητη ναυτία και έμετος ή πόνος στην κοιλιά

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν με τις ακόλουθες συχνότητες:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πονοκέφαλος
- Διάρροια, τάση για έμετο
- Αύξηση της ALT (αυξημένα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- Λέπτυνση των τριχών

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, πονόλαιμος και δυσφορία κατά την κατάποση, κυστίτιδα, ιογενής γαστρεντερίτιδα, οδοντική λοίμωξη, λαρυγγίτιδα, μυκητίαση του πέλματος
- Λοιμώσεις από τον ιό του έρπητα, συμπεριλαμβανομένου του επιχείλιου έρπητα και του έρπητα ζωστήρα (λοίμωξη από τον ιό της ανεμευλογιάς- έρπητα ζωστήρα (VZV) στους ενήλικες) με συμπτώματα όπως φουσκάλες, κάψιμο, φαγούρα, μούδιασμα ή πόνο στο δέρμα, συνήθως στη μία πλευρά του άνω μέρους του σώματος ή του προσώπου, και άλλα συμπτώματα, όπως πυρετός και αδυναμία.
- Εργαστηριακές τιμές: Έχει παρατηρηθεί με εξετάσεις μία μείωση του αριθμού των ερυθρών κυττάρων (αναιμία), αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές των δεικτών του ήπατος και των λευκοκυττάρων (βλέπε παράγραφο 2) καθώς επίσης και αυξήσεις σε ένα μυϊκό ένζυμο (κρεατινοφωσφοκινάση).
- Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις
- Αίσθημα άγχους
- Τσιμπήματα, αδυναμία, μούδιασμα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή πόνος στη μέση ή στο πόδι (ισχιαλγία)· αίσθημα μούδιασματος, καύσου, μυρμηγκιάσματος ή πόνου στις παλάμες και στα δάχτυλα (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα)
- Αίσθηση των παλμών σας
- Αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Έμετος, πονόδοντος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας
- Εξάνθημα, ακμή
- Πόνος στους τένοντες, τις αρθρώσεις, τα κόκκαλα, μυϊκός πόνος (μυοσκελετικός πόνος),
- Ανάγκη για ούρηση συχνότερη από την κανονική
- Έντονη έμμηνος ρύση
- Πόνος
- Έλλειψη ενέργειας ή αίσθηση αδυναμίας (εξασθένιση)
- Απώλεια βάρους

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ήπια θρομβοπενία)
- Αυξημένη αίσθηση ή ευαισθησία, ιδιαίτερα στο δέρμα, οξύς πόνος σε ένα ή περισσότερα νεύρα, προβλήματα στα νεύρα των χεριών και των ποδιών (περιφερική νευροπάθεια)
- Διαταραχές των ονύχων, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις
- Μετατραυματικός πόνος
- Φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτιδα)
- Ψωρίαση
- Φλεγμονή του στόματος/των χειλιών
- Μη φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα

Σπάνιες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- Φλεγμονή ή βλάβη στο ήπαρ

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Πνευμονική υπέρταση

Παιδιά (ηλικίας 10 ετών και άνω) και έφηβοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω ισχύουν και για τα παιδιά και τους εφήβους. Οι ακόλουθες πληροφορίες είναι σημαντικές για τα παιδιά, τους εφήβους και τους φροντιστές τους:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Φλεγμονή του παγκρέατος

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Teriflunomide Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Η δραστική ουσία είναι η τεριφλουνομίδη. Κάθε δισκίο περιέχει 7 mg τεριφλουνομίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, υπομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172).

Teriflunomide Accord 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Η δραστική ουσία είναι η τεριφλουνομίδη. Κάθε δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, υπομελλόζη (E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132)).

Εμφάνιση του Teriflunomide Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Teriflunomide Accord 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα Teriflunomide Accord 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο ανοιχτού πρασινωπού-μπλε γκρι έως απαλού πρασινωπού-μπλε χρώματος, σχήματος εξαγώνου, περίπου 7,3 x 6,9 mm, με ανάγλυφο «T1» στη μία πλευρά και απλό στην άλλη πλευρά.

Το Teriflunomide Accord διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν:

- 14, 28, 84 και 98 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου-αλουμινίου
- διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης αλουμινίου-αλουμινίου 14x1, 28x1, 84x1 και 98x1 δισκίων.

Teriflunomide Accord 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα Teriflunomide Accord 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπλε χρώματος, σχήματος πενταγώνου, με ανάγλυφο «T2» στη μία πλευρά και στην άλλη πλευρά.

Το Teriflunomide Accord διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν:

- 28 και 84 δισκία σε κυψέλες αλουμινίου-αλουμινίου
- διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης αλουμινίου-αλουμινίου 28x1 και 84x1 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll De Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039, Ισπανία

Παρασκευαστής

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, Πολωνία

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht, Ολλανδία

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Μάλτα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.

Τηλ: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Παράρτημα IV

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών)
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την τεριφλουνομίδη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για τις λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα από την (τις) κλινική(-ές) δοκιμή(-ές), τη βιβλιογραφία, τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων σε κάποιες περιπτώσεις μιας πιθανής χρονικής συσχέτισης, μιας θετικής απευαισθητοποίησης και/ή εκ νέου ευαισθητοποίησης και λαμβάνοντας υπόψη έναν πιθανό μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιολογική σχέση μεταξύ της τεριφλουνομίδης και των λοιμώξεων από τον ιό του έρπητα είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν τεριφλουνομίδη θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την τεριφλουνομίδη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τεριφλουνομίδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.