

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Teriflunomide Accord 14 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

14 mg teriflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

72 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Kék színű, ötszögű, körülbelül 7,30 × 7,20 mm-es filmtabletta, egyik oldalán „T2” mélynyomással, másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Teriflunomide Accord relapszáló remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőttek és 10 éves és ennél idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott (kérjük, az 5.1 pontban olvassa el az azokra a populációkra vonatkozó fontos információkat, amelyekben a hatásosságát bizonyították).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Sclerosis multiplex kezelésében jártas orvosnak kell elindítania és felügyelnie a kezelést.

Adagolás

Felnőttek

Felnőtteknek, a teriflunomid javasolt adagja naponta egyszer 14 mg.

Gyermekek és serdülők (10 éves és idősebb)

A teriflunomid javasolt adagja (10 éves és idősebb) gyermekeknél és serdülőknél a testtömegtől függ:

- >40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: naponta egyszer 14 mg.
- ≤40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: naponta egyszer 7 mg.

A Teriflunomide Accord csak 14 mg-os filmtabletta formájában kapható. Így a Teriflunomide Accord nem adható be ≤40 kg testtömegű, a teljes 14 mg-os adagnál kevesebbet igénylő gyermekeknek és serdülőknél. Ha alternatív adagra van szükség, más teriflunomid-tartalmú készítményeket kell alkalmazni, amelyek ilyen lehetőséget kínálnak.

A stabilan 40 kg feletti gyermekeknél és serdülőknél naponta egyszeri 14 mg adagra kell váltani.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Teriflunomide Accord óvatosan alkalmazandó 65 életévüket betöltött betegeknél, mert a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe, közepes vagy súlyos vesekárosodás esetén (ha a beteg nincs dializálva). Dialíziskezelésben részesülő, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Ezért ebben a populációban a teriflunomid ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepes fokú májkárosodás esetén. A teriflunomid ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Gyermekek (10 évesnél fiatalabb)

A teriflunomid biztonságosságát és hatásosságát 10 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A filmtabletták szájon át alkalmazandók. A tablettákat egészben kell lenyelni, egy kis vízzel. A filmtabletta étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child–Pugh „C” stádium).

Terhes nők, továbbá fogamzóképes, a teriflunomid-kezelés alatt és után megbízható fogamzásgátlást nem alkalmazó nők, amennyiben a teriflunomid plazmaszintje 0,02 mg/l fölött van (lásd 4.6 pont). A kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhességet (lásd 4.6 pont).

Szoptató nők (lásd 4.6 pont).

Súlyosan immunhiányos állapotban lévő pl. szerzett immunhiányos szindrómában (AIDS) szenvedő betegek.

Jelentősen csökkent csontvelőfunkciójú betegek, vagy jelentős anaemia, leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia esetén.

Súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek, a fertőzés megszűnéséig (lásd 4.4 pont).

Dialíziskezelésben részesülő, súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek, mert ezzel a betegcsoporttal nincs elegendő klinikai tapasztalat.

Súlyos hypoproteinaemiában (pl. nephrosis szindrómában) szenvedő betegek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Monitorozás

Kezelés előtt

A teriflunomid-kezelés megkezdése előtt a következőket szükséges értékelni

- Vérvnyomás

- Glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [más néven alanin aminotranszferáz, ALAT])
- Teljes vérkép, beleértve a minőségi vérképet és a thrombocytaszámot is

A kezelés alatt

A teriflunomiddal történő kezelés alatt a következőket szükséges monitorozni:

- Vényomás
 - Rendszeres ellenőrzés
- Glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [más néven alanin aminotranszferáz, ALAT])
 - A májenzimszinteket a kezelés első 6 hónapja alatt legalább négyhetente, azt követően pedig rendszeresen ellenőrizni kell.
 - Meg kell fontolni további ellenőrzések elvégzését, ha a teriflunomidot már előzetesen fennálló májbetegségekben szenvedő betegeknél vagy más, potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerrel egyidejűleg alkalmazzák, illetve olyan esetben, ha a klinikai jelek és tünetek, mint a megmagyarázhatatlan eredetű hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia vagy sárgaság, és/vagy sötét színű vizelet ezt indokolják. A májenzimszinteket a kezelés első 6 hónapja alatt legalább kéthetente, azt követően pedig a kezelés megkezdésétől számítva legalább 8 hetente ellenőrizni kell legalább még 2 évig.
 - Ha a megnövekedett GPT- (ALAT) érték a normál érték felső határának 2-3-szorosa között van, hetente ellenőrzést kell végezni.
- Teljes vérkép vizsgálata szükséges, a kezelés alatt jelentkező klinikai panaszok és tünetek alapján (pl. fertőzés).

Gyorsított eliminációs eljárás

A teriflunomid lassan eliminálódik a plazmából. Gyorsított eliminációs eljárás nélkül átlagosan 8 hónapig tart, amíg a plazmakoncentráció 0,02 mg/l szintre csökken, de a hatóanyag clearance egyéenkénti eltérései miatt akár 2 évig is eltarthat. A teriflunomid abbahagyása után bármikor alkalmazható a gyorsított eliminációs eljárás (lásd 4.6 és 5.2 pontokat az eljárással kapcsolatos részletekért).

Hepatikus hatások

A teriflunomiddal kezelt betegeknél a májenzimek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Ezek az emelkedett értékek főként a kezelés első 6 hónapjában jelentkeztek.

A teriflunomid-kezelés során gyógyszer okozta májkárosodás (DILI, drug induced liver injury) eseteket figyeltek meg, melyek esetenként halálos kimenetelűek voltak. A legtöbb, gyógyszer okozta májkárosodás eset hetekkel vagy hónapokkal a teriflunomid-kezelés megkezdése után jelentkezett, de tartós használat esetén is jelentkezhet gyógyszer okozta májkárosodás.

A teriflunomiddal összefüggő májenzimszint-emelkedés és gyógyszer okozta májkárosodás kockázata fokozott lehet a már előzetesen májbetegségben szenvedő, az egyidejűleg más hepatotoxikus gyógyszerrel kezelt, és/vagy jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztó betegeknél. Ezért náluk gondosan ellenőrizni kell a májkárosodás jeleit és tüneteit.

A teriflunomid-terápiát le kell állítani és fontolóra kell venni gyorsított eliminációs eljárás alkalmazását, ha felmerül a májkárosodás gyanúja. Ha beigazolódik, hogy emelkedett értékűek a májenzimek (meghaladják a normálérték felső határának háromszorosát), akkor a teriflunomid-kezelést abba kell hagyni.

A kezelés leállításánál esetén, a májfunkciós vizsgálatokat folytatni kell a transzamináz-szintek normalizálásáig.

Hypoproteinaemia

Mivel a teriflunomid erősen kötődik a proteinekhez, és a kötődés az albumin-koncentrációtól függ, a nem kötött teriflunomid plazmakoncentrációja várhatóan meg fog nőni hypoproteinaemiás – pl. nephrosis szindrómás – betegeknél. A teriflunomid nem alkalmazható súlyos hypoproteinaemiás állapotú betegeknél.

Vérnyomás

A teriflunomid-kezelés során vérnyomás-emelkedés fordulhat elő (lásd 4.8 pont). A vérnyomást a teriflunomid-kezelés megkezdése előtt és azt követően is rendszeresen ellenőrizni kell. A teriflunomid-kezelés előtt és alatt a vérnyomás-emelkedést megfelelően kezelni kell.

Fertőzések

A teriflunomid-kezelés megkezdését súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a fertőzés megszűnéséig el kell halasztani.

Placebokontrollos vizsgálatokban nem figyelték meg a súlyos fertőzések gyakoribbá válását a teriflunomid mellett (lásd 4.8 pont). Ha egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, a teriflunomid immunmoduláns hatása miatt fontolóra kell venni a teriflunomid-kezelés szüneteltetését, és a kezelés ismételt elkezdése előtt újból mérlegelni kell a várható előnyöket és kockázatokat. A prolongált felezési idő miatt fontolóra kell venni az elimináció kolesztiraminos vagy orvosi szénas gyorsítását. A teriflunomid-kezelésben részesülő betegeket fel kell szólítani arra, hogy ha fertőzésre utaló tüneteket észlelnek, tájékoztassák orvosukat. Az aktív akut vagy krónikus fertőzésben szenvedő betegek a fertőzés gyógyulásáig nem kezdhetik el a teriflunomid-kezelést.

A latens tuberculosis fertőzést hordozó betegeknél a teriflunomid biztonságossága nem ismert, mert a klinikai vizsgálatokban nem végeztek szisztematikus tuberculosis-szűrést. A tuberculosis-szűrésen pozitív betegeket a terápia megkezdése előtt a standard orvosi gyakorlat szerint kezelni kell.

Respiratorikus reakciók

A forgalomba hozatalt követő időszakban a teriflunomiddal kapcsolatban interstitialis tüdőbetegségről (interstitial lung disease, ILD) valamint pulmonalis hypertonia eseteiről számoltak be. A kockázat fokozott lehet azoknál a betegeknél, akiknél korábban már jelentkezett ILD.

Az ILD akut módon, változatos klinikai formában a kezelés alatt bármikor előfordulhat.

Az ILD halálos kimenetelű lehet. Az újonnan jelentkező vagy a súlyosbodó pulmonalis tünetek – pl. perzisztáló köhögés vagy nehézlégzés – okot adhatnak a terápia felfüggesztésére és a megfelelő további kivizsgálásokra. Amennyiben a gyógyszer adásának megszakítása válik szükségessé, megfontolandó a gyorsított eliminációs eljárás megindítása.

Haematológiai hatások

A fehérvérsejtszám csökkenése (átlagosan <15% a kiindulási szinthez képest) volt megfigyelhető (lásd 4.8 pont). Óvintézkedésként a kezelés megkezdése előtt rendelkezésre kell állnia egy friss teljes vérvétel beleértve a minőségi vérvételt és thrombocytaszámot, és a kezelés alatt esetleges klinikai jelek és tünetek megjelenésekor (pl. fertőzések) vizsgálni kell teljes vérvételt.

Az előzetesen fennálló anaemia, leukopenia és/vagy thrombocytopenia, valamint a csökkent csontvelőfunkció, illetve a csontvelő-károsodás fennálló kockázata mind olyan tényezők, amelyek mellett fokozott a haematológiai rendellenességek kockázata. Ha ilyen hatások jelentkeznek, a teriflunomid plazmaszintjének csökkentése érdekében fontolóra kell venni a gyorsított eliminációs eljárást (lásd fent).

Súlyos haematológiai reakciók – köztük pancytopenia – esetében a teriflunomidot és minden más, egyidejű myelosuppressív kezelést le kell állítani, és fontolóra kell venni a teriflunomid gyorsított eliminációs eljárásának megkezdését.

Bőrreakciók

A teriflunomiddal kapcsolatban súlyos, esetenként halálos bőrreakciókról, köztük Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxikus epidermalis necrolysisről (TEN), és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be.

Ha olyan bőr- és/vagy nyálkahártya-reakciók (stomatitis ulcerosa) észlelhetők, amelyek felvetik egy súlyos, generalizált bőrreakció (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis – Lyell-szindróma, vagy eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció) gyanúját, a teriflunomid-kezelést és minden egyéb, feltételezhetően ezzel összefüggő kezelést le kell állítani, és azonnal meg kell kezdeni a gyorsított eliminációs eljárást. Ilyen esetekben a beteget soha nem szabad újból teriflunomiddal kezelni (lásd 4.3 pont).

Újonnan kialakuló psoriasisról (beleértve a pustulás psoriasist) és a már fennálló psoriasis súlyosbodásáról számoltak be a teriflunomid alkalmazásával kapcsolatban. A kezelés leállítását és gyorsított eliminációs eljárás megkezdését mérlegelendő, figyelembe véve a páciens betegségét és kórelőzményét.

Peripheriás neuropathia

Teriflunomiddal kezelt betegeknél peripheriás neuropathia eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). A legtöbb beteg állapota javult a teriflunomid leállítását követően. Jóllehet a végső kimenetel tekintetében nagy volt a variabilitás, azaz néhány beteg neuropathiája meggyógyult és néhány betegnek tartós tünetei maradtak. Ha egy teriflunomidot szedő betegnél bizonyított peripheriás neuropathia alakul ki, fontolóra kell venni a teriflunomid-kezelés leállítását és a gyorsított eliminációs eljárás végrehajtását.

Vakcináció

Két klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy az inaktivált új antigénekkal történő védőoltás (alapimmunizáció) és az antigénekkal való ismételt találkozás (emlékeztető oltás) biztonságos és hatékony a teriflunomid-kezelés alatt. Az élő, attenuált vírust tartalmazó vakcinák fertőzésveszélyt jelenthetnek, ezért kerülendők.

Immunszuppresszív vagy immunmoduláns terápiák

A teriflunomid anyavegyülete a leflunomid, ezért a teriflunomid és a leflunomid együttes alkalmazása nem javasolt.

Az SM kezelést szolgáló antineoplasztikus, ill. immunszuppresszív terápiákkal történő együttes alkalmazást nem értékelték. Azok a biztonságossági vizsgálatok, melyekben a teriflunomidot béta-interferonnal vagy glatiramer-acetáttal együtt alkalmazták legfeljebb egy évig, nem tártak fel semmilyen különleges biztonságossági kockázatot, de a mellékhatások előfordulási gyakorisága magasabb volt a teriflunomid monoterápiához képest. A sclerosis multiplex kezelését célzó ilyen kombinációk hosszú távú biztonságosságát nem igazolták.

Áttérés más gyógyszerről a teriflunomidra, illetve fordítva

A teriflunomid és interferon béta vagy glatiramer-acetát együttes alkalmazására vonatkozó klinikai adatok alapján nincs szükség várakozási periódusra, amikor megkezdik a teriflunomid-kezelést az interferon béta vagy a glatiramer-acetát után, illetve amikor interferon bétát vagy glatiramer-acetátot kezdenek alkalmazni a teriflunomid után.

A natalizumab hosszú felezési ideje miatt egyidejű expozíció és így egyidejű immunológiai hatások fordulhatnak elő akár 2-3 hónapig a natalizumab leállítását követően, ha a teriflunomid-kezelést azonnal megkezdik. Ezért a betegek natalizumabról teriflunomidra történő átállításakor elővigyázatosság szükséges.

A fingolimod felezési ideje alapján 6 hetes kezelés nélküli időszak szükséges a keringésből való kiürülés érdekében, és 1-2 hónap szükséges ahhoz, hogy a lymphocyták száma visszatérjen a normál tartományba a fingolimod leállítását követően. Ha a teriflunomid-kezelést ez alatt az időszak alatt kezdik el,

akkor az egyidejű fingolimod-expozíciót eredményez. Ez additív hatással lehet az immunrendszerre, ezért körültekintően kell eljárni.

SM-es betegeknek a $t_{1/2z}$ medián értéke kb. 19 nap volt 14 mg-os ismételt dózisok után. Ha olyan döntés születik, hogy leállítják a teriflunomid-kezelést, akkor 5 felezési időn (kb. 3 és fél hónapon, néhány betegnél még hosszabb időn) belül megkezdett más terápia egyidejű teriflunomid-expozíciót okoz. Ez additív hatással lehet az immunrendszerre, ezért körültekintően kell eljárni.

Zavaró hatás az ionizált kalcium-szintek meghatározásával kapcsolatban

Az ionizált kalcium szintjének mérése helytelen csökkent értékeket mutathat leflunomid és/vagy teriflunomid (a leflunomid aktív metabolitja) alkalmazása során az ionizált kalciumelemző típusától (pl. vérgázelemző) függően. Ezért meg kell kérdőjelezni az ionizált kalcium csökkent szintjének valóságát a leflunomiddal vagy teriflunomiddal kezelt betegek esetében. Kétes mérési eredmények esetén a teljes szérum kalcium albuminra korrigált koncentrációjának meghatározása javasolt.

Gyermekek és serdülők

Pancreatitis

A gyermekeknek és serdülőknél folytatott klinikai vizsgálatban, a teriflunomidot kapó betegeknek pancreatitist, néhány esetben akut pancreatitist figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A klinikai tünetek közé tartozott a hasi fájdalom, a hányinger és/vagy a hányás. A betegeknek a szérum amiláz és lipáz szint is emelkedett volt. A tünetek néhány hónaptól 3 évig terjedő időszakon belül jelentkeztek. A betegeket tájékoztatni kell a pancreatitisre jellemző tünetekről. A pancreatitis gyanúja esetén, hasnyálmirigy enzim vizsgálatot és ezzel összefüggő laborvizsgálatokat kell végezni. A pancreatitis igazolása esetén, a teriflunomid-kezelést meg kell szakítani és gyorsított eliminációs eljárást kell indítani (lásd 5.2 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Laktóz

Mivel a Teriflunomide Accord laktózt tartalmaz, ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más hatóanyagok teriflunomidra gyakorolt farmakokinetikai kölcsönhatásai

A teriflunomid elsődleges biotranszformációs útja a hidrolízis. Az oxidáció csak kisebb szerepet játszik.

Potens citokróm P450 (CYP) és transzporter induktorok:

Rifampicin (amely CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A induktor, valamint a P-glikoprotein [P-gp] és emlőrákrezisztens protein [BCRP] efflux transzporterek egyik induktora) ismételt dózisainak (600 mg naponta egyszer, 22 napig) teriflunomiddal (70 mg egyszeri dózis) történő együttes adása kb. 40%-os csökkenést okozott a teriflunomid-expozícióban. A rifampicin és más, ismert potens CYP és transzporter induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin és közönséges orbáncfű) óvatosan alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt.

Kolesztiramin vagy orvosi szén

Nem javasolt, hogy a teriflunomid-kezelésben részesülő betegek kolesztiramint vagy aktív szenet kapjanak (kivéve azokat az eseteket, amikor a gyors elimináció a cél), mert ezek a szerek a plazmakoncentráció gyors és jelentős csökkenéséhez vezetnek. Feltételezhető, hogy a mechanizmus a teriflunomid enterohepaticus körforgásának megszakítása és/vagy gastrointestinalis dialysise.

A teriflunomid más anyagokra gyakorolt farmakokinetikai kölcsönhatásai

A teriflunomid CYP2C8 szubsztrátra gyakorolt hatása: repaglinid

Növekedés mutatkozott a repaglinid átlagos C_{max} - és AUC-értékében (1,7-szeres, illetve 2,4-szeres) a teriflunomid ismételt dózisai után, azt valószínűsítve, hogy a teriflunomid egy *in vivo* CYP2C8-inhibitor. Ezért a CYP2C8 által metabolizált gyógyszerek – pl. repaglinid, paklitaxel, pioglitazon vagy roziglitazon – körültekintéssel alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt.

A teriflunomid oralis fogamzásgátlókra gyakorolt hatása: 0,03 mg etinilösztadiol és 0,15 mg levonorgesztrel

A teriflunomid ismételt dózisai után növekedés mutatkozott az etinilösztadiol átlagos C_{max} és AUC₀₋₂₄ értékeiben (1,58-szoros, illetve 1,54-szoros), valamint a levonorgesztrel átlagos C_{max} és AUC₀₋₂₄ értékeiben (1,33-szoros, illetve 1,41-szoros). Habár nem várható, hogy a teriflunomid ilyen hatása hátrányosan befolyásolná az oralis fogamzásgátlók hatásosságát, ezt figyelembe kell venni, amikor a teriflunomid-kezelés alatt alkalmazott oralis fogamzásgátló kezelést kiválasztják vagy módosítják.

A teriflunomid CYP1A2 szubsztrátra gyakorolt hatása: koffein

A teriflunomid ismételt dózisai után a koffein (CYP1A2 szubsztrát) átlagos C_{max} -a 18%-kal és AUC-je 55%-kal csökkent, azt valószínűsítve, hogy a teriflunomid egy gyenge *in vivo* CYP1A2-induktor. Ezért a CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek – pl. duloxetin, aloszetron, teofillin és tizanidin – körültekintéssel alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt, mert csökkenhet ezeknek a gyógyszereknek a hatásossága.

A teriflunomid warfarinra gyakorolt hatása

A teriflunomid ismételt dózisai nem voltak hatással az S-warfarin farmakokinetikájára, azt jelezve, hogy a teriflunomid se nem CYP2C9-inhibitor, se nem CYP2C9-induktor. De a warfarin és a teriflunomid együttes alkalmazásakor 25%-os csökkenés volt megfigyelhető a nemzetközi normalizált arányban (INR) ahhoz képest, mint amit warfarin önálló alkalmazása esetén mértek. Ezért amikor warfarint teriflunomiddal egy időben alkalmaznak, szorosan követni és monitorozni kell az INR értékét.

A teriflunomid szerves anion transzporter 3 (OAT3) szubsztrátokra gyakorolt hatása

Növekedés mutatkozott a cefaklór átlagos C_{max} és AUC értékében (1,43-szoros, illetve 1,54-szoros), a teriflunomid ismételt dózisai után, azt valószínűsítve, hogy a teriflunomid egy *in vivo* OAT3-inhibitor. Ezért körültekintéssel kell eljárni, amikor a teriflunomidot egy időben alkalmazzák OAT3-szubsztrátokkal – pl. cefaklór, benzilpenicillin, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofen, furoszemid, cimetidín, metotrexát, zidovudin.

A teriflunomid BCRP- és/vagy szerves anion transzporter B1 és B3 polipeptid (OATP1B1/B3) szubsztrátokra gyakorolt hatása

Növekedés mutatkozott a rozuvasztatin átlagos C_{max} és AUC értékeiben (2,65-szoros, illetve 2,51-szoros) a teriflunomid ismételt dózisai után. De ennek a plazma rozuvasztatin-expozíció növekedésnek nem volt nyilvánvaló hatása a HMG-CoA reduktáz aktivitásra. Teriflunomiddal való egyidejű alkalmazáskor a rozuvasztatin dózisának 50%-os csökkentése javasolt. Más BCRP-szubsztrátok (pl. metotrexát, topotekán, szulfaszalazin, daunorubicin, doxorubicin) és az OATP család más szubsztrátjainak esetében – különösen a HMG-Co reduktáz-inhibitoroknál – (pl. szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin) a teriflunomid egyidejű alkalmazását körültekintően kell végezni. A betegeknél szorosan monitorozni kell a túlzott gyógyszer-expozíció jeleit és tüneteit, és fontolóra kell venni ezen gyógyszerek dózisának csökkentését.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Alkalmazása férfiaknál

A teriflunomid-kezelésből származó, férfiak által mediált embryo-foetalis toxicitás kockázata alacsonynak tekinthető (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A teriflunomid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség alatt alkalmazott teriflunomid súlyos születési rendellenességeket okozhat. A teriflunomid ellenjavallt a terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a teriflunomid-kezelés alatt és utána is, amíg a teriflunomid plazmaszintje 0,02 mg/l fölött van. Ebben az időszakban a nőbetegeknek kezelőorvosukkal meg kell beszélniük a fogamzásgátlás abbahagyására vagy módosítására vonatkozó, minden tervüket. A teriflunomiddal kezelt lánygyermeknek és/vagy a leánygyermek szüleinek/gondviselőinek tájékoztatniuk kell a kezelőorvost, ha a lánygyermek először menstruálni kezd. A fogamzóképes nőbetegekkel meg kell beszélni a fogamzásgátlás módjait és a magzatra gyakorolt esetleges kockázatot. A beteget nőgyógyászhoz kell irányítani.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha késik a menstruációja vagy bármilyen egyéb okból terhességre gyanakszik, meg kell szakítani a teriflunomid-kezelést és haladéktalanul értesítenie kell a kezelőorvosát terhességi vizsgálatot kérve, és amennyiben az pozitív, akkor a betegnek és a kezelőorvosnak meg kell beszélnie a terhesség kockázatait. Lehetséges, hogy ha a menstruáció késésekor azonnal megkezdik az alább leírt gyorsított eliminációs eljárást és ezzel gyorsan csökkentik a vérben lévő teriflunomid-szintet, akkor azzal csökkenthető a magzatot fenyegető kockázat.

Ha a teriflunomid-kezelésben részesülő nő teherbe szeretne esni, a gyógyszer alkalmazását le kell állítani, és gyorsított eliminációs eljárás javasolt, hogy minél hamarabb 0,02 mg/l alá sikerüljön vinni a plazmakoncentrációt (lásd alább):

Ha nem alkalmaznak gyorsított eliminációs eljárást, a teriflunomid plazmaszintje várhatóan átlagosan 8 hónapig 0,02 mg/l fölött marad, és néhány betegben akár 2 év is eltelhet, mire a plazmakoncentráció 0,02 mg/l alá csökken. Ezért mielőtt egy nő megpróbálna teherbe esni, mindenképpen meg kell mérni a teriflunomid plazmakoncentrációját. Ha már megállapították, hogy a teriflunomid plazmakoncentrációja 0,02 mg/l alatt van, a plazmakoncentrációt 14 nap (vagy több) elteltével újból meg kell mérni. Ha a plazmakoncentráció mindkét alkalommal 0,02 mg/l alatt van, akkor nem várható magzati kockázat.

A minta tesztelésére vonatkozó további információkért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához, illetve annak helyi képviselőjéhez (lásd 7. pont).

Gyorsított eliminációs eljárás

A teriflunomid-kezelés leállítása után:

- a beteg 8 g kolesztiramint kap naponta 3-szor, 11 napon keresztül; vagy naponta 3-szor 4 g kolesztiramint is alkalmazható, ha a napi 3-szori 8 g-os dózist a beteg nem tolerálja jól,
- alternatív módszer: szájon át adott 50 g orvosi szénpor 12 óránként, 11 napon keresztül.

A gyorsított eliminációs eljárások bármelyikét alkalmazzák is, legalább 14 nap különbséggel elvégzett 2 külön teszttel kell ellenőrizni a teriflunomid eliminációját, és a 0,02 mg/l alatti plazmakoncentráció első észlelésétől számított legalább másfél hónapos várakozási időt kell tartani a fogamzás előtt.

Mind a kolesztiramint, mind az orvosi szén befolyásolhatja az ösztrogének és progeszto gének felszívódását, ezért a kolesztiraminnal vagy orvosi szénnel végzett gyorsított eliminációs eljárás alatt az orális fogamzásgátló szerek nem garantálnak megbízható fogamzásgátlást. Egyéb fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Állatkísérletek azt igazolták, hogy a teriflunomid kiválasztódik az anyatejbe. A teriflunomid ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

Állatkísérletek eredményei nem igazoltak a termékenységre kifejtett hatást (lásd 5.3 pont). Habár nem állnak rendelkezésre humán adatok, nem várható, hogy a gyógyszer hatással lenne a férfiak vagy nők termékenységére.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Teriflunomide Accord nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az anyavegyülettel, a leflunomiddal kapcsolatban jelentett néhány mellékhatás – pl. a szédülés – ronthatja a beteg koncentráció- és reakcióképességét. Ilyenkor a betegnek tartózkodnia kell a gépjárművezetéstől és a gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A teriflunomiddal kezelt betegek körében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: fejfájás (17,8% vagy 15,7%), diarrhoea (13,1% vagy 13,6%), emelkedett GPT- (ALAT) szint (13% vagy 15%), nausea (8% vagy 10,7%) és alopecia (9,8% vagy 13,5%). Általában a fejfájás, a diarrhoea, a nausea és az alopecia enyhe vagy közepes súlyosságú és átmeneti volt, és ritkán vezetett a kezelés megszakításához.

A teriflunomid a leflunomid fő metabolitja. A rheumatoid arthritisben vagy arthritis psoriaticában szenvedő betegekben alkalmazott leflunomid biztonságossági profilja iránymutató lehet, amikor teriflunomidot írnak fel SM-betegek számára.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A teriflunomidot négy placebokontrollos vizsgálatban (1045, ill. 1002 beteg a teriflunomid 7 mg, ill. 14 mg dóziscsoportban) és egy aktív komparátoros vizsgálatban (110 beteg minden egyes teriflunomid-kezelési csoportban) értékelték, amelyekben összesen 2267, a sclerosis multiplex (RSM) relapszáló formájában szenvedő felnőtt beteget kezeltek teriflunomiddal (1155 beteg kapott napi 7 mg-ot, 1112 beteg pedig napi 14 mg-ot), a kezeléseik időtartamának mediánértéke kb. 672 nap volt.

A placebokontrollos vizsgálatokban a teriflunomiddal kapcsolatban, a felnőtt betegeknél jelentett mellékhatások láthatók alább, amelyeket a teriflunomid 7 mg vagy 14 mg esetén, felnőtteknél végzett vizsgálatokban jelentettek. Az előfordulási gyakoriságok az alábbiak szerint vannak meghatározva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		influenza, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, bronchitis, sinusitis,	súlyos fertőzések, beleértve a sepsist is ^a			

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
		pharyngitis, cystitis, vírusos gastroenteritis, oralis herpes, fogfertőzés, laryngitis, tinea pedis				
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		neutropenia ^b anaemia	enyhe thrombocytopenia (thrombocytaszám <100G/l)			
Immunrendszeri betegségek és tünetek		enyhe allergiás reakciók	túlérzékenységi reakciók (azonnali vagy késői típusú) beleértve az anaphylaxiát és angiooedemát is			
Pszichiátriai kórképek		szorongás				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	paraesthesia, ischias, carpalis alagút szindróma	hyperaesthesia, neuralgia, peripheriás neuropathia			
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek		palpitáció				
Érbetegségek és tünetek		hypertensio ^b				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			interstitialis tüdőbetegség			pulmonalis hypertensio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	diarrhoea, nausea	pancreatitis ^{b,c} , gyomortáji fájdalom, hányás, fogfájás	stomatitis, colitis			

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT) ^b	emelkedett gamma-glutamil-transzferáz-szint (GGT) ^b , emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT) ^b		akut hepatitis		gyógyszer okozta májkárosodás (DILI)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			dyslipidaemia			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia	bőrkiütés, acne	körömrendellenességek, psoriasis (beleértve a pustulás psoriasist) ^b súlyos bőrreakciók ^a			
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		musculoskeletális fájdalom, myalgia, arthralgia				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		pollakiuria				
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		menorrhagia				
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fájdalom, asthenia				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		testtömeg csökkenése, csökkent neutrofilszám ^b , csökkent fehérvérsejtszám ^b , emelkedett kreatin-foszfokináz-szint				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással			poszttraumás fájdalom			

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
kapcsolatos szövődmények						

a: Bővebb információ a részletezett fejezetben.

b: Lásd 4.4 pont.

c: A gyakoriság gyermeknél és serdülőknél „gyakori”, egy gyermekeknél és serdülőknél végzett kontrollós klinikai vizsgálatok alapján; a gyakoriság felnőtteknél „nem gyakori”.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Alopecia

Alopeciáról számoltak be (a következő formákban: hajszálvékonyodás, hajsűrűség-csökkenés, hajhullás, a haj textúrájának megváltozásával vagy anélkül) a 14 mg teriflunomiddal kezelt betegek 13,9%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 5,1%-ánál jelentkezett ilyen.

A legtöbb leírt eset diffúz vagy generalizált jelenség volt a hajas fejbőrön (nem érkezett jelentés teljes mértékű hajhullásról), leggyakrabban az első 6 hónapban jelentkezett, és a 139 betegből 121 betegnél (87,1%) a kezelés alatt rendeződött. A kezelés alopecia miatti leállításának aránya 1,3% volt a 14 mg-os teriflunomid-csoportban, míg 0,1% volt a placebo csoportban.

Hepatitis hatások

Placebokontrollos vizsgálatok során a következőket észlelték:

GPT (ALAT) növekedése (laboratóriumi adatok alapján) a kiindulási állapothoz képest – Biztonságossági populáció placebokontrollos vizsgálatokban (ULN: normálérték felső határa)		
	placebo (N = 997)	teriflunomid 14 mg (N = 1002)
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
GPT (ALAT)>3 ULN és összbilirubin a normálérték felső határának több mint 2-szerese	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

A transzamináz enyhe emelkedése, $GPT (ALAT) \leq 3$ ULN, gyakrabban volt észlelhető a teriflunomiddal kezelt csoportokban, mint a placebo csoportban. Az ULN 3-szorosát meghaladó emelkedések előfordulási gyakorisága azonos volt a kezelési csoportokban. A transzamináz fent leírt emelkedése legtöbbször a kezelés első 6 hónapjában jelentkezett, és a kezelés beszüntetése után reverzibilisnek bizonyult. A helyreállási idő változó volt, hónapoktól évekig tartott.

Vérnyomásra kifejtett hatások

Felnőtt betegeknél végzett, placebokontrollos vizsgálatok során a következőket állapították meg:

- 140 Hgmm fölötti szisztolés vérnyomást mértek a napi 14 mg teriflunomidot kapó betegek 19,9%-ánál, és a placebót kapó betegek 15,5%-ánál;
- 160 Hgmm fölötti szisztolés vérnyomást mértek a napi 14 mg teriflunomidot kapó betegek 3,8%-ánál, és a placebót kapó betegek 2,0%-ánál;
- 90 Hgmm fölötti diasztolés vérnyomást mértek a napi 14 mg teriflunomidot kapó betegek 21,4%-ánál, és a placebót kapó betegek 13,6%-ánál.

Fertőzések

A felnőtt betegeknel végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések nem fordultak elő gyakrabban a 14 mg teriflunomidot szedő betegek csoportjában (2,7%) a placebohoz (2,2%) hasonlítva. Súlyos opportunista fertőzések 0,2%-ban jelentek meg mindkét csoportban. A forgalomba hozatalt követően súlyos fertőzésekről, köztük sepsisről számoltak be, néhány esetben fatális kimenettel.

Haematológiai hatások

A fehérvérsejtszám (WBC) átlagos csökkenése (<15% a kiindulási szinthez képest, főként neutrofilek és lymphocyták csökkenése) volt megfigyelhető a teriflunomid, felnőtteknél végzett, placebokontrollos vizsgálataiban, és néhány beteg esetében nagyobb csökkenés mutatkozott. Az átlagos szám kiindulási értékhez viszonyított csökkenése az első 6 hétben következett be, majd a kezelés alatt a szám idővel stabilizálódott, de egy csökkent szinten (15%-nál kisebb csökkentés a kiinduláshoz képest). A vörösvértestekre (RBC) (<2%) és a thrombocyta-számra (<10%) kifejtett hatás kevésbé volt jelentős.

Peripheriás neuropathia

Felnőtteknél végzett, placebokontrollos vizsgálatokban peripheriás neuropathiáról – beleértve a polyneuropathiát és a mononeuropathiát (pl. carpalis alagút szindrómát) – gyakrabban számoltak be a teriflunomiddal kezelt betegekben, mint a placeboval kezeltben. Pivotalis, placebokontrollos vizsgálatokban az idegvezetési vizsgálatokkal igazolt peripheriás neuropathiák incidenciája 1,9% volt (898-ból 17 beteg) a 14 mg-os teriflunomid-kezelésben részesülő betegeknel, míg a placebo csoportban az incidencia 0,4%-os volt (898-ból 4 beteg). Peripheriás neuropathia miatt 5, napi 14 mg teriflunomidot kapott betegnel kellett leállítani a kezelést. A kezelés leállítása után közülük 4 betegnel számoltak be a neuropathia rendeződéséről.

Benignus, malignus és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

A klinikai vizsgálati tapasztalatokból úgy tűnik, hogy a teriflunomiddal nem nő a malignitás kockázata. Az immunrendszerre ható más szerek használatakor megnő a malignitás – különösen a lymphoproliferatív betegségek – kockázata (osztályhatás).

Súlyos bőrreakciók

Súlyos bőrreakció esetekről számoltak be a teriflunomiddal kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.4 pont).

Asthenia

Felnőtteknél végzett, placebokontrollos vizsgálatokban az asthenia gyakorisága rendre 2,0%, 1,6% és 2,2% volt a placebo, a 7 mg teriflunomidot és a 14 mg teriflunomidot kapó csoportban.

Psoriasis

Placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a psoriasis gyakorisága 0,3% volt a placebo, a 7 mg teriflunomidot kapó, és 0,4% a 14 mg teriflunomidot kapó csoportban.

Emésztőrendszeri betegségek

Ritkán pancreatitist jelentettek a forgalomba hozatalt után a teriflunomiddal kapcsolatban felnőtteknél, köztük nekrotizáló pancreatitis és hasnyálmirigy pszeudociszta eseteket. Hasnyálmiriggyel kapcsolatos események, melyeknel kórházi kezelésre és/vagy korrektív kezelésre lehet szükség, a teriflunomid-kezelés során bármikor előfordulhatnak.

Gyermekek és serdülők

A naponta teriflunomid-kezelésben részesülő, (10 és betöltött 18. életév közötti) gyermekeknel és serdülőknel megfigyelt biztonságossági profil összességében hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltetekhez. Ugyanakkor, a gyermekeknel és serdülőknel végzett (166 beteg: 109 a teriflunomid- és 57 a placebo csoportban) vizsgálatban a kettős vak fázisban 1,8%-ban (2/109) jelentettek pancreatitis eseteket a teriflunomid-csoportban, míg a placebo csoportban nem fordult elő ilyen eset. Egy eseménynél volt szükség kórházi felvételre és korrektív kezelésre. A vizsgálat nyílt elrendezésű

fázisában, 2 további (1 súlyos és 1 nem súlyos enyhe intenzitású) pancreatitis esetet és 1 súlyos akut pancreatitis esetet jelentettek (pseudo papillomával) a teriflunomid-kezelésben részesülő gyermekeknél és serdülőknél. A 3 betegből kettő esetében a pancreatitis miatt kórházi kezelésre volt szükség. A klinikai tünetek közé tartozott a hasi fájdalom, a hányinger és/vagy hányás és a szérum amilázszint- és lipázszint-emelkedés. A teriflunomid-kezelés abbahagyása és a gyorsított eliminációs eljárást (lásd 4.4 pont) valamint korrekív kezelést követően, minden beteg meggyógyult.

A következő mellékhatásokat gyakrabban jelentették a gyermek és serdülő, mint a felnőtt populációnál:

- Alopeciát a teriflunomid-csoport 22,0%-ánál, míg a placebocsoport 12,3%-ánál jelentettek.
- Fertőzéseket a teriflunomid-csoport 66,1%-ánál, míg a placebocsoport 45,6%-ánál jelentettek. Közülük nasopharyngitist és felső légúti fertőzést gyakrabban jelentettek a teriflunomid-csoportnál.
- CPK emelkedést a teriflunomid-csoport 5,5%-ánál, míg a placebocsoport 0%-ánál jelentettek. Az esetek többsége dokumentált fizikai terheléshez kapcsolódott.
- Paraesthesiát a teriflunomid-csoport 11,0%-ánál, míg a placebocsoport 1,8%-ánál jelentettek.
- Hasi fájdalmat a teriflunomid-csoport 11,0%-ánál, míg a placebocsoport 1,8%-ánál jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Nincsenek humán adatok a teriflunomid túlادagolásáról vagy intoxicációról. Egészséges alanyoknak napi 70 mg teriflunomidot adtak legfeljebb 14 napig. A nemkívánatos események megfeleltek az SM-betegek kezelésére alkalmazott teriflunomid biztonságossági profiljában leírtaknak.

Kezelés

Számottevő túlادagolás vagy toxicitás esetén az elimináció meggyorsítása érdekében kolesztiramin vagy orvosi szén alkalmazása javasolt. A javasolt eliminációs eljárás: 8 g kolesztiramin 3-szor naponta, 11 napon keresztül. Ha a beteg ezt nem tolerálja jól, helyette napi háromszori 4 g kolesztiramin is alkalmazható 11 napon keresztül. Másik megoldásként – ha kolesztiramin nem áll rendelkezésre – 50 g orvosi szén is alkalmazható naponta kétszer, 11 napon keresztül. Ha a tolerálhatósággal problémák merülnek fel, a dózisokat nem feltétlenül kell egymást követő napokon bevenni (ez a kolesztiramin, ill. az orvosi szén alkalmazására is igaz, lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszánsok, ATC kód: L04AA31.

Hatásmechanizmus

A teriflunomid egy immunmoduláns szer, gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal, amely szelektíven és reverzibilisen gátolja a dihidroorotát dehidrogenáz (DHO-DH) mitokondriális enzimét, amely funkcionálisan kapcsolódik a légzési lánchoz. A gátlás következményeként a teriflunomid általános jelleggel csökkenti a proliferációját azoknak a gyorsan osztódó sejteknek, amelyek fejlődése a de novo pirimidin-szintézistől függ. Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmus, amellyel a teriflunomid terápiás hatást fejt ki SM-ben, de a T-lymphocyták számának csökkentésével fejt ki hatást.

Farmakodinámiás hatások

Immunrendszer

A vérben lévő immunsejtszámokra kifejtett hatás: Placebokontrollos vizsgálatokban a napi egyszeri 14 mg teriflunomid a lymphocyta-szám enyhe, kevesebb mint $0,3 \times 10^9/l$ -es átlagos csökkenését okozta, ami a kezelés első 3 hónapjában következett be, és az új szintek a kezelés végéig fennmaradtak.

A QT-távolság megnyúlásának lehetősége

Egészséges alanyok körében végzett, placebokontrollos, részletes QT-vizsgálat során az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációban jelen lévő teriflunomid a placebohoz képest nem mutatott potenciált a QTcF-intervallum megnyújtására: a legnagyobb időkorrigált átlagos különbség a teriflunomid és a placebo között 3,45 ezredmásodperc volt, a 90%-os CI felső határa 6,45 ezredmásodperc volt.

A renalis tubularis funkciókra kifejtett hatás

Placebokontrollos vizsgálatokban a szérum húgysav átlagosan 20–30%-os csökkenését figyelték meg teriflunomiddal kezelt betegekben, a placebohoz hasonlítva. A szérum foszforszint átlagosan 10%-kal csökkent a teriflunomid-csoportban a placebohoz viszonyítva. Valószínűsíthető, hogy ezek a hatások a renalis tubularis excretio növekedésével, nem pedig a glomerularis funkciók változásaival vannak összefüggésben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A teriflunomid hatásosságát két placebokontrollos vizsgálatban, a TEMSO- és a TOWER-vizsgálatokban igazolták, amelyekben a napi egyszeri 7 mg, ill. napi egyszeri 14 mg teriflunomid alkalmazását értékelték RSM-betegek körében.

Összesen 1088 RSM-beteget randomizáltak a TEMSO vizsgálatban, akik 108 héten keresztül 7 mg (n = 366) vagy 14 mg (n = 359) teriflunomidot vagy placebót (n = 363) kaptak. Minden betegnek bizonyított SM-diagnózisa volt (2001-es McDonald kritériumoknak megfelelően), relapszáló klinikai lefolyást mutatott, progresszióval vagy anélkül, és legalább 1 relapsusa volt a vizsgálat előtti évben, vagy legalább 2 relapsusa volt a vizsgálat előtti 2 évben. A vizsgálat kezdetekor a betegek EDSS pontszáma $\leq 5,5$ volt (kibővített rokkantsági státusz skála). A vizsgálati populáció átlagos életkora 37,9 év volt. A betegek nagy része RRSM beteg volt (91,5%), de másodlagosan progresszív betegek (4,7%) és progresszív relapszáló SM betegek (3,9%) is bevonásra kerültek. A vizsgálatot megelőző egy év során az átlag relapszus szám 1,4 volt, és a vizsgálat megkezdésekor a betegek 36,2%-ának volt gadolíniumot halmozó léziója. A vizsgálat megkezdésekor az EDSS-pontszámok mediánértéke 2,50 volt és 249 betegnek (22,9%) volt 3,5 feletti az EDSS-pontszáma. Az átlag betegségtartam az első tünettől számítva 8,7 év volt. A vizsgálatot megelőző két évben a betegek nagy része (73%) nem részesült immunmoduláns terápiában. A vizsgálat eredményei az 1. táblázatban láthatók.

A hosszú távú, kiterjesztett, biztonságossági TEMSO vizsgálat hosszú távú utánkövetési adatai (a teljes kezelés medián időtartama körülbelül 5 év, a kezelés maximális időtartama körülbelül 8,5 év) nem mutattak semmilyen új vagy nem várt biztonságossági eredményt.

Összesen 1169 RSM-beteget randomizáltak a TOWER vizsgálatban, akik 7 mg (n = 408) vagy 14 mg (n = 372) teriflunomidot vagy placebót (n = 389) kaptak, a kezelés időtartama változó volt, és az utolsó beteg randomizálása után 48 héttel befejeződött. Minden betegnek igazolt SM-diagnózisa volt (a 2005-ös McDonald kritériumoknak megfelelően), relapszáló klinikai lefolyást mutatott, progresszióval vagy anélkül, és legalább 1 relapsusa volt a vizsgálat előtti évben, vagy legalább 2 relapsusa volt a vizsgálat előtti 2 évben. A vizsgálat kezdetekor a betegek EDSS pontszáma $\leq 5,5$ volt (kibővített rokkantsági status skála). A vizsgálati populáció átlagos életkora 37,9 év volt. A betegek nagy része RISM beteg volt (97,5%), de másodlagosan progresszív betegek (0,8%) és progresszív relapszáló SM betegek (1,7%) is bevonásra kerültek. A relapszusok átlag száma a vizsgálatot megelőző 1 évben 1,4 volt. A gadolíniumot halmozó léziók kiindulási értékét illetően nem áll rendelkezésre adat. A vizsgálat megkezdésekor az EDSS-pontszámok mediánértéke 2,50 volt, és 298 betegnek (25,5%) volt 3,5 feletti az EDSS-pontszáma. Az átlag betegségstartam az első tünettől számítva 8,0 év volt. A vizsgálatot megelőző két évben a betegek nagy része (67,2%) nem részesült immunmoduláns terápiában. A vizsgálat eredményei az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat Legfontosabb eredmények (az engedélyezett dóziszra vonatkozóan, ITT populáció)

N	TEMSO vizsgálat		TOWER vizsgálat	
	Teriflunomid 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomid 14 mg 370	Placebo 388
Klinikai végpontok				
Éves relapszusráta	0,37	0,54	0,32	0,50
Kockázati különbség (95%-os CI)	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Azon betegek aránya, akik relapszusmentesek maradtak 108 hét elteltével	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Relatív hazard (95%-os CI)	0,72 (0,58; 0,89)**		0,63 (0,50; 0,79)****	
3 hónapos tartós rokkantsági progresszió 108 hét elteltével	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Relatív hazard (95%-os CI)	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
6 hónapos tartós rokkantsági progresszió 108 hét elteltével	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Relatív hazard (95%-os CI)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MR végpontok				
Változás a betegségteher (BOD) ¹ tekintetében 108 hét elteltével	0,72	2,21	Nem volt mérve.	
Változás a placebohoz képest	67%***			
Gd-halmozó T1-léziók átlagos száma 108 hét elteltével	0,38	1,18	Nem volt mérve.	
Változás a placebohoz képest (95%-os CI)	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Önálló aktív léziók száma felvételenként	0,75	2,46	Nem volt mérve.	
Változás a placebohoz képest (95%-os CI)	69% (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 a placebohoz képest

(1) betegségteher (BOD): teljes lézió-térfogat (T2 és T1 hipointenz) ml-ben kifejezve

Hatásosság magas betegségaktivitású betegekben:

A relapszusra és a 3 hónapos tartós rokkantsági progresszióra kifejtett konzisztens hatás volt megfigyelhető a TEMSO vizsgálat magas betegségaktivitású betegek alcsoportjában (n = 127). A vizsgálati tervnek megfelelően magas betegségaktivitásként volt definiálva, ha 2 vagy több relapszus volt egy év alatt, és egy vagy több gadolínium (Gd) halmozó lézió volt az agyi MR felvételen. Hasonló alcsoport elemzést nem végeztek a TOWER-vizsgálatban, mivel MR adatokat nem kaptak.

Nincs adat azokról a betegekről, akik nem reagáltak a teljes és megfelelő ideig tartó béta-interferon terápiára (normál esetben ez legalább 1 év kezelés), akiknek a terápia ellenére volt legalább 1 relapszusuk a megelőző évben, és legalább 9 T2-hiperintenz léziójuk volt a koponya MR-n, és legalább 1 Gd halmozó léziójuk volt vagy változatlan, vagy növekvő relapszus rátájuk volt a megelőző évben az azt megelőző 2 évhez képest.

A TOPIC egy kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amely a legfeljebb 108 hétig alkalmazott teriflunomid 7 mg-os és 14 mg-os napi egyszeri adagját értékelte olyan betegeknél, akiknél első alkalommal jelentkezett demielinizációs esemény (átlagéletkor: 32,1 év). Az elsődleges végpont a második klinikai epizódig (relapszusig) eltelt idő volt. Összesen 618 beteget randomizáltak a 7 mg (n = 205) vagy 14 mg (n = 216) teriflunomiddal vagy placebóval (n = 197) kezelt csoportba. Két év alatt a második klinikai epizód kockázata a placebocsoportban 35,9%, míg a 14 mg teriflunomiddal kezelt csoportban 24,0% volt (relatív házárd: 0,57, 95%-os konfidenciaintervallum: 0,38–0,87, p = 0,0087). A TOPIC-vizsgálat eredményei igazolták a teriflunomid RRMS kezelésében mutatott hatásosságát (beleértve az első klinikai demielinizációs eseménnyel jellemezhető, korai RRMS-t és az időben és térben elkülönült MR léziókat is).

Egy TENERE nevű vizsgálatban a teriflunomid hatásosságát egy szubkután interferon béta-1a hatásosságával hasonlították össze (annak javasolt – hetente háromszori 44 µg – adagját alkalmazva) 324, randomizált beteg körében, a kezelések minimális időtartama 48 hét volt (maximális időtartam: 114 hét). A kezelés sikertelensége (igazolt relapszus vagy a kezelés tartós leállítása, amelyik előbb bekövetkezett) volt az elsődleges végpont. A kezelés tartós leállítására a teriflunomid 14 mg-ot szedő csoportban a 111 betegből 22 esetében (19,8%) került sor, az okok: mellékhatás miatt (10,8%), a hatásosság hiánya (3,6%), más ok miatt (4,5%), a követésből kiesett (0,9%). A kezelés tartós leállítására a szubkután béta-1a interferont alkalmazó csoportban a 104 betegből 30-nál (28,8%) került sor, az okok: mellékhatás miatt (21,2%), a hatásosság hiánya (1,9%), más ok miatt (4,8%), compliance hiánya (1%). A 14 mg/nap teriflunomid nem volt statisztikailag hatásosabb az interferon béta-1a-hoz hasonlítva az elsődleges végpontot tekintve: 96 hét elteltével a sikertelen kezelésű betegek aránya a Kaplan-Meier-módszer szerint 41,1% vs. 44,4% volt (teriflunomid 14 mg vs. interferon beta-1a, p = 0,595).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők (10 és betöltött 18. életév között)

Az EFC11759/TERIKIDS nemzetközi, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot 10 és betöltött 18. életév közötti, relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél végezték a 96 héten át alkalmazott napi egyszeri (a 14 mg-os felnőtt dózisnak megfelelő expozícióra korrigált) teriflunomid dózis értékelésére, amelyet egy nyílt elrendezésű, kiterjesztéses fázis követett. A vizsgálatban mindegyik betegnek legalább 1 relapszusa volt 1 év alatt vagy legalább 2 relapszusa volt 2 év alatt a klinikai vizsgálat megelőzően. Neurológiai vizsgálatokat végeztek a szűréskor majd a 24 hetente a vizsgálat befejezéséig, és a relapszus gyanúja miatt megtartott, nem tervezett vizitek során. A klinikailag relapszust mutató vagy azon betegeket, akiknél 2, egymás utáni MR vizsgálat legalább 5 db új vagy növekvő T2-léziót mutató, magas MR aktivitást igazoltak, az aktív kezelés biztosítása érdekében, már a 96. hét előtt átsorolták a nyílt elrendezésű, kiterjesztéses fázisba. Az elsődleges végpont a randomizációtól az első klinikai relapszusig eltelt idő volt. Az első bizonyított klinikai relapszus vagy a magas MR aktivitás jelentkezéséig (amelyik előbb következett be) eltelt időt, előre definiálták érzékenységi elemzésként, mivel ez olyan klinikai állapotokat és MR eredményeket foglal magában, amelyek esetében a beteg átsorolható a nyílt elrendezésű fázisba.

Összesen 166 beteget randomizáltak 2:1 arányban, akik vagy teriflunomidot (n=109) vagy placebót (n=57) kaptak. A vizsgálat kezdetekor a betegek EDSS pontszáma $\leq 5,5$; átlagéletkoruk 14,6 év; átlagos testtömege pedig 58,1 kg; a betegség diagnózis felállításától számított átlagos időtartama 1,4 év; a Gd-halmozó t1-léziók átlagos száma MR felvételenként 3,9 volt a kiinduláskor. Mindegyik beteg relapszáló-remittáló SM-ben szenvedett, medián EDSS pontszámuk 1,5 volt a kiinduláskor. Az átlagos kezelési idő 362 nap volt a placebo és 488 nap a teriflunomid csoportban. Magas MR aktivitás miatt, a betegeket a vártnál gyakrabban sorolták át a kettős vak fázisból a nyílt elrendezésű,

kiterjesztéses fázisba, és ez a placebocsoportban gyakrabban és korábban történt, mint a teriflunomid-csoportban (placebo: 26% vs. teriflunomid: 13%).

A teriflunomid 34%-kal csökkentette a klinikai relapszus kockázatát a placebohoz képest, de a statisztikailag szignifikáns mértéket nem érte el ($p=0,29$) (2. táblázat). Az előre meghatározott érzékenységi elemzésben, a klinikai relapszus vagy magas MR aktivitás kombinált kockázatának csökkentését illetően a teriflunomid statisztikailag szignifikáns volt a placebohoz képest (43%, $p=0,04$) (2. táblázat).

A teriflunomid szignifikánsan, 55%-kal ($p=0,0006$) csökkentette az új vagy növekvő T2-léziók számát MR felvételenként (post hoc elemzés szintén a kiinduláskori T2 léziók számához igazítva: 34%, $p=0,0446$), és 75%-kal ($p<0,0001$) a gadolínium-halmozódó, új T1-léziók számát MR felvételenként.

2. táblázat - Az EFC11759/TERIKIDS vizsgálat klinikai és MR eredményei

EFC11759 ITT populáció	Teriflunomid (N=109)	Placebo (N=57)
Klinikai végpontok		
Az első igazolt klinikai relapszusig eltelt idő, Az igazolt relapszus valószínűsége (95%-os CI) a 96. héten <i>Az igazolt relapszus valószínűsége (95%-os CI) a 48. héten</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>
Relatív hazard (95%-os CI)	0,66 (0,39; 1,11) [^]	
Az első igazolt klinikai relapszusig vagy magas MR aktivitásig eltelt idő, Az igazolt relapszus vagy a magas MR aktivitás valószínűsége (95%-os CI) a 96. héten <i>Az igazolt relapszus valószínűsége (95%-os CI) a 48. héten</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>
Relatív hazard (95%-os CI)	0,57 (0,37; 0,87) [*]	
Fő MR végpontok		
Az új vagy növekvő T2 léziók korigált száma, Becsült érték (95%-os CI) <i>Becsült érték (95%-os CI), a post-hoc elemzéseket is a kiindulási T2 léziók számához korigálták</i>	4,74 (2,12; 10,57) <i>3,57 (1,97; 6,46)</i>	10,52 (4,71; 23,50) <i>5,37 (2,84; 10,16)</i>
Relatív kockázat (95%-os CI) Relatív kockázat (95%-os CI), a post-hoc elemzéseket is a kiindulási T2 léziók számához korigálták	0,45 (0,29; 0,71) ^{**} <i>0,67 (0,45; 0,99)[*]</i>	
A Gd halmozódó T1 léziók korigált száma, Becsült érték (95%-os CI)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Relatív kockázat (95%-os CI)	0,25 (0,13; 0,51) ^{***}	
[^] $p \geq 0,05$ a placeboval összehasonlítva, [*] $p < 0,05$, ^{**} $p < 0,001$, ^{***} $p < 0,0001$ A valószínűséget a Kaplan-Meier-módszer alapján becsülték és a 96. hét volt a vizsgálati kezelés vége.		

Az Európai Gyógyszerügynökség a 10 év alatti gyermekek esetén eltekint a teriflunomid-tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől sclerosis multiplex javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A teriflunomid ismételt orális alkalmazásakor a maximális plazmakoncentráció elérési idejének mediánértéke 1–4 óra volt (a dózis beadásától számítva), magas biohasznosulással (megközelítőleg 100%).

A tápláléknak nincs klinikailag számottevő hatása a teriflunomid farmakokinetikájára.

SM-betegek és egészséges önkéntesek adatait tartalmazó populációs farmakokinetikai elemzésekből (PopPK) számított, várt átlagos farmakokinetikai paraméterek alapján lassan alakul ki az egyensúlyi koncentráció (azaz megközelítőleg 100 nap (3,5 hónap) szükséges a dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció 95%-ának eléréséhez), és a becsült AUC akkumulációs arány kb. 34-szeres.

Eloszlás

A teriflunomid erősen kötődik a plazmaproteinekhez (>99%), valószínűleg az albuminhoz, és főként a plazmában oszlik el. A disztribúciós térfogat 11 l egyetlen intravénás (iv.) alkalmazás után. Ez azonban valószínűleg alulbecsüli a tényleges adatot, mert patkányoknál széles körű szervi eloszlást figyeltek meg.

Biotranszformáció

A teriflunomid mérsékelten metabolizálódik, és ez a plazmában észlelhető egyetlen komponens. A teriflunomid elsődleges biotranszformációs útja a hidrolízis. Az oxidáció csak kisebb szerepet játszik. A másodlagos útvonalak közé tartozik az oxidáció, az N-acetiláció és a szulfát konjugáció.

Elimináció

A teriflunomid a gastrointestinalis traktusban választódik ki, főként az epén keresztül, változatlan hatóanyag formájában, és az a legvalószínűbb, hogy közvetlen szekréción keresztül. A teriflunomid a BCRP efflux transzporter szubsztátja, amely szerepet játszhat a közvetlen szekréción. 21 nap alatt az alkalmazott dózis 60,1%-a választódik ki a székletben (37,5%) és a vizeletben (22,6%) keresztül. A kolesztiraminos gyorsított eliminációs eljárás során további 23,1% kiválasztódását észlelték (főként a székletben). SM-betegek és egészséges önkéntesek adatait tartalmazó populációs farmakokinetikai modellből számított, előrejelzett (várt) egyéni farmakokinetikai paraméterek alapján $t_{1/2z}$ mediánértéke megközelítőleg 19 nap 14 mg teriflunomid ismételt alkalmazása után. Egyetlen intravénás alkalmazás után a teriflunomid teljes-clearance értéke 30,5 ml/óra.

Gyorsított eliminációs eljárás: Kolesztiramin és orvosi szén

A teriflunomid keringésből való eliminációja gyorsítható kolesztiramin vagy orvosi szén alkalmazásával, ami valószínűleg a reabszorpció folyamatát szakítja meg intestinalis szinten. A teriflunomid eliminációjának gyorsítását célzó 11 napos eljárás (a teriflunomid kezelés leállítása után 8 g kolesztiramin naponta háromszor vagy 4 g kolesztiramin naponta háromszor vagy 50 g orvosi szén naponta kétszer) során mért teriflunomid-koncentrációk azt mutatták, hogy ezek az eljárások hatásosak a teriflunomid eliminációjának gyorsításában: 98%-ot meghaladó csökkenést eredményeztek a teriflunomid plazmakoncentrációjában; a kolesztiramin ezt a hatást gyorsabban érte el, mint az orvosi szén. A teriflunomid-kezelés leállítása, és napi háromszor 8 g kolesztiramin alkalmazásának megkezdésétől számítva a teriflunomid plazmakoncentrációja 52%-kal csökkent az 1. nap végére, 91%-kal a 3. nap végére, 99,2%-kal a 7. nap végére és 99,9%-kal a 11. nap végére. A háromféle eliminációs eljárás közül azt kell választani, amelyiket a beteg a legjobban tolerálja. Ha a beteg nem tolerálja jól a napi háromszori 8 g kolesztiramint, helyette napi háromszori 4 g kolesztiramin is alkalmazható. Másik megoldásként orvosi szén is alkalmazható (a 11 napnak nem feltétlenül kell egymást követő napnak lennie, csak akkor, ha indokolt a teriflunomid plazmakoncentrációjának ilyen gyors csökkentése).

Linearitás/nem-linearitás

A szisztémás expozíció dózisarányosan növekszik, ha a teriflunomid orális dózisát 7 mg-ról 14 mg-ra növelik.

Jellemzők különleges betegcsoportokban

Nemek, és idők

A PopPK elemzés alapján egészséges alanyoknál és SM-betegeknél azonosítottak néhány tényezőt, amelyek természetüknél fogva variabilitást okoznak: életkor, testtömeg, nem, rassz, valamint albumin- és bilirubinszint. Ezeknek a tényezőknek a hatása azonban korlátozott ($\leq 31\%$).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodás nem volt hatással a teriflunomid farmakokinetikájára. Ezért enyhe vagy közepes fokú májkárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. Viszont a teriflunomid ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodás nem volt hatással a teriflunomid farmakokinetikájára. Ezért enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekek és serdülők

A naponta egyszer 14 mg teriflunomiddal kezelt 40 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, a steady-state expozíció megegyezett az ugyanekkora dózissal kezelt felnőttekével.

A naponta egyszer 7 mg teriflunomiddal kezelt, legfeljebb 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt steady-state expozíció a naponta egyszer 14 mg-mal kezelt felnőtteknél megfigyelt tartományban volt.

Az egyéneknél megfigyelt mélyponti steady-state koncentrációk nagy variabilitást mutattak, a felnőtt SM betegeknél megfigyeltékhez hasonlóan.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózisú toxicitás

Egereknek 3, patkányoknak 6 és kutyáknak 12 hónapig ismételt adott orális teriflunomid esetében megállapították, hogy a toxicitás fő célpontjai a következők voltak: csontvelő, nyirokszervek, szájüreg/gastrointestinalis traktus, reproduktív szervek és a pancreas. Vörösvértestekre kifejtett oxidatív hatást is megfigyeltek. A csontvelőre és/vagy a nyirokszervekre kifejtett hatásokkal voltak kapcsolatosak a következő hatások: anaemia, csökkent thrombocyta-szám és az immunrendszerre kifejtett hatások, köztük leukopenia, lymphopenia és másodlagos fertőzések. A hatások többsége a vegyület alapvető hatásmechanizmusát (a sejtosztódás gátlását) tükrözi. Az emberekkel összehasonlítva az állatok érzékenyebbek a teriflunomid farmakológiájára és ezért a toxicitására is. Ennek következtében állatokban a humán terápiás szinttel vagy annál alacsonyabb szinttel ekvivalens expozíció esetén is megfigyeltek toxicitást.

Genotoxikus és karcinogén hatás

A teriflunomid nem volt mutagén *in vitro* vagy klasztogén *in vivo*. Az *in vitro* észlelt klasztogenitást feltehetőleg a DHO-DH gátlás farmakológiájából adódó nukleotid pool kiegyensúlyozatlansággal kapcsolatos közvetett hatás magyarázza. A TFMA (4-trifluorometilanilin) minor metabolit mutagenitást és klasztogenitást okozott *in vitro*, de *in vivo* nem.

Patkányoknál és egereknél nem észleltek karcinogénitásra utaló jeleket.

Reprodukciós toxicitás

A patkányok termékenysége változatlan maradt, annak ellenére, hogy a teriflunomid nemkívánatos hatásokat (pl. csökkent spermiumszámot) váltott ki a hímek reproduktív szerveire. Nem jelent meg külső malformatio olyan hímnemű patkányok utódain, akiknek teriflunomidot adtak nem kezelt nőstény patkányokkal való párzás előtt. A teriflunomid embryotoxicus és teratogén volt patkányoknál

és nyulaknál a humán terápiás tartományba eső dózisokban. Az utódokon jelentkező nemkívánatos hatásokat olyankor is megfigyeltek, amikor teriflunomidot adtak patkányoknak a vemhesség, illetve a szoptatás alatt. A teriflunomid-kezelésből származó, férfiak által mediált embryo-foetalis toxicitás kockázata alacsonynak tekinthető. Kezelt férfi beteg ondójától származó becsült plazmaexpozíció a nőben várhatóan 100-szor alacsonyabb, mint 14 mg orális teriflunomid plazmaexpozíciója.

Juvenilis toxicitás

Fiatal patkányoknál, az elválasztástól az ivarérettségig 7 hétig, szájon át adott teriflunomid, nem gyakorolt kedvezőtlen hatást a növekedésre, a fizikai vagy neurológiai fejlődésre, a tanulásra és a memóriára, a lokomotoros aktivitásra, a szexuális fejlődésre vagy a fertilitásra. A kedvezőtlen hatások a következők voltak: anaemia, a lymphoid reakciókészség csökkenése, a T-sejt dependens antitestválasz dóziszfüggő csökkenése és az IgM és IgG koncentráció nagymértékű csökkenése, amelyek általában egybeestek a felnőtt patkányokkal végzett, ismételt dóziszú toxicitási vizsgálatokban megfigyeltekkel. Ugyanakkor, a fiatal patkányoknál megfigyelt B-sejt emelkedést a felnőtt patkányoknál nem figyelték meg. Ezen különbség jelentősége nem ismert. A többi megfigyelés többsége teljesen reverzibilis volt. Az állatok nagy teriflunomid-érzékenysége miatt, a fiatal patkányoknál alkalmazott adagok alacsonyabbak voltak, mint a gyermekeknél és serdülőknél javasolt maximális humán dózisok (MRHD).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

laktóz-monohidrát
kukoricakeményítő
mikrokristályos cellulóz
nátrium-keményítő-glikolát
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
hidroxipropilcellulóz
magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
talkum (E553b)
makrogol (E1521)
indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium-alumínium buboréksomagolások 28 és 84 db filmtablettát tartalmazó dobozokban.

Alumínium-alumínium adagonként perforált buboréksomagolások, 28 × 1 és 84 × 1 db filmtablettát tartalmazó dobozokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A hatóanyag(ok) gyártójának neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelfeldabításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendeldvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A bevezetést megelőzően a forgalomba hozatali engedély (MAH) jogosultja minden Tagállamban megegyezik az oktató programot illetően az illetékes nemzeti hatósággal.

A MAH gondoskodik arról, hogy az illetékes nemzeti hatóságokkal történt megbeszélést és megegyezést követően minden olyan Tagállamban, ahol a Teriflunomide Accord forgalomba kerül, a bevezetéskor és a bevezetést követően minden orvos számára, aki várhatóan alkalmazni fogja a Teriflunomide Accord-ot, a következő dokumentumokat biztosítja:

- Alkalmazási előírás
- Orvosoknak szóló oktatási anyag
- Betegeknek szóló oktató kártya

Az Orvosoknak szóló oktatási anyag a következő fontos elemeket fogja tartalmazni:

1. Az első felírásakor és azt követően rendszeresen, az orvosnak részletesen meg kell beszélnie a betegével a Teriflunomide Accord használata során felmerülhető biztonságossági aggályokat, beleértve az elvégzendő teszteket és óvintézkedéseket a biztonságos használat érdekében:
 - Hepatikus hatások kockázata
 - Májfunkciós tesztek elvégzése szükséges a terápia megkezdése előtt és megfelelő időközönként utána
 - Meg kell tanítani a betegnek a májbetegség klinikai jeleit és tüneteit, valamint azt, hogy ezek közül bármi is jelentkezik, jelentenie kell az orvosnak.
 - A teratogenitás lehetséges kockázata
 - A fogamzóképes nők, köztük a serdülők/szüleik-gondviselőik emlékeztetése arra vonatkozóan, hogy a Teriflunomide Accord várandós nőknél ellenjavallt és arra, hogy a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és után
 - A terhesség lehetőségének rendszeres értékelése nőknél, ideértve a 18 évesnél fiatalabb betegeket is
 - A lánygyermeknek és/vagy a lánygyermek szüleinek/gondviselőinek el kell mondani, hogy tájékoztatniuk kell a kezelőorvost arról, ha a Teriflunomide Accord-dal kezelt lánygyermek először menstruálni kezd. A fogamzóképesé váló nőbeteggel meg kell beszélni a fogamzásgátlás módjait és a magzatra gyakorolt esetleges kockázatokat.
 - A terápia megkezdése előtt a terhesség lehetőségének vizsgálata
 - A fogamzóképes fiatal nőbetegeket meg kell tanítani a teriflunomid alkalmazása alatti és utáni, megfelelő fogamzásgátlás fontosságára
 - Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha abbahagyja a fogamzásgátlást, vagy a fogamzásgátlási módszer megváltoztatása előtt
 - Ha a nőbeteg annak ellenére terhes lesz, hogy fogamzásgátló módszert használt, a Teriflunomide Accord alkalmazását abba kell hagynia, és azonnal az orvosához kell fordulnia, aki a következőket kell tegye:
 - Meg kell fontolni és meg kell beszélni a beteggel a gyorsított eliminációs eljárás lehetőségét
 - Bízgatni kell a betegeket, hogy jelentkezzenek a terhességi regiszterbe (azokban az országokban, ahol van terhességi regiszter)
 - Fel kell vennie a kapcsolatot az adott ország nemzeti regiszter koordinátorával, aki a terhességi regiszterbe történő felvételt intézi (azokban az országokban, ahol van terhességi regiszter).
 - Magas vérnyomás kockázata
 - Az anamnézis ellenőrzése magas vérnyomás irányában, és hogy a kezelés ideje alatt a vérnyomást ennek megfelelően kezelni kell
 - A vérnyomás ellenőrzésének szükségessége a terápia megkezdése előtt és megfelelő időközönként az alkalmazás során
 - Hematológiai kockázatok

- Fel kell hívni a figyelmet a véresejtszám (főként a fehérvérsejteket érintő) csökkenésének kockázatára és a teljes vérkép vizsgálatának szükségességére a kezelés megkezdése előtt és megfelelő időközönként a terápia alatt, a klinikai jelek és tünetek függvényében.
- Fertőzések/Súlyos fertőzések kockázata
 - Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy fertőzés jeleinek/tüneteinek jelentkezésekor vagy ha a beteg másik, immunrendszert befolyásoló gyógyszert szed, forduljon orvosához. Súlyos fertőzés jelentkezése esetén megfontolandó a gyorsított eliminációs eljárás.
- 2. Egy emlékeztetőt arra vonatkozóan, hogy a betegnek/törvényes képviselőnek oda kell adni a Betegeknek szóló oktató kártyát, amelyet ki kell tölteni az elérhetőségeivel, és azt, hogy szükség esetén a Betegeknek szóló oktató kártyát pótolni kell.
- 3. Egy emlékeztetőt arra vonatkozóan, hogy a kezelés alatt rendszeresen, minden vizit alkalmával, de legalább évente, beszélje át a beteggel/törvényes képviselővel a Betegeknek szóló oktató kártya tartalmát.
- 4. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy keresse fel kezelőorvosát/háziorvosát, ha a Betegkártyán szereplő klinikai jelek és tünetek bármelyikét tapasztalja.
- 5. A beteget informálni kell egy opcionális lehetőségről: kérése esetén az „smutitars” weboldalon keresztül, lehetséges egy időközönkénti emlékeztető kérése, amely a folyamatos fogamzásgátlás szükségességére emlékezteti a kezelés ideje alatt.
- 6. A gyógyszer ismételt felírásakor ellenőrzik a nemkívánatos eseményeket, megbeszélnek a folyamatosan fennálló kockázatokat és azok megelőzését, és tesztek végeznek a megfelelő ellenőrzés lefolytatásának biztosítására.

A Betegeknek szóló oktató kártya összhangban van a kísérőiratokkal és a következő fontos elemeket tartalmazza:

1. Egy emlékeztető a beteg és a kezelésében résztvevő minden orvos számára, hogy a beteget teriflunomiddal kezelik, egy olyan gyógyszerrel, amely:
 - Várandós nőknél ellenjavallt
 - Fogamzóképes nőbetegeknél egyidejűleg alkalmazott, hatékony fogamzásgátlást igényel
 - Egy terhességi teszt elvégzését igényli a terápia megkezdése előtt
 - Hat a májfunkciókra
 - A véresejtek számát és az immunrendszert befolyásolja
2. Információk a beteg oktatásához a fontos mellékhatásokkal kapcsolatban:
 - Amely felhívja a figyelmet a májbetegség vagy fertőzés bizonyos klinikai jeleire és tüneteire, és ha ezek közül bármelyik is jelentkezik, azonnal keresse fel kezelőorvosát
 - Egy emlékeztető nőbetegek számára, hogy tájékoztassák kezelőorvosukat arról, ha szoptatnak
 - Emlékeztető a fogamzóképes nőbetegek részére, ideértve a lánygyermeket és szüleit/gondviselőiket, arról, hogy
 - Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni a teriflunomid-kezelés ideje alatt és után
 - A kezelőorvos tájékoztatni fogja őket a magzatra gyakorolt esetleges kockázatokról és a hatékony fogamzásgátlás szükségességéről.
 - A teriflunomid szedését azonnal abba kell hagyni és azonnal fel kell keresni a kezelőorvost, ha a terhesség gyanúja felmerül.
 - Emlékeztető szülőknek/gondviselőknél vagy lánygyermeknek arról, hogy:
 - Azonnal vegyék fel a kapcsolatot a kezelőorvossal, ha a lánygyermek először menstruálni kezd, hogy tájékoztatást kapjanak a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokról és a fogamzásgátlás szükségességéről.
 - Terhesség esetén:
 - Emlékeztető a beteg és a kezelőorvos számára a gyorsított eliminációs eljárásról.
 - Emlékeztető a beteg és a kezelőorvos számára a terhességi regiszterről (azokban az országokban, ahol van terhességi regiszter).
 - Emlékeztető a beteg számára, hogy a Betegeknek szóló oktató kártyát mutassa meg kezelése során az orvosoknak (különösen sürgősségi ellátáskor, vagy, ha új orvosok kezelik)

- A kezelés kezdetének első napját valamint a felíró orvos elérhetőségi adatait szükséges feljegyezni
3. Felhívás a beteg számára, hogy a betegtájékoztatót figyelmesen olvassa végig

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Teriflunomide Accord 14 mg filmtabletta
teriflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

14 mg teriflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

28 filmtabletta
84 filmtabletta
28 × 1 filmtabletta
84 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1693/001 28 db tabletta
EU/1/22/1693/002 28 x 1 db tabletta
EU/1/22/1693/003 84 db tabletta
EU/1/22/1693/004 84 x 1 db tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Teriflunomide Accord 14 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT CSOMAGOLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS ÉS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Teriflunomide Accord 14 mg tableta
teriflunomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Teriflunomide Accord 14 mg filmdoboz teriflunomid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Teriflunomide Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Teriflunomide Accord alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Teriflunomide Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Teriflunomide Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Teriflunomide Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Teriflunomide Accord?

A Teriflunomide Accord hatóanyaga a teriflunomid. Ez egy úgy nevezett immunmoduláns szer, az immunrendszer szabályozása által korlátozza annak az idegrendszer ellen irányuló támadását.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Teriflunomide Accord?

A Teriflunomide Accord úgynevezett relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt és (10 éves és idősebb) gyermek és serdülőkorú betegek kezelésére szolgál.

Mi a szklerózis multiplex?

A szklerózis multiplex (rövidítve: SM) hosszan tartó betegség, amely a központi idegrendszerre van hatással. A központi idegrendszer az agyból és a gerincvelőből áll. A szklerózis multiplexben kialakuló gyulladás károsítja a központi idegrendszer idegeit körülvevő hüvelyt (az úgynevezett mielint). A mielin elvesztését demielinizációnak nevezik. Ennek hatására az idegek nem fognak megfelelően működni.

Relapszáló szklerózis multiplexnek nevezik a betegséget az azt a formáját, amikor a beteg állapota időnként rosszabbodik, vagyis a nem megfelelően működő idegek miatt súlyosbodnak a testi tünetei. Ezek a tünetek betegenként eltérhetnek, de általában köztük vannak az alábbiak:

- járási nehézség;
- látászavarok;
- egyensúly problémák.

A visszaesések (relapszusok) elmúltával a tünetek teljesen eltűnhetnek, de egy idő után néhány tünet már a relapszusok között is megmarad. Ez olyan testi akadályozottságot okozhat, amely megnehezítheti a napi életvitelt.

Hogyan hat a Teriflunomide Accord?

A Teriflunomide Accord segít megvédeni a központi idegrendszert az immunrendszer okozta támadásoktól azáltal, hogy korlátozza a fehérvérsejtek (limfociták) növekedését. Ez gátolja a SM-ben kialakuló, idegsejt-károsodást okozó gyulladást.

2. Tudnivalók a Teriflunomide Accord alkalmazása előtt

Ne szedje a Teriflunomide Accord-ot:

- ha allergiás a teriflunomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha teriflunomid- vagy leflunomid-kezelés után jelentkezett már Önnél súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagképződés és/vagy szájfekélyek,
- ha súlyos májproblémái vannak,
- ha Ön **terhes** vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége,
- ha egy súlyos problémája van, amely hatással van az immunrendszerére pl. szerzett immunhiányos szindróma (AIDS),
- ha súlyos csontvelő-problémája van, vagy ha vérében túl kevés a vörösvértest, a fehérvérsejt vagy a vérlemezke (trombocita),
- ha valamilyen súlyos fertőzése van,
- ha súlyos veseproblémái vannak, amely művesekezelést igényel,
- ha vérében nagyon kevés a fehérje (hipoproteinémia),

Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Teriflunomide Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha májproblémái vannak és/vagy nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt. Kezelőorvosa vérvételt kérhet annak ellenőrzésére, hogy mennyire jól működik az Ön mája; erre sor kerülhet a kezelés előtt és alatt is. Ha a vérvétel azt mutatja, hogy májbetegsége van, akkor kezelőorvosa leállíthatja a Teriflunomide Accord-kezelést. Kérjük, olvassa el a 4. pontot.
- ha magas a vérnyomása (hipertónia), függetlenül attól, hogy gyógyszerrel karbantartott-e a vérnyomása vagy sem. A Teriflunomide Accord kissé megnövelheti a vérnyomást. Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt, majd ezt követően rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását. Kérjük, olvassa el a 4. pontot.
- ha fertőzése van. A Teriflunomide Accord szedésének megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy elegendő fehérvérsejt és vérlemezke (trombocita) van-e az Ön vérében. A Teriflunomide Accord csökkenti a fehérvérsejtek számát a vérében, amely befolyásolhatja a fertőzésekkel szembeni védekezési képességét. Kezelőorvosa olyankor is vérvételt fog kérni a fehérvérsejtek számának ellenőrzésére, ha Ön úgy érzi, hogy elkapott valamilyen fertőzést. Kérjük, olvassa el a 4. pontot.
- ha súlyos bőrreakciója van.
- ha légzőszervi panaszai vannak.
- ha gyengeség, zsibbadás és fájdalom van a kezeiben és lábaiban.
- ha oltást fog kapni.
- ha leflunomidot szed a Teriflunomide Accord-dal együtt.
- ha most áll át a Teriflunomide Accord-ra vagy fordítva.
- ha egy specifikus vérvizsgálatra (kalciumszint-meghatározás) vár. Előfordulhat a kalciumszint tévesen alacsony értéke.

Légzőszervi reakciók

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha megmagyarázhatatlan köhögés vagy nehézlégzés (légszomj) jelentkezik Önnél. Kezelőorvosa további vizsgálatokat írhat elő.

Gyermekek és serdülők

A Teriflunomide Accord nem alkalmazható 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mivel ilyen korcsoportú SM betegeknek nem végeztek vizsgálatokat.

A fent felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések a gyermekekre és a serdülőkre is vonatkoznak. A következő információk a gyermeknek és gondviselőiknek fontosak:

- a hasnyálmirigy gyulladását figyelték meg teriflunomiddal kezelt betegeknel. A kezelőorvos vérvizsgálatokat rendelhet gyermekénél a hasnyálmirigygyulladás gyanúja esetén.

Egyéb gyógyszerek és a Teriflunomide Accord

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi:

- leflunomid, metotrexát, valamint más gyógyszerek, amelyek hatással vannak az immunrendszerre (ezeket általában immunsuppresszív gyógyszereknek vagy immunsuppresszánsoknak, immunmodulánsoknak nevezik)
- rifampicin – tuberkulózis vagy más fertőzések kezelésére
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin – epilepszia kezelésére
- közönséges orbáncfű (gyógynövénytartalmú gyógyszer – depresszió kezelésére)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid vagy roziglitazon – cukorbetegség kezelésére
- daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel vagy topotekán – rákbetegség kezelésére
- duloxetin – depresszió kezelésére, húgyúti inkontinencia vagy cukorbeteg vesebetegségének kezelésére
- aloszetron – súlyos hasmenés kezelésére
- teofillin – asztma kezelésére
- tizanidin – izomlazító
- warfarin – vérhígító (antikoaguláns) vérrögképződés megelőzésére
- szájon át szedett fogamzásgátlók (etinilösztradiol, levonorgesztrel)
- cefaklór, benzilpenicillin (penicillin G), ciprofloxacín – fertőzések kezelésére
- indometacin, ketoprofen – fájdalomcsillapításra vagy gyulladás csökkentésére
- furoszemid – szívbetegek kezelésére
- cimetidin – gyomorsav csökkentésére
- zidovudin – AIDS kezelésére
- rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin – magas koleszterinszint ellen
- szulfaszalazin – gyulladásos bélbetegség vagy reumás ízületi gyulladás kezelésére
- kolesztiramin magas koleszterinszint kezelésére vagy májbetegség esetén a viszketés enyhítésére
- orvosi szén a gyógyszerek vagy más anyagok felszívódásának csökkentésére

Terhesség és szoptatás

Ne szedje a Teriflunomide Accord-ot, ha Ön **terhes**, vagy azt hiszi, hogy terhes lehet. Ha a Teriflunomide Accord-ot terhesen kezdi szedni, vagy a szedése közben teherbe esik, megnő annak valószínűsége, hogy születendő gyermekénél rendellenességek lesznek. Fogamzóképes nők kizárólag úgy szedhetik ezt a gyógyszert, ha közben megbízható fogamzásgátló módszert alkalmaznak. Ha a Teriflunomide Accord-kezelésben részesülő lánygyermek először kezd menstruálni, Önnek tájékoztatnia kell erről a kezelőorvost, aki ismertetni fogja a fogamzásgátló módszereket és a terhesség esetén fennálló, magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokat.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha azt tervezi, hogy a Teriflunomide Accord-kezelés befejezése után gyermeket szeretne, mert ilyenkor vérvétellel ellenőrizni kell majd, hogy a vérből kiürült-e már ez a gyógyszer, mielőtt megpróbál teherbe esni. A hatóanyag kiürülése természetes úton akár 2 évig is eltarthat. Ez a kiürülési folyamat lecsökkenthető néhány hét időtartamra bizonyos gyógyszerek szedésével, amelyek felgyorsítják a teriflunomidnak a szervezetből való távozását.

Mindkét esetben vérvétellel kell ellenőrizni, hogy a hatóanyag megfelelő mértékben kiürült-e az Ön szervezetéből, vagyis a vérben már olyan kevés teriflunomid maradt, hogy biztonságosan teherbe eshet; ehhez kezelőorvosától jóváhagyást kell kérnie.

A laboratóriumi vizsgálatokkal kapcsolatos további információkért forduljon kezelőorvosához.

Ha a Teriflunomide Accord-kezelés alatt, illetve a kezelés vége utáni két évben azt gyanítja, hogy terhes, akkor abba kell hagynia a Teriflunomide Accord szedését és **azonnal** fel kell keresnie kezelőorvosát egy terhességi teszt érdekében. Ha a teszt azt mutatja, hogy Ön terhes, akkor kezelőorvosa valószínűleg javasolni fog bizonyos gyógyszereket, amelyek gyorsan és hatékonyan kiürítik a Teriflunomide Accord-ot az Ön szervezetéből, és így kisebb lesz a születendő gyermekét fenyegető kockázat.

Fogamzásgátlás

A Teriflunomide Accord-kezelés alatt végig és a kezelés után is hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. A teriflunomid még sokáig a vérében marad azután is, hogy már nem szedi. Ezért a kezelés vége után is folytatni kell a hatékony fogamzásgátlást.

- Ezt mindaddig be kell tartani, amíg a vérében lévő teriflunomid elég alacsony szintre nem csökken – ezt kezelőorvosa fogja ellenőrizni.
- Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyik a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszer az Ön számára; és olyankor is beszéljen vele, ha valamilyen oknál fogva változtatni kell a fogamzásgátlási módszeren.

Ne szedje a Teriflunomide Accord-ot, amíg szoptat, mert a teriflunomid bekerül az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Teriflunomide Accord szédülést okozhat, ami ronthatja az Ön koncentráció- és a reakcióképességét. Ha ilyen mellékhatást észlel, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépet.

A Teriflunomide Accord laktózt tartalmaz

A Teriflunomide Accord laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa már korábban figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Teriflunomide Accord nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Teriflunomide Accord-ot?

A Teriflunomide Accord-kezelést szklerózis multiplex kezelésében jártas orvos fogja felügyelni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Felnőttek

A készítmény ajánlott adagja naponta egy 14 mg-os tablettá.

Gyermekek és serdülők (10 éves vagy idősebb)

Az adag a testtömegtől függ:

- 40 kg testtömeg feletti gyermekeknél és serdülőknél: naponta egy 14 mg-os tablettá
- 40 kg vagy ennél alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: naponta egy 7 mg-os tablettá

7 mg-os tabletták ezen a márkanéven nem kaphatók, és ebben az esetben másik, teriflunomidot tartalmazó gyógyszert kell bevenni.

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknek a testtömege stabilan 40 kg felett van, a kezelőorvos napi 14 mg-os adagot ír elő.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Teriflunomide Accord-ot szájon át kell bevenni. A Teriflunomide Accord-ot naponta egyszer kell bevenni, egy adagban, bármely napszakban.

A tablettát egészben kell lenyelni egy kis vízzel.

A Teriflunomide Accord étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Ha az előírtnál több Teriflunomide Accord-ot vett be

Ha túl sok Teriflunomide Accord-ot vett be, azonnal hívja fel kezelőorvosát. A 4. pontban leírt mellékhatásokhoz hasonlókat tapasztalhat.

Ha elfelejtette bevenni a Teriflunomide Accord-ot

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a következő adagot a tervezett időpontban.

Ha idő előtt abbahagyja a Teriflunomide Accord szedését

Kezelőorvosával való előzetes megbeszélés nélkül ne hagyja abba a Teriflunomide Accord szedését, és ne is módosítsa az adagolást.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ez a gyógyszer a következő mellékhatásokat okozhatja.

Súlyos mellékhatások

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek vagy súlyossá válhatnak. **Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha ezek bármelyikét észleli.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a hasnyálmirigy gyulladása, amelynek tünete lehet a hasi fájdalom, hányinger és hányás (gyakorisága gyermekeknél és serdülőknél gyakori, felnőtteknél nem gyakori).

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- allergiás reakciók, melyek tüneteinek közé tartozhatnak a bőrkiütés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv és az arc duzzanata vagy légzési nehézség
- súlyos bőrreakciók, melyek tüneteinek közé tartozhatnak a bőrkiütés, hólyagképződés, láz, vagy fekélyek az Ön szájában
- súlyos fertőzések vagy vérmérgezés (szepszis) (egy potenciálisan életet veszélyeztető fertőzés típus), melyek tüneteinek között szerepelhetnek a magas láz, reszketés, hidegrázás, csökkent vizeletürítés vagy zavartság
- tüdőgyulladás, melynek tüneteinek közé tartozik a légszomj vagy a tartós köhögés

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos májbetegség, melynek a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése, a normálisnál sötétebb színű vizelet, a megmagyarázhatatlan hányinger vagy hányás, illetve hasi fájdalom lehetnek a tünete.

Egyéb mellékhatások a következő gyakorisággal fordulhatnak elő

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- hasmenés, hányinger

- vérvizsgálat által kimutatott, emelkedett GPT (ALAT) -érték (bizonyos májenzimek emelkedett szintje a vérben)
- a haj elvékonyodása

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- influenza, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, hörgőgyulladás, arcüreggyulladás, torokfájás, nyelési nehézség, hólyaghurut, vírusos gyomor- és bélfertőzés, ajakherpesz, fogfertőzés, gégegyulladás, gombás fertőzés a lábon
- vérvizsgálat által kimutatott: csökkent vörösvértestszám (vérszegénység), eltérések a májenzimszintekben és a fehérvérsejtszámban (lásd 2. pont), valamint az izom enzim (kreatin-foszfokináz) szintjének megemelkedése
- enyhe allergiás reakciók
- szorongás
- bizsergés; gyengeség, zsibbadás, bizsergés vagy fájdalom a derékban vagy a lábszárban (isiász); zsibbadás, égető érzés, bizsergés vagy fájdalom a kézben és az ujjakban (kéztőalagút szindróma);
- szívdobogásérzés
- vérnyomás-emelkedés
- hányás, fogfájás, gyomortáji fájdalom
- bőrkiütések, faggyúmirigy-gyulladás
- fájdalom az ínakban, ízületekben, csontokban vagy izmokban (muszkuloszkeletális fájdalom)
- a szokottnál gyakoribb vizelési inger
- erős menstruációs vérzés
- fájdalom
- erőtlenység vagy gyengeség (aszténia)
- fogyás

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vérlemezék számának csökkenése (enyhe trombocitopénia)
- fokozott érzékelés vagy érzékenység, főként a bőrön; szúró vagy lüktető fájdalom egy vagy több ideg mentén, a kar vagy láb idegeiben jelentkező probléma (perifériás neuropátia)
- körömrendellenességek, súlyos bőrreakciók
- poszttraumás fájdalom
- pikkelysömör (pszoriázis)
- a száj/ajkak gyulladása
- nem megfelelő vérzsír (lipid) szintek
- vastagbélgyulladás (kólitisz)

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- májgyulladás vagy májkárosodás

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- magas vérnyomás a tüdőben

Gyermekek és serdülők (10 éves és idősebb)

A fent felsorolt mellékhatások a gyermekekre és a serdülőkre is vonatkoznak. A következő kiegészítő információ a gyermeknek, serdülőknél és gondviselőiknek fontosak:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a hasnyálmirigy gyulladása

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Teriflunomide Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Teriflunomide Accord?

A készítmény hatóanyaga a teriflunomid.

- 14 mg teriflunimidot tartalmaz filmtablettánként
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát, hidroxipropilcellulóz, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid, hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), makrogol (E1521), indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen a Teriflunomide Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Teriflunomide Accord 14 mg filmtabletta (tabletta) kék színű, ötszögű, egyik oldalán „T2” mélynyomással, másik oldala sima.

A Teriflunomide Accord dobozokban kerül forgalomba, melyek tartalma:

- 28 és 84 db tablettát tartalmazó alumínium-alumínium buboréksomagolás,
- 28 × 1 és 84 × 1 db tablettát tartalmazó, adagonként perforált alumínium-alumínium buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll De Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039, Spanyolország

Gyártó:

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, Lengyelország

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht, Hollandia

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Málta

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.