

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITILYFS

Teriflunomide Accord 7 mg filmuhúðaðar töflur
Teriflunomide Accord 14 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Teriflunomide Accord 7 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 7 mg af teriflúnómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 79 mg af laktósa einhýdrati.

Teriflunomide Accord 14 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 14 mg af teriflúnómíði.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 72 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Teriflunomide Accord 7 mg filmuhúðaðar töflur.

Ljósgrænblágrá til fölgrænblá, sexhyrnd, u.þ.b. 7,3 × 6,9 mm filmuhúðuð tafla ígreipt með „T1“ á annarri hliðinni og ómerkt á hinni hliðinni.

Teriflunomide Accord 14 mg filmuhúðaðar töflur.

Blá, fimmhyrnd, u.þ.b. 7,3 × 7,2 mm filmuhúðuð tafla ígreipt með „T2“ á annarri hliðinni og ómerkt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Teriflunomide Accord er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum 10 ára og eldri, við kastaformi heila- og mænisiggs (MS) (í kafla 5.1 eru mikilvægar upplýsingar um það þýði sem sýnt hefur verið fram á verkun hjá).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin og eftirlit haft með henni af lækni með reynslu af meðferð heila- og mænisiggs.

Skammtar

Fullorðnir

Fyrir fullorðna er ráðlagður skammtur af teriflúnómíði 14 mg einu sinni á sólarhring.

Börn (10 ára og eldri)

Fyrir börn (10 ára og eldri) er ráðlagður skammtur háður líkamspýngd:

- Börn sem vega >40 kg: 14 mg einu sinni á sólarhring.
- Börn sem vega ≤40 kg: 7 mg einu sinni á sólarhring.

Hjá börnum sem hafa náð stöðugri líkamspýngd yfir 40 kg á að breyta yfir í 14 mg einu sinni á sólarhring.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Teriflunomide Accord skal nota með varúð hjá sjúklingum 65 ára og eldri, þar sem ekki eru fyrirleggandi nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, sem ekki eru í skilunarmeðferð.

Sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, sem voru í skilunarmeðferð, voru ekki rannsakaðir. Ekki má nota teriflúnómíð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Teriflúnómíð er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn (yngri en 10 ára)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun teriflúnómíðs hjá börnum yngri en 10 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Filmuhúðuðu töflurnar eru til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með nægilegu vatni. Þær má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Þungaðar konur, eða konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur og eftir að henni lýkur, á meðan plasmabéttni þess er hærrí en 0,02 mg/l (sjá kafla 4.6). Útiloka verður þungun áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).

Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

Ónæmisbrestur, t.d. alnæmi.

Verulega skert beinmergsstarfsemi eða verulegt blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð.

Sjúklingar með alvarlega, virka sýkingu mega ekki nota lyfið fyrr en sýkingin er gengin til baka (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, sem eru í skilunarmeðferð, mega ekki nota lyfið, þar sem klínísk reynsla hjá þessum sjúklingahópi er ekki nægileg.

Alvarlegur skortur á próteini í blóði, t.d. ef um er að ræða nýrungaheilkenni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit

Áður en meðferð hefst

Áður en meðferð með teriflúnómíði hefst skal meta eftirfarandi:

- Blóðþrýsting
- Alanínamínótransferasa/glútamínþýruvíntransamínasa í sermi (ALAT/SGPT)
- Heildarblóðkornafjölda, þar með talin deilitalning hvítfrumna og blóðflagnatalning.

Meðan á meðferð stendur

Meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur skal fylgjast reglulega með eftirfarandi:

- Blóðþrýstingi
 - Athuga reglulega
- Alanínamínótransferasa/ glútamínþýruvíntransamínasa í sermi (ALAT/SGPT)
 - Mæla á lifrarendím á að a.m.k. fjögurra vikna fresti fyrstu sex mánuði meðferðar og með reglulegu millibili eftir það.
 - Íhuga á aukið eftirlit þegar teriflúnómíð er gefið sjúklingum sem þegar eru með lifrarsjúkdóma, þegar lyfið er gefið ásamt öðrum lyfjum sem geta haft eituráhrif á lifur eða eins og þörf krefur með tilliti til klínískra vísbendinga og einkenna t.d. óútskýrð ógleði, uppköst, kviðverkir, þreyta, lystarleysi eða gula og/eða dökkt þvag. Mæla á lifrarendím á tveggja vikna fresti fyrstu sex mánuði meðferðar og á að a.m.k. 8 vikna fresti eftir það í 2 ár hið minnsta frá upphafi meðferðar.
 - Við hækkun á ALAT (SGPT) sem er á bilinu 2- og 3-föld eðlileg efri mörk verður að hafa vikulegt eftirlit.
- Heildarblóðkornafjölda skal meta með hliðsjón af klínískum einkennum (t.d. sýkingar) sem koma fram meðan á meðferð stendur.

Aðferð til að hraða brotthvarfi

Brotthvarf teriflúnómíðs úr plasma er hægfara. Ef brotthvarfi er ekki hraðað líða að meðaltali 8 mánuðir þar til plasmabéttni þess er orðin lægri en 0,02 mg/l, en það getur þó tekið allt að 2 ár vegna breytileika á milli einstaklinga. Hraða má brotthvarfi hvenær sem er eftir að meðferð með teriflúnómíði er hætt (sjá nánari upplýsingar í köflum 4.6 og 5.2).

Áhrif á lifur

Hækkun á lifrarendímum hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu teriflúnómíð (sjá kafla 4.8). Þessi hækkun kom einkum fram innan fyrstu 6 mánaða meðferðar.

Lifrarskemmdir af völdum lyfs (DILI) hafa komið fyrir við meðferð með teriflúnómíði, sem geta verið lífshættulegar. Tíminn fram að því að flest tilvik lifrarskemmda af völdum lyfs komu fram voru nokkrar vikur eða nokkrir mánuðir eftir að meðferð með teriflúnómíði hófst en lifrarskemmdir af völdum lyfs geta einnig komið fram við langvarandi notkun.

Hættan á hækkun á lifrarendímum og lifrarskemmdum af völdum lyfs getur verið meiri hjá sjúklingum sem þegar eru með lifrarsjúkdóma, við samhliðameðferð með öðrum lyfjum sem geta haft eituráhrif á lifur og/eða við neyslu talsverðs magns af alkóhóli. Því skal fylgjast vel með merkjum og einkennum um lifrarskemmdir hjá sjúklingum.

Hætta á meðferð með teriflúnómíði og íhuga að hraða brotthvarfi ef grunur er um lifrarskemmdir. Ef hækkun á lifrarsnisum (meira en 3-föld efri eðlileg mörk) er staðfest á að hætta meðferð með teriflúnómíði.

Ef meðferð er hætt á að taka endurtekin lifrarpróf þangað til eðlilegum gildum transamínasa er náð.

Próteinskortur í blóði

Þar sem teriflúnómíð er mikið próteinbundið og þar sem bindingin er háð albúmínþéttni, má vænta þess að þéttni óbundins teriflúnómíðs í blóðvökva hækki hjá sjúklingum með próteinskort í blóði, t.d. ef um er að ræða nýrungaheilkenni. Ekki á að nota teriflúnómíð hjá sjúklingum með alvarlegan skort á próteini í blóði.

Blóðþrýstingur

Blóðþrýstingur getur hækkað meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur (sjá kafla 4.8). Mæla verður blóðþrýsting áður en meðferð með teriflúnómíði hefst og reglulega eftir það. Veita skal viðeigandi meðferð við blóðþrýstingshækkun, fyrir og meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur.

Sýkingar

Biða skal með að hefja meðferð með teriflúnómíði hjá sjúklingum með alvarlega, virka sýkingu þar til hún er gengin til baka.

Í samanburðarráttóknum með lyfleysu kom ekki fram aukning á alvarlegum sýkingum við notkun teriflúnómíðs (sjá kafla 4.8). Vegna ónæmistemprandi áhrifa teriflúnómíðs ætti þó að meta hvort hætta skuli meðferð með teriflúnómíði ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu og endurmeta skal ávinning og áhættu áður en meðferð hefst að nýju. Vegna langs helmingunartíma má íhuga að hraða brotthvarfi með kólestryramíni eða lyfjakolum.

Sjúklingum sem fá meðferð með teriflúnómíði skal gefin fyrirmæli um að tilkynna lækni um einkenni sýkinga. Sjúklingar með virkar bráðasýkingar eða langvinnar sýkingar eiga ekki að hefja meðferð með teriflúnómíði fyrir en sýkingin/sýkingarnar hafa gengið til baka.

Öryggi teriflúnómíðs hjá einstaklingum með dulda berklasýkingu er ekki þekkt, þar sem ekki var skimað kerfisbundið eftir berklum í klínískum rannsóknum. Sjúklinga, sem eru jákvæðir við berklaskimun, skal meðhöndla á hefðbundinn hátt, áður en meðferð hefst.

Viðbrögð í öndunarfærum

Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi sem og tilvikum lungnaháþrýstings við notkun teriflúnómíðs eftir markaðssetningu.

Hættan getur verið aukin hjá sjúklingum sem eru með sögu um millivefslungnasjúkdóm.

Bráð tilfelli millivefslungnasjúkdóms geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur með mismunandi klínískum einkennum.

Millivefslungnasjúkdómur getur verið banvænn. Ný einkenni eða versnun á einkennum frá lungum, svo sem stöðugur hósti og mæði, geta gefið ástæðu til að hætta meðferð og gera frekari rannsóknir, eins og við á. Ef nauðsynlegt er að hætta meðferð lyfsins á að íhuga meðferð til að hraða brotthvarfi.

Áhrif á blóð

Greint hefur verið frá meðallækkun, innan við 15% frá upphafsgildi á hvítfrumnafjölda (sjá kafla 4.8).

Í varúðarskygni þurfa niðurstöður nýlegra heildarblóðkornatálningar, þar með talið deilitalningar hvítfrumna og blóðflagnatálningar að vera fyrirbyggjandi áður en meðferð hefst og meta skal heildarblóðkornafjölda meðan á meðferð stendur eftir því sem klínísk merki og einkenni (t.d. sýkingar) gefa tilefni til.

Hætta á blóðsjúkdómum er aukin hjá sjúklingum sem eru fyrir með blóðskort, hvítfrumnafæð og/eða blóðflagnafæð svo og hjá sjúklingum með skerta beinmergsstarfsemi eða þeim sem eiga á hættu að fá

beinmergsbælingu. Ef vart verður við slík áhrif skal íhuga að hraða brotthvarfi (sjá hér fyrir ofan) til að draga úr styrk teriflúnómíðs í plasma.

Sé um alvarlegar eiturverkanir á blóð að ræða, þar með talið blóðfrumnafæð, verður að hætta meðferð með teriflúnómíði og annarri samhliða meðferð með mergbælandi lyfjum og íhuga að hraða brotthvarfi teriflúnómíðs.

Húðviðbrögð

Tilvik alvarlegra, stundum banvænna, húðviðbragða þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis, TEN), og lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS) hafa verið tilkynnt vegna teriflúnómíðs.

Um leið og einkenni í húð og/eða slímhúð (munnbólga með sárum) sjást, sem vekja grunsemdir um alvarlegar, útbreiddar, meiri háttar húðbreytingar (Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju-Lyell's heilkenni, eða lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum) skal hætta meðferð með teriflúnómíði og annarri meðferð sem hugsanlega tengist þeim og hefja strax hröðun brotthvarfs. Í slíkum tilvikum má ekki gefa sjúklingum teriflúnómíð aftur (sjá kafla 4.3).

Greint hefur verið frá nýtilkomnum sóra (þ.m.t. graftarbólusóra) og versnun á sóra sem var áður til staðar meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur. Íhuga mætti að hætta meðferð og hefja hröðun á brotthvarfi með veikindi sjúklingsins og sjúkdómssögu hans í huga.

Úttaugakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum úttaugakvilla hjá sjúklingum sem fá teriflúnómíð (sjá kafla 4.8). Hjá flestum sjúklingunum varð breyting til batnaðar eftir að meðferð með teriflúnómíði var hætt. Þó voru málalok mjög breytileg, t.d. gekk taugakvillinn til baka hjá sumum sjúklingum og hjá sumum sjúklingum voru einkennin viðvarandi. Íhuga skal að hætta meðferð með teriflúnómíði og veita meðferð til að hraða brotthvarfi, ef úttaugakvilli er staðfestur hjá sjúklingi sem notar teriflúnómíð.

Bólusetning

Tvær klínískar rannsóknir hafa sýnt öryggi og verkun við bólusetningu með deyddum mótefnavaka (fyrsta bólusetning) eða endurbólusetningu meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur. Notkun á veikluðum bóluefnum getur valdið hættu á sýkingum og skal því forðast.

Ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferðir

Þar sem leflúnómíð er móðurefni teriflúnómíðs er ekki mælt með samhliða gjöf teriflúnómíðs og leflúnómíðs.

Samhliða notkun, með æxliseyðandi eða ónæmisbælandi lyfjum sem notuð eru til meðferðar við MS, hefur ekki verið metin. Öryggisrannsóknir, þar sem teriflúnómíð var gefið samhliða interferón beta eða með glatiramerasetati í allt að eitt ár leiddu ekki í ljós sérstök vandamál varðandi öryggi, en hærri tíðni aukaverkana kom fram í samanburði við lyfjagjöf með teriflúnómíði sem einlyfjameðferð. Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaöryggi þessara samsetninga í meðferð við heila- og mænusiggi.

Skipt úr eða í meðferð með teriflúnómíði

Á grundvelli klínískra gagna sem tengjast samhliða gjöf teriflúnómíðs og interferón beta eða glatiramer asetats, þarf ekki að bíða áður en meðferð með teriflúnómíði hefst í kjölfar interferóns beta eða glatiramer asetats, eða þegar meðferð með interferón beta eða glatiramer asetati hefst í kjölfar teriflúnómíðs.

Vegna hins langa helmingunartíma natalízúmabs, getur orðið samhliða útsetning og af þeim sökum samhliða áhrif á ónæmiskerfið í allt að 2-3 mánuði eftir að notkun natalízúmabs er hætt, ef notkun

teriflúnómíðs hefst strax. Því skal gæta varúðar þegar sjúklingar skipta úr natalízúmabi yfir í teriflúnómíð.

Á grundvelli helmingunartíma fingolimods er 6 vikna hlé án meðferðar nauðsynlegt til að úthreinsun eigi sér stað úr blóðrásinni og 1-2 mánaða hlé er nauðsynlegt svo eitiðfrumur nái eðlilegum fjölda eftir að meðferð með fingolimodi er hætt. Ef meðferð með teriflúnómíði hefst á þessu tímabili veldur það samfylgdarútsögn fyrir fingolimodi. Þetta getur valdið samlegðaráhrifum á ónæmiskerfið og því ber að gæta varúðar.

Hjá MS-sjúklingum var miðgildi $t_{1/2z}$ u.þ.b. 19 dagar eftir endurtekna 14 mg skammta. Ef ákvörðun er tekin um að hætta meðferð með teriflúnómíði, verður samhliða útsetning fyrir teriflúnómíði ef önnur meðferð hefst á tímabili sem nemur 5 helmingunartímum (u.þ.b. 3,5 mánuðir, þó það tímabil kunni að vera lengra hjá sumum sjúklingum). Þetta getur valdið samlegðaráhrifum á ónæmiskerfið og því ber að gæta varúðar.

Mæling á gildi kalsíumjóna getur verið trufluð

Mælingar gætu sýnt falskt lækkað gildi kalsíumjóna hjá þeim sem fá leflúnómíð og/eða teriflúnómíð (virka umbrotsefni leflúnómíðs) eftir því hvaða aðferðum er beitt við að mæla kalsíumjónir (t.d. blóðgasmælingar). Þess vegna er ástæða til að efast um trúverðugleika mælinga sem sýna lækkuð gildi kalsíumjóna hjá sjúklingum sem fá leflúnómíð eða teriflúnómíð. Ef um slíkar mælingar er að ræða er mælt með því að ákvarða heildarkalsíumgildi í sermi (leiðrétt fyrir albúmíni).

Börn

Brisbólga

Í klínískum rannsóknum hjá börnum hafa komið fram tilvik brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu teriflúnómíð, sum þeirra voru bráð (sjá kafla 4.8). Klínísk einkenni voru m.a. kviðverkir, ógleði og/eða uppköst. Hjá þessum sjúklingum var hækkan á amýlasa og lípasa í sermi. Tími fram að því að einkenni komu fram var allt frá nokkrum mánuðum til þriggja ára. Upplýsa skal sjúklinga um dæmigerð einkenni brisbólgu. Ef grunur er um brisbólgu skal mæla brisensím og tengdar rannsóknarbreytur. Ef brisbólga er staðfest á að hætta meðferð með teriflúnómíði og hefja meðferð til þess að hraða brotthvarfi (sjá kafla 5.2).

Hjálprefni með þekkta verkun

Laktósi

Þar sem Teriflunomide Accord töflur innihalda laktósa skulu sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, ekki taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfafraðilegar milliverkanir annarra efna á teriflúnómíð

Helsta umbrotsferli teriflúnómíðs er vatnsrof ásamt minni háttar oxun.

Öflugir virkjar cýtókróm P450 (CYP) og ferja

Samhliða gjöf endurtekinna skammta (600 mg einu sinni á sólarhring í 22 daga) af rifampicíni (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A virkir), sem og virkja útflæðisferjanna P-glykópróteins [P-gp] og BCRP [breast cancer resistant protein] með teriflúnómíði (70 mg stakur skammtur) leiddi til u.þ.b. 40% minnkunar á útsetningu fyrir teriflúnómíði. Rifampicín og aðra þekkta, öfluga virkja CYP og

ferja, svo sem karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín og jóhannesarjurt skal nota með varúð meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur.

Kólestýramín eða lyfjakol

Mælt er með að sjúklingum sem fá teriflúnómíð sé ekki gefið kólestýramín eða lyfjakol samhliða, þar sem það dregur hratt og verulega úr plasmabéttni, nema ætlunin sé að hraða brotthvarfi. Talið er að sú virkni sé vegna truflunar á lifrar-þarma hringrás og/eða skilunar á teriflúnómíði í meltingarvegi.

Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir teriflúnómíðs á önnur efni

Áhrif teriflúnómíðs á CYP2C8 hvarfefni: repaglíníð

Fram kom hækkun á meðaltali C_{max} og AUC (1,7-föld annars vegar og 2,4-föld hins vegar) repaglíníðs eftir endurtekna skammta teriflúnómíðs, sem gefur til kynna að teriflúnómíð sé hemill á CYP2C8 *in vivo*. Því skal nota lyf sem umbrotin eru af CYP2C8, s.s. repaglíníð, paclitaxel, píóglítazón eða rósíglítazón, af varúð meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur.

Áhrif teriflúnómíðs á getnaðarvarnartöflur til inntöku: 0,03 mg af etínýlestradíóli og 0,15 mg af levónorgestrelí

Fram kom hækkun á meðaltali C_{max} og AUC₀₋₂₄ (1,58-föld annars vegar og 1,54-föld hins vegar) etínýlestradíóls og C_{max} og AUC₀₋₂₄ (1,33-föld annars vegar og 1,41-föld hins vegar) fyrir levónorgestrel eftir endurtekna skammta teriflúnómíðs. Þó þess sé ekki vænst að þessi milliverkun teriflúnómíðs hafi neikvæð áhrif á verkun getnaðarvarnartafna til inntöku, skal hafa hana í huga við val eða aðlögun á meðferð með getnaðarvarnartöflum til inntöku sem notaðar eru samhliða teriflúnómíði.

Áhrif teriflúnómíðs á CYP1A2 hvarfefni: koffín

Endurteknir skammtar teriflúnómíðs lækkuðu meðaltal C_{max} og AUC koffíns (CYP1A2 hvarfefni) um 18% annars vegar og 55% hins vegar, sem gefur til kynna að teriflúnómíð sé veikur virki CYP1A2 *in vivo*. Því skal nota lyf sem umbrotin eru af CYP1A2 (s.s. duloxetín, alósetrón, teófyllín og tizanidín) af varúð meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur, þar sem það getur dregið úr verkun þessara lyfja.

Áhrif teriflúnómíðs á warfarín

Endurteknir skammtar teriflúnómíðs höfðu engin áhrif á lyfjahvörf S-warfaríns, sem bendir til þess að teriflúnómíð hvorki hamli né virkji CYP2C9. Þó kom fram 25% lækkun í hámarks alþjólega stöðluðu hlutfalli (INR) þegar teriflúnómíð var gefið samhliða warfaríni í samanburði við warfarín eingöngu. Því er mælt með að fylgjast náið með INR og nánu eftirliti, þegar warfarín er gefið samtímis teriflúnómíði.

Áhrif teriflúnómíðs á hvarfefni ferjur neikvætt hlaðinna lífrænna jóna (OAT3)

Fram kom hækkun á meðaltali C_{max} og AUC (1,43-föld annars vegar og 1,54-föld hins vegar) cefaclors eftir endurtekna skammta teriflúnómíðs sem gefur til kynna að teriflúnómíð sé hemill á OAT3 *in vivo*. Því skal gæta varúðar þegar teriflúnómíð er gefið samhliða hvarfefnum OAT3, s.s. cefaclori, benzylpenisillíni, cíprófloxacíni, indómetacíni, ketóprófeni, fúrósemíði, címetidíni, metótrexati og zídóvídíni.

Áhrif teriflúnómíðs á hvarfefni BCRP og/eða ferjufjölpéptíðanna B1 og B3 fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (OATP1B1/B3)

Fram kom hækkun á meðaltali C_{max} og AUC (2,65-föld annars vegar og 2,51-föld hins vegar) fyrir rósúvastatín eftir endurtekna skammta teriflúnómíðs. Þó voru engin augljós áhrif af þessari aukningu útsetningar fyrir rósúvastatíni í plasma á virkni HMG-CoA redúktasa. Mælt er með minnkun skammta rósúvastatíns um 50%, þegar það er gefið samhliða teriflúnómíði. Einnig skal gæta varúðar þegar önnur hvarfefni BCRP (t.d. metótrexat, tópotékan, súlfasalazín, daunórúbicín, doxórúbicín) og ferja neikvætt hlaðinna jóna (OATP), einkum HMG-Co redúktasahemlar (t.d. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metótrexat, nateglíníð, repaglíníð, rifampicín) eru gefin samhliða teriflúnómíði. Fylgjast skal vandlega með merkjum og einkennum óhóflegrar útsetningar fyrir lyfjunum hjá sjúklingum og íhuga skal að minnka skammta þessara lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Notkun hjá körlum

Lítill hættu er talin á eiturverkunum á fósturvísu og fóstur vegna áhrifa sem geta borist frá karli, meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun teriflúnómíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Teriflúnómíð getur valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er gefið á meðgöngu. Ekki má nota teriflúnómíð á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og eftir að meðferð lýkur, á meðan þéttni teriflúnómíðs í plasma er meiri en 0,02 mg/l. Á þessu tímabili ættu konur að ræða við lækinn hyggist þær hætta að nota, eða skipta um getnaðarvörn. Upplýsa skal stúlkubörn og/eða foreldra/umönnunaraðila stúlkubarna um nauðsyn þess að hafa samband við meðferðarlækni þegar stúlkubörn á meðferð með teriflúnómíði byrja að hafa blæðingar. Nýjum sjúklingum á barneignaraldri skal veita fræðslu um getnaðarvarnir og hugsanlega hættu fyrir fóstur. Íhuga skal tilvísun til kvensjúkdómalæknis.

Upplýsa verður sjúkling um að ef einhver seinkun verður á tíðablæðingum eða ef af einhverjum öðrum ástæðum leikur grunur á þungun verði sjúklingur að hætta notkun teriflúnómíðs og hafa tafarlaust samband við lækni til þess að gangast undir þungunarpróf. Ef þungunarpróf er jákvætt eiga sjúklingur og læknir að ræða hugsanleg hættuleg áhrif á meðgönguna. Hugsanlegt er að hröð lækun blóðþéttni teriflúnómíðs, um leið og seinkun verður á tíðablæðingum, með því að hraða brotthvarfi á þann hátt sem er lýst hér á eftir, geti dregið úr hættunni fyrir fóstrið.

Ef konur sem eru á teriflúnómíðmeðferð óska eftir að verða þungaðar er mælt með að lyfjagjöf sé hætt og brotthvarfi hraðað, til þess að þéttni innan við 0,02 mg/l náist hraðar (sjá hér fyrir neðan).

Ef brotthvarfi er ekki hraðað má búast við að þéttni teriflúnómíðs í plasma verði yfir 0,02 mg/l í að meðaltali 8 mánuði, en það getur þó tekið suma sjúklinga allt að 2 ár að ná plasmáþéttni innan við 0,02 mg/l. Því skal mæla plasmáþéttni teriflúnómíðs áður en kona byrjar að reyna að verða þunguð. Þegar plasmáþéttni teriflúnómíðs mælist innan við 0,02 mg/l verður að mæla plasmáþéttni aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmáþéttni er lægri en 0,02 mg/l í bæði skiptin er ekki búist við eiturverkunum á fóstur.

Hafið samband við markaðsleyfishafa eða fulltrúa hans á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um rannsóknir sýna (sjá kafla 7).

Aðferðir til að hraða brotthvarfi

Eftir að meðferð með teriflúnómíði er hætt:

- Kólestryramín 8 g er gefið þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga, en einnig má gefa kólestryramín 4 g þrisvar sinnum á sólarhring, ef sjúklingur þolir ekki kólestryramín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring,
- Annar kostur er að gefa 50 g lyfjakol, duft til inntöku á 12 klst. fresti í 11 daga.

Eftir hröðun brotthvarfs með annarri hvorri aðferðinni þarf þó staðfestingu með tveimur aðskildum prófum með að minnsta kosti 14 daga millibili og biðtíma í einn og hálfan mánuð frá því að plasmáþéttni mælist fyrst undir 0,02 mg/l þar til getnaður á sér stað.

Bæði kólestryramín og lyfjakol í duftformi geta haft áhrif á frásog östrógens og prógesteróns, þannig að öryggi getnaðarvarnartafna til inntöku er ekki tryggt meðan á hröðun brotthvarfs með kólestryramíni eða lyfjakoladufti stendur. Því er notkun annarra getnaðarvarna ráðlögð á meðan.

Brjóstagjöf

Dýrarannsóknir sýna að teriflúnómíð skilst út í móðurmjólk. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota teriflúnómíð (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Niðurstöður dýrarannsókna benda ekki til áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3). Þó að upplýsingar um menn skorti er ekki búist við áhrifum á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Teriflunomide Accord hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef fram koma aukaverkanir á borð við sundl, sem tilkynnt hefur verið um við notkun móðurefnisins leflúnómíðs, kann hæfni sjúklingsins til að einbeita sér og bregðast rétt við að skerðast. Í slíkum tilfellum ættu sjúklingar ekki að aka bifreiðum eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá þeim sjúklingum sem fengu meðferð með teriflúnómíði (7 mg og 14 mg) voru: höfuðverkur (17,8%, 15,7%), niðurgangur (13,1%, 13,6%), hækkað ALAT gildi (13%, 15%), ógleði (8%, 10,7%) og hármisir (9,8%, 13,5%). Almennu voru höfuðverkurinn, niðurgangurinn, ógleðin og hármisirinn vægar til miðlungs alvarlegar, skammvinnar aukaverkanir og leiddu sjaldan til þess að meðferð var hætt.

Teriflúnómíð er aðalumbrotsefni leflúnómíðs. Öryggi leflúnómíðs hjá sjúklingum sem eru með iktsýki eða sóraliðbólgu kann að skipta máli þegar MS-sjúklingum er ávísað teriflúnómíði.

Listi yfir aukaverkanir tekinn saman í töflu

Alls fengu 2.267 sjúklingar teriflúnómíð (1.155 fengu teriflúnómíð 7 mg og 1.112 fengu teriflúnómíð 14 mg) einu sinni á sólarhring í að miðgildi u.þ.b. 672 daga í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (1.045 og 1.002 sjúklingar með teriflúnómíð 7 mg og 14 mg, talið í sömu röð) og einni samanburðarrannsókn með virku lyfi (110 sjúklingar í hvorum teriflúnómíð-meðferðarhópi) hjá fullorðnum sjúklingum með MS með köstum (kastaform heila- og mænusiggs).

Hér fyrir neðan eru taldar upp aukaverkanir sem tilkynnt var um vegna teriflúnómíðs í rannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum, tilkynntar vegna teriflúnómíðs 7 mg eða 14 mg í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum. Tíðni var skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Inflúensa, sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýking, berkjubólga, skútabólga, kokbólga, blöðrubólga, maga- og garnabólga af völdum veira, áblástur í munni, tannsýking, barkabólga, fót sveppir	Alvarlegar sýkingar, þ.m.t. sýklasótt			
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð ^b , blóðleysi	Væg blóðflagnafæð (blóðflögur <100G/l)			
Önæmiskerfi		Væg ofnæmisviðbrögð	Ofnæmisviðbrögð (bráð eða síðbúin) þ.m.t. bráða- ofnæmi og ofnæmisbjúgur			
Geðræn vandamál		Kviði				
Taugakerfi	Höfuðverkur	Náladofi, settaugarbólga, heilkenni úlnliðsganga	Ofskynnæmi (hyperaesthesia), taugaverkur, úttaugakvilli			
Hjarta		Hjartsláttarónot				
Æðar		Háþrýstingur ^b				
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Millivefslungna-sjúkdómur			Lungna-háþrýstingur
Meltingarfæri	Niðurgangur, ógleði	Brisbólga ^{b,c} , verkir í efri hluta kviðar, uppköst, tannverkur	Munnbólga, ristilbólga			
Lifur og gall	Hækkun alanínámínó-transferasa (ALAT) ^b	Hækkun gammaglútamýl-transferasa (GGT) ^b , hækkun aspartatamínó-transferasa ^b		Bráð lifrabólga		Lifrarskemmdir af völdum lyfs

Efnaskipti og næring			Blóðfíturöskun			
Húð og undirhúð	Hármissir	Útbrot, þrymlabólur	Naglaraskanir, sóri (þ.m.t. graftarbólusóri) ^{a,b} , alvarleg húðviðbrögð ^a			
Stoðkerfi og bandvefur		Verkir í stoðkerfi, vöðvaþrautir, liðverkir				
Nýru og þvaggfæri		Óeðlilega tíð þvaglát				
Æxlunarfæri og brjóst		Asatíðir				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Verkur, þróttleysi ^a				
Rannsóknaniðurstöður		Þyngdartap, fækkun daufkyrninga ^b , fækkun hvítfrumna ^b , aukinn kreatínkínasi í blóði				
Áverkar og eitranir			Verkir eftir áverka			

a: Sjá nánari lýsingu hér á eftir

b: Sjá kafla 4.4

c: tíðni er „algeng“ hjá börnum samkvæmt niðurstöðum úr klínískum samanburðarrannsóknum hjá börnum; tíðni er „sjaldgæf“ hjá fullorðnum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hármissir

Hármissir var tilkynntur sem hárfynning, minnkaður þéttleiki hárs, hárlos, ýmist tengt breytingum í áferð hárs eða ekki hjá 13,9% sjúklinga sem fengu 14 g teriflúnómíð á móti 5,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Flestum tilfellum var lýst sem dreifðum eða almennum í hársverðinum (ekki var tilkynnt um algeran hármisssir) og komu þau oftast fram á fyrstu 6 mánuðunum og gengu til baka hjá 121 af 139 (87,1%) sjúklingum á meðferð með teriflúnómíði 14 mg. Meðferð var hætt vegna hármisssir hjá 1,3% í hópnum sem fékk teriflúnómíð 14 mg á móti 0,1% í lyfleysuhópnum.

Áhrif á lifur

Meðan á samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum stóð kom eftirfarandi fram:

Hækkun ALAT (samkvæmt rannsóknarniðurstöðum) samkvæmt upphafsgildi - Öryggishópur í samanburðarrannsókn með lyfleysu		
	Lyfleysa (N=997)	Teriflúnómíð 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%)
ALAT>3 ULN og TBILI>2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Væg hækkun transamínasa, ALAT innan við eða jafnt og 3-föld ULN, kom oftast fram hjá hópnum sem fengu teriflúnómíð en lyfleysuhópnum. Tíðni hækkunar yfir 3-föld ULN eða meira var jöfn yfir meðferðarhópna. Þessar hækkunar á transamínasa kom einkum fram innan fyrstu 6 mánaða meðferðar

og gengu til baka eftir að meðferð lauk. Breytilegt var hversu langan tíma það tók, allt frá mánuðum til ára.

Áhrif á blóðþrýsting

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá fullorðnum kom eftirfarandi fram:

- slagbilþrýstingur var >140 mm Hg hjá 19,9% sjúklinga sem fengu 14 mg/sólarhring af teriflúnómíði í samanburði við 15,5% sem fengu lyfleysu;
- slagbilþrýstingur var >160 mm Hg hjá 3,8% sjúklinga sem fengu 14 mg/sólarhring af teriflúnómíði í samanburði við 2,0% sem fengu lyfleysu;
- þanþrýstingur var >90 mm Hg hjá 21,4% sjúklinga sem fengu 14 mg/sólarhring af teriflúnómíði í samanburði við 13,6% sem fengu lyfleysu.

Sýkingar

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá fullorðnum sást ekki aukin tíðni sýkinga við notkun teriflúnómíðs 14 mg (2,7%) samanborið við lyfleysu (2,2%). Alvarlegar tækifærissýkingar komu fyrir hjá 0,2% í hvorum hópi fyrir sig. Alvarlegar sýkingar þ.m.t. sýklasótt, stundum banvæn, hafa verið tilkynntar eftir markaðssetningu.

Áhrif á blóðmynd

Meðalækkun kom fram sem hafði áhrif á fjölda hvítfrumna (<15% frá grunnlínu, aðallega daufkyrningar og eitilfrumur) í rannsóknnum á teriflúnómíði með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum, þó að meiri lækkun hafi sést hjá sumum sjúklingum. Lækkun á meðalfjölda frá grunnlínu varð á fyrstu 6 vikum en síðan náðist stöðugleiki með tímanum, meðan á meðferðinni stóð, en með lækkuðum gildum (minni en 15% lækkun frá grunnlínu). Lækkun á fjölda rauðkorna (<2%) og fjölda blóðflagna (<10%) var ekki eins áberandi.

Úttaugakvilli

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá fullorðnum var tíðni úttaugakvilla, þ.m.t. bæði fjöltaugakvilli og eintaugarkvilli (t.d. heilkenni únlíðsganga) hærrí hjá sjúklingum sem fengu teriflúnómíð en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í lykilsamanburðarrannsóknunum með lyfleysu var tíðni úttaugakvilla, sem staðfestur var með rannsóknnum á taugaleiðni, 1,9% (17 sjúklingar af 898) hjá þeim sem fengu 14 mg af teriflúnómíði samanborið við 0,4% (4 sjúklingar af 898) hjá þeim sem fengu lyfleysu. Meðferð var hætt hjá 5 sjúklingum með úttaugakvilla sem fengu teriflúnómíð 14 mg. Greint var frá bata eftir að meðferð var hætt hjá fjórum þessara sjúklinga.

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

Miðað við reynslu í klínískum rannsóknnum virðist ekki vera aukin hætta á illkynja sjúkdómum. Aukin hætta er á illkynja sjúkdómum, sérstaklega sjúkdómum með eitilfrumnafjölgun, við notkun sumra annarra lyfja sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (áhrif sem tengjast lyfjaflokknum).

Alvarleg húðviðbrögð

Tilvik alvarlegra húðviðbragða hafa verið tilkynnt eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4).

Þróttleysi

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu hjá fullorðnum var tíðni þróttleysis 2,0% í lyfleysuhópnum, 1,6% í hópnum sem fékk 7 mg teriflúnómíð og 2,2% í hópnum sem fékk 14 mg teriflúnómíð.

Sóri

Í samanburðarrannsóknnum var tíðni sóra 0,3% í lyfleysuhópnum, 0,3% í hópnum sem fékk teriflúnómíð 7 mg og 0,4% í hópnum sem fékk teriflúnómíð 14 mg.

Kvillar í meltingarfærum

Eftir markaðssetningu hefur í sjaldgæfum tilvikum verið tilkynnt um brisbólgu vegna notkunar teriflúnómíðs hjá fullorðnum, þ.m.t. tilvik drepmyndandi brisbólgu og sýndarblöðru í brisi. Tilvik kvilla í brisi geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur og geta krafist innlagnar á sjúkrahús og/eða leiðréttingarmeðferðar.

Börn

Öryggismynd hjá börnum (frá 10 til 17 ára) sem fengu teriflúnómíð daglega var á heildina litið svipuð og hjá fullorðnum sjúklingum. Í rannsókninni hjá börnum (166 sjúklingar: 109 í teriflúnómíð hópnum og 57 í lyfleysuhópnum) var hins vegar greint frá brisbólgu hjá 1,8% (2/109) sjúklinganna sem fengu meðferð með teriflúnómíði samanborið við engum í lyfleysuhópnum í tvíblindu rannsókninni. Eitt þessara tilvika krafðist innlagnar á sjúkrahús og leiðréttingarmeðferðar. Hjá börnum sem fengu meðferð með teriflúnómíði í opna hluta rannsóknarinnar var greint frá tveimur tilvikum brisbólgu til viðbótar (annað var tilkynnt sem alvarleg aukaverkun og hitt sem ekki alvarleg væg aukaverkun) og eitt tilvik alvarlegrar bráðrar brisbólgu (með sýndar-totuæxli í brisi (pseudo-papilloma)). Hjá tveimur þessara þriggja sjúklinga leiddi brisbólgan til innlagnar á sjúkrahús. Klínísk einkenni voru m.a. kviðverkur, ógleði og/eða uppköst og gildi amýlasa og lípasa í sermi voru hækkuð hjá þessum sjúklingum. Allir sjúklingarnir náðu sér eftir að meðferð var hætt og brotthvarfi hraðað (sjá kafla 4.4) og leiðréttingarmeðferð veitt.

Greint var oft frá eftirfarandi aukaverkunum hjá börnum en fullorðnu þýði:

- Greint var frá hármisssjúklingum hjá 22,0% sjúklinganna sem fengu meðferð með teriflúnómíði samanborið við 12,3% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.
- Greint var frá sýkingum hjá 66,1% sjúklinganna sem fengu meðferð með teriflúnómíði samanborið við 45,6% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Af þessum sýkingartilvikum var oft frá greint frá nefkoksbólgu og sýkingu í efri hluta öndunarfarra hjá þeim sem fengu meðferð með teriflúnómíði.
- Greint var frá hækkuð kreatínfosfókínasa (CPK) hjá 5,5% sjúklinganna sem fengu meðferð með teriflúnómíði samanborið við með 0% sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Meirihluti tilvikanna tengdist staðfestri líkamsþjálfun.
- Greint var frá náladofa hjá 11,0% sjúklinganna sem fengu meðferð með teriflúnómíði samanborið við 1,8% sjúklinganna sem fengu lyfleysu.
- Greint var frá kviðverk hjá 11,0% sjúklinganna sem fengu meðferð með teriflúnómíði samanborið við 1,8% sem fengu lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Engin reynsla er af ofskömmun teriflúnómíðs eða eitrun hjá mönnum. Teriflúnómíð 70 mg á sólarhring var gefið heilbrigðum einstaklingum í allt að 14 daga. Aukaverkanirnar voru í samræmi við öryggi teriflúnómíðs hjá MS-sjúklingum.

Meðferð

Verði eitrun eða ofskömmun, er mælt með gjöf kólestryamíns eða lyfjakola til þess að hraða brotthvarfi. Ráðlögð aðferð við hröðun brotthvarfs er kólestryamín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga. Ef sjúklingur þolir þennan skammt illa má gefa kólestryamín 4 g þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga. Ef kólestryamín er ekki aðgengilegt má einnig gefa lyfjakol 50 g tvisvar sinnum á sólarhring í 11 daga. Enn fremur þarf ekki að gefa kólestryamín eða lyfjakol samfellt á hverjum degi, ef nauðsynlegt er að gefa það, vegna óþols (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA31.

Verkunarháttur

Teriflúnómíð er ónæmistemprandi lyf með bólgueyðandi eiginleika sem hamlar sértækt og afturkræft hvatberaensíminu díhýdróórótat-dehýdrógenasa (DHO-DH), sem tengist verkunarlega öndunarkeðjunni. Hömlunin leiðir til þess að teriflúnómíð dregur yfirleitt úr fjölgun frumna í hraðri skiptingu sem eru háðar nýmyndun pírimídíns til að fjölga sér. Nákvæm verkun teriflúnómíðs við meðferð MS er ekki að fullu þekkt, en þetta er háð fækkun T-eitilfruma.

Lyfhrif

Ónæmiskerfi

Áhrif á fjölda ónæmisfrumna í blóði: Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu olli teriflúnómíð 14 mg einu sinni á sólarhring vægri meðallækkun á fjölda eitilfrumna, sem nam innan við $0,3 \times 10^9/l$, sem átti sér stað á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og gildið hélst stöðugt þar til meðferð lauk.

Möguleg lenging QT bils

Í ítarlegri QT samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum hafði meðalstyrkur teriflúnómíðs við jafnvægi enga tilhneigingu til að lengja QTcF-bilið, samanborið við lyfleysu: lengsti tímaparaði meðalmunurinn á teriflúnómíði og lyfleysu var 3,45 ms með efri mörk 90% öryggisbils 6,45 ms.

Áhrif á starfsemi nýrnapipla

Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu kom fram meðallækkun á þvagsýru í sermi á bilinu 20 til 30% hjá sjúklingum sem fengu teriflúnómíð, samanborið við lyfleysu. Meðallækkun fosfórs í sermi var um 10% í teriflúnómíð-hópnum, samanborið við lyfleysu. Þessi áhrif eru talin tengjast aukningu á úthreinsun um nýrnapiplur en ekki breytingum á starfsemi nýrahnoðra.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun teriflúnómíðs í tveimur samanburðarrannsóknunum með lyfleysu, TEMSO og TOWER, sem mátu skömmtun einu sinni á sólarhring með 7 mg og 14 mg af teriflúnómíði hjá fullorðnum sjúklingum með heila- og mænusigg með köstum.

Alls var 1.088 sjúklingum með heila- og mænusigg með köstum slembiraðað í TEMSO og fengu þeir 7 mg (n=366) eða 14 mg (n=359) af teriflúnómíði eða lyfleysu (n=363) í 108 vikur. Allir sjúklingar höfðu staðfesta greiningu á MS (byggt á mælikvarða McDonald (2001)), sýndu klínískt ferli með köstum, með eða án versnunar og höfðu fengið a.m.k. 1 kast árið fyrir rannsóknina eða a.m.k. 2 köst á tveimur árum fyrir rannsóknina. Þegar rannsóknin hófst voru sjúklingarnir með fötlunarstig $\leq 5,5$ á EDSS-kvarðanum (Expanded Disability Status Scale).

Meðalaldur rannsóknarhópsins var 37,9 ár. Meirihluti sjúklinga var með heila- og mænusigg með köstum sem gengu til baka (91,5%), en undirhópur sjúklinga var með versnun í kjölfarið (4,7%) eða versnandi heila- og mænusigg með köstum (3,9%). Meðalfjöldi kasta innan árs fyrir inntöku í rannsóknina var 1,4 og hjá 36,2% sjúklinga voru meinsemdir sem hlaða upp gadólíníum við grunnlínu. Miðgildi EDSS-stiga við grunnlínu var 2,50; 249 sjúklingar (22,9%) voru með $> 3,5$ EDSS-stig við grunnlínu. Meðaltími sem sjúkdómurinn hafði varað, eftir að fyrstu einkenni komu fram, var 8,7 ár. Meirihluti sjúklinga (73%) hafði ekki fengið sjúkdómstemprandi lyfjameðferð síðustu 2 ár áður en þeir tóku þátt í rannsókninni. Niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 1.

Niðurstöður langtíma eftirfylgni úr TEMSO langtíma framhaldsrannsókn á öryggi (heildar miðgildi meðferðarlengdar u.þ.b. 5 ár, hámarks meðferðarlengd u.þ.b. 8,5 ár) leiddu ekki í ljós neinar nýjar eða óvæntar niðurstöður hvað varðar öryggi.

Alls var 1.169 sjúklingum með heila- og mænusigg slembiraðað í TOWER-rannsóknina til að fá 7 mg (n=408) eða 14 mg (n=372) af teriflúnómíði eða lyfleysu (n=389) í mislangan meðferðartíma sem lauk 48 vikum eftir að síðasti sjúklingurinn var tekinn inn í rannsóknina. Allir sjúklingarnir voru með ákveðna sjúkdómsgreiningu MS (byggt á McDonald-greiningarviðmiðum (2005)), með klínísku ferli með köstum, með eða án versunar og höfðu fengið að minnsta kosti 1 kast árið áður en rannsóknin hófst eða köst að minnsta kosti 2 sinnum á síðustu 2 árum áður. Við inntöku í rannsóknina voru sjúklingarnir með $\leq 5,5$ EDSS-stig.

Meðalaldur rannsóknarþýðis var 37,9 ár. Meirihluti sjúklinga var með heila- og mænusigg með köstum sem gengu til baka (97,5%), en undirhópur sjúklinga var með versnun í kjölfarið (0,8%) eða versnandi heila- og mænusigg með köstum (1,7%). Meðalfjöldi kasta innan árs fyrir inntöku í rannsóknina var 1,4. Meinsemdir, sem hlaða upp gadólíníum, við grunnlínu: engar upplýsingar. Miðgildi EDSS-stiga við grunnlínu var 2,50. Tvö hundruð níutíu og átta sjúklingar (25,5%) voru með $> 3,5$ EDSS-stig við grunnlínu. Meðaltími sem sjúkdómurinn hafði varað, eftir að fyrstu einkenni komu fram, var 8,0 ár. Meirihluti sjúklinga (67,2%) hafði ekki fengið sjúkdómstemplandi lyfjameðferð síðustu 2 ár áður en þeir tóku þátt í rannsókninni. Niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 1.

Tafla 1 – Helstu niðurstöður (ráðlagður skammtur, hópurinn sem áætlað var að veita meðferð (ITT))

	TEMZO-rannsókn		TOWER-rannsókn	
	Teriflúnómíð 14 mg	Lyfleysa	Teriflúnómíð 14 mg	Lyfleysa
N	358	363	370	388
Klínískir endapunktur				
Meðalfjöldi kasta á ári	0,37	0,54	0,32	0,50
Áhættumunur (CI _{95%})	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Án kasta vika ₁₀₈	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Áhættuhlutfall (CI _{95%})	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
Hlutfall 3 mánaða viðvarandi aukningar fötlunar við vika ₁₀₈	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Áhættuhlutfall (CI _{95%})	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
Hlutfall 6 mánaða viðvarandi aukningar fötlunar við vika ₁₀₈	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Áhættuhlutfall (CI _{95%})	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI endapunktur				
Breyting í BOD vika ₁₀₈ ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Hlutfallsleg breyting miðað við lyfleysu	67%***			
Meðalfjöldi meinsemda sem hlaða upp gadólíníum í vika ₁₀₈	0,38	1,18		
Hlutfallsleg breyting miðað við lyfleysu (CI _{95%})	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Fjöldi sérstæðra, virkra meinsemda í hverri skönnun	0,75	2,46		
Hlutfallsleg breyting miðað við lyfleysu (CI _{95%})	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 samanborið við lyfleysu

(1) BOD: sjúkdómsbyrði: heildarrúmmál meinsemda (T2 og T1 segulskin) í ml

Verkun hjá sjúklingum með mikla sjúkdómsvirkni:

Samræmi kom fram í meðferðaráhrifum varðandi köst og tíma fram að 3-mánaða viðvarandi aukningu fötlunar í undirhópi sjúklinga með mikla sjúkdómsvirkni í TEMSO rannsókninni (n=127). Vegna hönnunar rannsóknarinnar var mikil sjúkdómsvirkni skilgreind sem kast tvisvar sinnum eða oftar á einu ári og ein eða fleiri meinsemd, sem hleður upp gadólíníum, samkvæmt segulómun á heila. Engar svipaðar greiningar voru gerðar á undirhópum í TOWER rannsókninni og engum upplýsingum úr segulómun var safnað.

Engar upplýsingar eru fyrirleggjandi um sjúklinga sem svöruðu ekki fullri viðeigandi meðferð (venjulega að minnsta kosti eins árs meðferð) með beta-interferóni, sem fengu að minnsta kosti 1 kast árið áður, meðan þeir voru á meðferð, og með að minnsta kosti 9 T2-meinsemdir með mikið segulskín samkvæmt segulómun á heila eða að minnsta kosti 1 meinsemd sem hleður upp gadólíníum, eða sjúklingar sem höfðu óbreytta eða aukna tíðni kasta árið áður samanborið fyrri 2 árin.

TOPIC var tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á 7 mg og 14 mg af teriflúnómíði einu sinni á sólarhring í allt að 108 vikur hjá sjúklingum með fyrsta klíniska tilvik afmýlingar (meðalaldur 32,1 ár). Aðalendapunktur var tími fram að öðru klínísku kasti. Alls var 618 sjúklingum slembiraðað og fengu 7 mg (n=205) eða 14 mg (n=216) af teriflúnómíði eða lyfleysu (n=197). Hættan á öðru klínísku kasti á tveimur árum var 35,9% hjá lyfleysuhópnum og 24,0% hjá sjúklingum í hópnum sem fékk 14 mg af teriflúnómíði (áhættuhlutfall: 0,57, 95% öryggisbil: 0,38 til 0,87, p=0,0087). Niðurstöður TOPIC rannsóknarinnar staðfestu verkun teriflúnómíðs við kastaformi heila- og mænisiggs (MS) (þ. m.t. kastaform heila- og mænisiggs (MS) með fyrsta klínísku tilvik afmýlingar og meinsemdir (MRI) dreifðar um líkamann á ólíkum tímupunktum).

Verkun teriflúnómíðs var borin saman við verkun interferón beta-1a undir húð (með ráðlögðum skammti sem er 44 µg þrisvar sinnum í viku) hjá 324 slembiröðuðum sjúklingum í rannsókn (TENERE) með 48 vikna lágmarkslengd meðferðar (hámark 114 vikur). Hætta á meðferðarbresti (staðfest kast eða varanleg stöðvun meðferðar, hvort heldur varð á undan) var aðalendapunktur. Fjöldi sjúklinga sem hættu á meðferð fyrir fullt og allt í hópnum sem fékk teriflúnómíð 14 mg var 22 af 111 (19,8%). Ástæðurnar voru aukaverkanir (10,8%), verkunarbrestur (3,6%), aðrar ástæður (4,5%) og að ekki tókst að fylgja þeim eftir (0,9%). Fjöldi sjúklinga sem hætti fyrir fullt og allt á meðferðinni í hópnum sem fékk interferón beta 1a var 30 af 104 (28,8%). Ástæðurnar voru aukaverkanir (21,2%), verkunarbrestur (1,9%), aðrar ástæður (4,8%) og léleg fylgni við rannsóknaráætlun (1%). Teriflúnómíð 14 mg/dag voru ekki betra en interferón beta-1a með tilliti til aðalendapunktar: áætlað hlutfall sjúklinga með meðferðarrest eftir 96 vikur, samkvæmt Kaplan-Meier aðferðinni, 41,1% á móti 44,4% (hópurinn sem fékk teriflúnómíð 14 mg samanborið við hópinn sem fékk interferón beta-1a, p=0,595).

Börn

Börn og unglingar (10 til 17 ára)

Rannsókn EFC11759/TERIKIDS var fjölþjóðleg tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá börnum 10 til 17 ára með kastaform MS-sjúkdóms til að meta skömmun teriflúnómíðs einu sinni á sólarhring (skammtur aðlagður til að ná útsetingu sem samsvarar 14 mg skammti hjá fullorðnum) í allt að 96 vikur sem fylgt var eftir með opinni framlengingu. Allir sjúklingarnir höfðu fengið að minnsta kosti eitt kast á eins árs tímabili eða að minnsta kosti tvö köst á tveggja ára tímabili fyrir rannsóknarbyrjun. Taugafræðilegt mat fór fram við skimun og á 24 vikna fresti fram að rannsóknarlokum og í aukaheimsóknum vegna gruns um bakslag. Sjúklingar með klínískt bakslag eða mikla virkni samkvæmt segulómun (MRI), með að minnsta kosti 5 nýjar eða stækkandi T2-meinsemdir samkvæmt tveimur segulóm skoðunum í röð var, áður en 96 vikur voru liðnar, skipt yfir í framlengingarhluta með opinni meðferð til þess að tryggja að þeir fengu virka meðferð. Aðalendapunkturinn var tími fram að fyrsta klínísku bakslagi eftir slembiröðun. Tími fram að fyrsta staðfesta klínísku bakslagi eða mikillar MRI virkni, hvort sem varð á undan, var skilgreindur fyrirfram sem næmnigreining (sensitivity analysis), þar sem þetta felur í sér bæði klínískt ástand og ástand samkvæmt MRI, sem gildi til grundvallar skiptingu yfir á opna meðferð.

Alls var 166 sjúklingum slembiraðað í hlutallinu 2:1 til að fá teriflúnómíð (n=109) eða lyfleysu (n=57). Við inntöku í rannsóknina voru sjúklingarnir með $\leq 5,5$ EDSS-stig; meðalaldur var 14,6 ár; meðalþyngd var 58,1 kg; meðaltími sem sjúkdómurinn hafði varað frá sjúkdómsgreiningu var 1,4 ár; og meðalfjöldi T1-meinsemda sem hlaða upp gadólíníum samkvæmt MRI var 3,9 við grunnlínu. Allir

sjúklingarnir voru með kastaform MS, með miðgildi EDSS-stiga við grunnlínu sem nam 1,5. Meðalmeðferðartími var 362 dagar á lyfleysu og 488 dagar á teriflúnómíði. Skipti frá tvíblindu tímabili yfir á opna meðferð vegna mikillar MRI virkni voru algengari en búist hafði verið við og algengari og fyrr í lyfleysuhópnum en hópnum sem fékk teriflúnómíð (26% á lyfleysu, 13% á teriflúnómíði).

Teriflúnómíð minnkaði hættu á klínisku bakslagi um 34% miðað við lyfleysu án þess tölfraðileg marktækni næðist ($p=0,29$) (tafla 2). Í fyrirfram skilgreindu næmnigreiningunni náði teriflúnómíð tölfraðilegri marktækni, með tilliti til sameinaðrar áhættu fyrir klínisku bakslagi eða mikillar MRI virkni, sem minnkaði um 43% miðað við lyfleysu ($p=0,04$) (tafla 2).

Teriflúnómíð dró verulega úr fjölda nýrra og stækkandi meinsemda T2-meinsemda, á hverja segulóm skoðun, þ.e.a.s. um 55% ($p=0,0006$) (í greiningu sem gerð var eftir á (post-hoc) var einnig aðlagð fyrir grunnlínugildum T2: 34%, $p=0,0446$), og fjölda T1-meinsemda sem hlaða upp gadólínium, á hverja segulóm skoðun, þ.e.a.s. um 75% ($p<0,0001$) (tafla 2).

Tafla 2 - Klínískar niðurstöður og niðurstöður MRI úr EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT-þýði)	Teriflúnómíð (N=109)	Lyfleysa (N=57)
Klínískir endapunktur		
Tími fram að fyrsta bakslagi, Líkur (95%CI) á fyrsta staðfesta bakslagi eftir 96 vikur <i>Líkur (95%CI) á staðfestu bakslagi eftir 48 vikur</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>
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,66 (0,39, 1,11) [^]	
Tími fram að fyrsta staðfesta klíniska bakslagi eða mikillar MRI virkni, Líkur (95%CI) á staðfestu bakslagi eða mikilli MRI virkni eftir 96 vikur <i>Líkur (95%CI) á staðfestu bakslagi eða mikilli MRI virkni eftir 48 vikur</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>
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Lykil-MRI-endapunktur		
Aðlagður fjöldi nýrra eða stækkaðra T2 meinsemda, Áætlað (95% CI) <i>Áætlað (95% CI), í greiningu sem gerð var eftir á var einnig aðlagð fyrir T2 fjölda við grunnlínu</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>
Hlutfallsleg áhætta (95% CI) Hlutfallsleg áhætta (95% CI), í greiningu sem gerð var eftir á var einnig aðlagð fyrir T2 fjölda við grunnlínu	0,45 (0,29, 0,71)** <i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Aðlagður fjöldi T1 meinsemdum sem hlaða upp gadólínium, Áætlað (95% CI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Hlutfallsleg áhætta (95% CI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
[^] $p \geq 0,05$ samanborið við lyfleysu, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ Líkur voru byggðar á Kaplan-Meier metli og meðferðarlok í rannsókninni voru í viku 96		

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur teriflúnómíð hjá börnum frá fæðingu til innan við 10 ára með heila- og mænusigg (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Miðgildi tíma að hámarksplasmaþéttni var á bilinu 1 til 4 klst. eftir lyfjagjöf eftir endurtekna inntöku teriflúnómíðs, með miklu aðgengi (u.þ.b. 100%).

Matur hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf teriflúnómíðs.

Samkvæmt meðalspágildum lyfjahlvarfabreyta sem reiknuð eru út frá greiningu á lyfjahlvörfum þýðis (population pharmacokinetic - PopPK) með gögnum um heilbrigða sjálfbodaliða og MS-sjúklinga, nálgast þéttin hægt stöðugt ástand (þ.e. u.þ.b. 100 dagar (3,5 mánuðir) þar til 95% af stöðugri þéttni er náð) og áætlað AUC uppsöfnunarhlutfall er u.þ.b. 34-falt.

Dreifing

Teriflúnómíð er að miklu leyti bundið plasmapróteinum (>99%), líklegast albúminu og dreifist aðallega í plasma. Rúmmál dreifingar er 11 l eftir staka gjöf í bláæð. Þó er þetta líklegast vanmat þar sem umtalsverð dreifing í líffærum kom fram í rottum.

Umbrot

Teriflúnómíð umbrotnar miðlungi mikið og er eini þátturinn sem greinist í blóðvökva. Helsta umbrotsferli teriflúnómíðs er vatnsrof ásamt minni háttar oxun Minni háttar umbrotsleiðir fela í sér oxun, N-asetýleringu og súlfattengingu.

Brotthvarf

Teriflúnómíð skilst út í meltingarvegi, einkum með galli sem óbreytt virkt efni og líklegast með beinni seytingu. Teriflúnómíð er hvarfefni fyrir útflæðisferjuna BCRP, sem kann að taka þátt í beinni seytingu. Á 21 dags tímabili skiljast 60,1% skammtsins út með hægðum (37,5) og þvagi (22,6%). Eftir hröðun brotthvarfs með kólestryramíni komu 23,1% fram til viðbótar (einkum í hægðum). Á grundvelli einstaklingsbundinnar spár um lyfjahlvarfagildi þar sem PopPK módelið fyrir teriflúnómíð í heilbrigðum sjálfbodaliðum og MS-sjúklingum var notað, var miðgildi $t_{1/2z}$ u.þ.b. 19 dagar eftir endurtekna 14 mg skammta. Eftir staka gjöf í bláæð var heildarúthreinsun teriflúnómíðs úr líkamanum 30,5 ml/klst.

Aðferðir við hröðun brotthvarfs: Kólestryramín og lyfjakol

Hægt er að hraða brotthvarfi teriflúnómíðs úr blóðrásinni með því að gefa kólestryramín eða lyfjakol, sem væntanlega trufla endurupptökferli í meltingarvegi. Mælingar á þéttni teriflúnómíðs meðan á 11 daga meðferð til hröðunar brotthvarfs teriflúnómíðs stóð, með 8 g af kólestryramíni þrisvar sinnum á sólarhring, 4 g af kólestryramíni þrisvar sinnum á sólarhring eða 50 g af lyfjakolum tvisvar á sólarhring eftir að teriflúnómíðmeðferð var hætt, sýndu að þessarar aðferðir voru árangursríkar til hröðunar brotthvarfs teriflúnómíðs og leiddu til meira en 98% lækkunar á plasmáþéttni teriflúnómíðs og að hröðun með kólestryramíni var meiri en með lyfjakolum. Eftir að meðferð með teriflúnómíði var hætt og 8 g af kólestryramíni voru gefin þrisvar sinnum á sólarhring, hafði plasmáþéttni teriflúnómíðs lækkað um 52% í lok 1. dags, 91% í lok 3. dags, 99,2% í lok 7. dags og 99,9% í lok 11. dags. Valið milli þessara þriggja aðferða til hröðunar brotthvarfs skal byggja á þoli sjúklingsins. Ef sjúklingur þolir illa kólestryramín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring má gefa kólestryramín 4 g þrisvar sinnum á sólarhring. Annars má einnig nota lyfjakol (dagarnir 11 þurfa ekki að vera samfelldir nema þörf sé á hraðri lækkun plasmáþéttni teriflúnómíðs).

Línulegt/ólínulegt samband

Altæk útsetning eykst í hlutfalli við skammt eftir inntöku teriflúnómíðs frá 7 til 14 mg.

Einkenni í tilteknum sjúklingahópum

Kyn og aldraðir

Ýmsar orsakir innri breytileika komu fram hjá heilbrigðum einstaklingum og MS-sjúklingum á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum: aldur, líkamsþyngd, kyn, kynþáttur og albúmín og bilirúbín gildi. Þrátt fyrir það eru áhrif þeirra takmörkuð ($\leq 31\%$).

Skert lifrarstarfsemi

Væg og miðlungsmikil skerðing á lifrarstarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahvörf teriflúnómíðs. Því er ekki gert ráð fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Þó er teriflúnómíð ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Veruleg skerðing á nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahvörf teriflúnómíðs. Því er ekki gert ráð fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Börn

Hjá börnum sem vógu >40 kg sem fengu meðferð með 14 mg einu sinni á sólarhring var útsetning við jafnvægi á því bili sem sást hjá fullorðnum sem meðhöndlaðir voru samkvæmt sömu skammtaáætlun. Hjá börnum sem vógu ≤ 40 kg leiddi meðferð með 7 mg einu sinni á sólarhring (byggt á takmörkuðum klínískum upplýsingum og líkönum) til útsetningar við jafnvægi á sama bili sem sást hjá fullorðnum sem fengu meðferð með 14 mg einu sinni á sólarhring. Fram kom að lágstyrkur við jafnvægi hjá fullorðnum MS-sjúklingum var mjög breytilegur milli einstaklinga.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun við endurtekna skammta

Endurtekin inntaka músa, rotta og hunda á teriflúnómíði í allt að 3, 6 og 12 mánuði, talið í sömu röð, leiddi í ljós að helstu markliffæri eitrunar voru beinmergur, eitillíffæri (lympoid organs), munnhol/meltingarvegur, æxlunarfæri og bris. Merki um oxunaráhrif á rauðfrumur komu einnig fram. Blóðleysi, blóðflagnafækkun og áhrif á ónæmiskerfið, þ.m.t. hvítfrumnafæð, eitilfrumnafæð og fylgisýkingar tengdust áhrifum á beinmerg og/eða eitillíffæri. Meirihluti áhrifanna endurspeglar grundvallar verkunarmáta lyfsins (hömlun frumuskiptinga). Dýr eru viðkvæmari en menn fyrir lyfhrifum, og þ.a.l. eiturverkun teriflúnómíðs. Af þeim sökum kom eiturverkun fram í dýrum við útsetningu sem var jafngild eða minni en við meðferðarskammta fyrir menn.

Eiturverkun á efðaefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Teriflúnómíð hafði hvorki stökkbreytandi áhrif *in vitro* né litningabrenglandi áhrif *in vivo*. Litningabrenglanir sem komu fram *in vitro* voru taldar vera vegna óbeinna áhrifa sem tengjast ójafnvægi í framboði kirna, vegna lyfjafræðilegra áhrifa DHO-DH hömlunar. Minni háttar umbrotsefnið TFMA (4-tríflúóremetýanilín) olli stökkbreytingum og litningabrenglun *in vitro* en ekki *in vivo*.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rottum eða músunum.

Eiturverkun á æxlun

Engin áhrif voru á frjósemi í rottum þrátt fyrir aukaverkanir teriflúnómíðs á æxlunarfæri karldýra, þ.m.t. fækkun sáðfruma. Engin ytri vansköpun kom fram hjá afkvæmum karlkyns rotta sem fengu teriflúnómíð fyrir æxlun við ómeðhöndlaðar kvenkyns rottur. Teriflúnómíð hafði eiturverkanir á fóstur og vanskapandi áhrif á rottur og kanínur í skömmtum sem samsvara meðferðarskömmtum hjá

mönnum. Aukaverkanir á afkvæmi komu einnig fram þegar teriflúnómíð var gefið þunguðum rottum á meðgöngu og við mylkingu. Hættan á að eiturvekanir á fóstur geti borist frá karli til konu meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur er talin lítil. Gert er ráð fyrir að áætluð útsetning í plasma kvenna með sæði meðhöndlaðs sjúklings sé 100 sinnum minni en útsetning í plasma eftir inntöku 14 mg af teriflúnómíði.

Eiturverkun á ungvíði

Hjá ungum rottum, sem fengu teriflúnómíð til inntöku í 7 vikur frá því þær hættu á spena og þangað til þær urðu kynþroska, komu ekki fram neinar aukaverkanir á vöxt, líkams- og taugaþroska, getu til að læra og minni, hreyfifærni, kynþroska eða frjósemi. Aukaverkanir fólust í blóðleysi, minnkaðri svörun í eitlum (lymphoid responsiveness), skammtaháðri minnkun T-frumna háðrar mótefnasvörunar og verulegri minnkun IgM og IgG þéttni, sem almennt var í samræmi við það sem kom fram í rannsóknum á eiturvekun við endurtekna skammta hjá fullorðnum rottum. Aukning B-frumna sem kom fram hjá ungum rottum kom hins vegar ekki fram hjá fullorðnum rottum. Mikilvægi þessa mismunar er ekki þekktur en sýnt var fram á fullan viðsnúning eins og á við um flest önnur tilvik sem komu fram. Vegna mikillar næmni dýra fyrir teriflúnómíði voru ungar rottur útsettar fyrir minni styrk en börn og fullorðnir við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

laktósaehýdrat
maíssterkja
örkristallaður sellulósi
natríumsterkjuglýkólat
vatnssnauð kísilkvoða
hýdroxýprópýlsellulósi
magnesiumsterat

Töfluhúð

7 mg filmuhúðaðar töflur
hýprómellósi (E464)
títantvíoxíð (E171)
talkúm (E553b)
makrógól (E1521)
indigótín (E132)
gult járnnoxíð (E172)

14 mg filmuhúðaðar töflur
hýprómellósi (E464)
títantvíoxíð (E171)
talkúm (E553b)
makrógól (E1521)
indigótín (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

7 mg filmuhúðaðar töflur

Ál-ál þynnur pakkað í öskjur sem innihalda 14, 28, 84 og 98 filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar, ál-ál stakskammtaþynnur pakkað í öskjur sem innihalda 14x1, 28x1, 84x1 og 98x1 filmuhúðaða töflu.

14 mg filmuhúðaðar töflur

Ál-ál þynnur pakkað í öskjur sem innihalda 28 og 84 filmuhúðaðar töflur.

Rifgataðar, ál-ál stakskammtaþynnur pakkað í öskjur sem innihalda 28x1 og 84x1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

7 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/22/1693/005 14 töflur
EU/1/22/1693/006 14x1 tafla (stakskammtar)
EU/1/22/1693/007 28 töflur
EU/1/22/1693/008 28x1 tafla (stakskammtar)
EU/1/22/1693/009 84 töflur
EU/1/22/1693/010 84x1 tafla (stakskammtar)
EU/1/22/1693/011 98 töflur
EU/1/22/1693/012 98x1 tafla (stakskammtar)

14 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/22/1693/001 28 töflur
EU/1/22/1693/002 28x1 tafla (staksmakktar)
EU/1/22/1693/003 84 töflur

EU/1/22/1693/004 84x1 tafla (stakskammtar)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 09. nóvember 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi fá samþykki viðkomandi yfirvalda fyrir fræðsluefni áður en lyfið er sett á markað.

Markaðsleyfishafi skal tryggja, eftir umræður og samþykki viðkomandi yfirvalda í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem Teriflunomide Accord er markaðssett, að allt heilbrigðisstarfsfólk sem gert er ráð fyrir að noti Teriflunomide Accord fái eftirfarandi upplýsingar:

- Samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC)
- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Fræðslukort fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk inniheldur eftirfarandi lykilatriði:

1. Þegar lyfinu er ávísað í fyrsta sinn og reglubundið meðan á meðferð stendur á heilbrigðisstarfsfólk á að ræða við sjúklinga um sérstök öryggisatriði varðandi Teriflunomide Accord, sem talin eru upp hér að neðan, m.a. rannsóknir og varúðarreglur sem eru nauðsynlegar til þess að tryggja örugga notkun:
 - Hætta á áhrifum á lifur
 - Lífurpróf eru nauðsynleg fyrir meðferð og reglulega meðan á henni stendur
 - Fræða skal sjúklinga um einkenni lífursjúkdóma og nauðsyn þess að tilkynna þá heilbrigðisstarfsfólki.
 - Hætta á vansköpun
 - Minna skal konur á barneignaraldri, þ.m.t. unglingar/foreldrar og umönnunaraðilar, á að Teriflunomide Accord á ekki að nota handa þunguðum konum og konum sem ekki nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur
 - Meta skal reglubundið möguleika á þungun hjá kvenkyns sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum yngri en 18 ára
 - Segja skal stúlkubörnum og/foreldrum/umönnunaraðilum frá nauðsyn þess að hafa samband við lækinn sem ávísar lyfinu þegar stúlkubarn sem er á meðferð með Teriflunomide Accord byrji að hafa tíðablæðingar. Veita skal stúlkubörnum sem gætu orðið þungaðar fræðslu um getnaðarvarnir og hugsanlega hættu fyrir fóstur
 - Athuga skal mögulega þungun áður en meðferð hefst
 - Fræða skal konur á barneignaraldri um nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur og eftir að henni lýkur
 - Minna skal sjúklinga á að láta lækinn tafarlaust vita ef notkun getnaðarvarnir er hætt og áður en skipt er um getnaðarvarnir
 - Ef þungun verður þrátt fyrir notkun getnaðarvarnir skal hætta notkun Teriflunomide Accord og hafa tafarlaust samband við lækinn sem:
 - Íhugar og ræðir við sjúklinginn um aðgerðir til að flýta brotthvarfi;
 - Tilkynnir þungunina til Accord Healthcare með því að hringja í eða hafa samband við [fyllist út í hverju landi fyrir sig með réttum samskiptaupplýsingum] óháð því hvaða neikvæðu áhrif hafa sést.
 - Hætta á háum blóðþrýstingi
 - Athuga skal hvort saga er um háan blóðþrýsting og hvort fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi sé náð meðan á meðferðinni stendur
 - Nauðsynlegt er að mæla blóðþrýsting fyrir meðferð og reglulega meðan á henni stendur.
 - Hætta á áhrifum á blóðmynd
 - Ræða skal hættuna á lékkun í fjölda blóðkorna (hefur aðallega áhrif á hvítu blóðkornin) og nauðsyn heildarblóðkornatalningar áður en meðferð hefst og reglulega á meðan henni stendur, háð teiknum og einkennum.

- Hætta á sýkingum/alvarlegum sýkingum
 - Ræða nauðsyn þess að hafa samband við lækinn við einkenni sýkingar eða ef önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið eru notuð. Ef alvarleg sýking kemur upp skal íhuga að hraða brotthvarfi.
- 2. Áminning þess efnis að útvega sjúklingum/lögráðamönnum fræðslukort fyrir sjúklinga, m.a. að fylla inn í samskiptaupplýsingar og að útvega nýtt fræðslukort þegar þess gerist þörf;
- 3. Áminning þess efnis að ræða reglulega efni fræðslukorts fyrir sjúklinga við sjúkling/lögráðamann í hverri læknisheimsókn að minnsta kosti árlega meðan á meðferð stendur;
- 4. Hvetja sjúklinga til þess að hafa samband við lækinn sem sér um MS meðferðina og/eða heimilislækni ef vart verður einkenna sem talin eru upp á fræðslukorti fyrir sjúklinga;
- 5. Þegar lyfseðill er endurnýjaður skal athuga með aukaverkanir, viðvarandi áhættuþættir og forvarnir gegn þeim skulu ræddir og skoðun skal fara fram til að tryggja að fullnægjandi eftirliti sé sinnt.

Fræðslukort fyrir sjúklinga er í samræmi við lyfjaupplýsingar og inniheldur eftirfarandi lykilatriði:

1. Áminning fyrir sjúklinga og það heilbrigðisstarfsfólk sem kemur að meðferðinni þess efnis að sjúklingurinn sé á meðferð með teriflúnómíði sem:
 - Má ekki nota handa þunguðum konum
 - Krefst samhliða notkunar öflugra getnaðarvarna hjá konum á barneignaraldri
 - Krefst þess að þungunarpróf séu gerð áður en meðferð hefst
 - Hefur áhrif á lifrarstarfsemi
 - Hefur áhrif á fjölda blóðfrumna og á ónæmiskerfið.
2. Upplýsingar til að fræða sjúklinginn um mikilvægar aukaverkanir:
 - Kenna þeim að fylgjast með einkennum sem geta bent til lifrarsjúkdóms eða sýkingar og að hafa tafarlaust samband við lækinn/heilbrigðisstarfsfólk ef slík einkenni koma fram
 - Minna konur á að láta lækinn vita ef þær eru með barn á brjósti
 - Minna konur á barneignaraldri, þ.m.t. stúlkubörn og foreldrar/umönnunaraðilar þeirra, á
 - notkun örugggra getnaðarvarna meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur og eftir að henni lýkur
 - að lækirinn muni veita ráðgjöf um hugsanlega hættu fyrir fóstur og þörfina á öruggri getnaðarvörn
 - að hætta meðferð með teriflúnómíði tafarlaust ef grunur leikur á þungun og einnig að hafa tafarlaust samband við lækinn
 - Minna foreldra/umönnunaraðila stúlkna
 - á að hafa samband við lækinn þegar stúlka byrjar í fyrsta skipti að hafa tíðablæðingar, til þess að fá ráðgjöf um hugsanlega hættu fyrir fósturið og þörfina á getnaðarvörn
 - Ef kona á barneignaraldri verður þunguð
 - Minna bæði foreldra og heilbrigðisstarfsmenn á aðgerðir til að hraða brotthvarfi
 - Minna sjúklinga á að framvísa fræðslukorti fyrir sjúklinga hjá læknum/heilbrigðisstarfsfólki sem kemur að meðferðinni (sérstaklega í neyðartilvikum og/eða ef nýir lækna/heilbrigðisstarfsfólk kemur að meðferðinni)
 - Skrá dagsetningu fyrstu ávísunar lyfsins og samskiptaupplýsingar um lækinn sem ávísaði lyfinu.
3. Hvetja sjúklinga til þess að lesa fylgiseðilinn gaumgæfilega.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITILYFS

Teriflunomide Accord 7 mg filmhúðaðar töflur
teriflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 7 mg teriflúnómíð.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmhúðuð tafla

14 filmhúðaðar töflur

28 filmhúðaðar töflur

84 filmhúðaðar töflur

98 filmhúðaðar töflur

14x1 filmhúðuð tafla

28x1 filmhúðuð tafla

84x1 filmhúðuð tafla

98x1 filmhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Teriflunomide Accord 7 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNA OG ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Teriflunomide Accord 7 mg töflur
teriflúnómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAÐ

Til inntöku

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITILYFS

Teriflunomide Accord 14 mg filmhúðaðar töflur
teriflúnómíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 14 mg teriflúnómíð.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig: laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmhúðuð tafla
28 filmhúðaðar töflur
84 filmhúðaðar töflur
28x1 filmhúðuð tafla
84x1 filmhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Teriflunomide Accord 14 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTAÞYNNA OG ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Teriflunomide Accord 14 mg töflur
teriflúnómíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAÐ

Til inntöku

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Teriflunomide Accord 7 mg filmuhúðaðar töflur Teriflunomide Accord 14 mg filmuhúðaðar töflur teriflúnómíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Teriflunomide Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Teriflunomide Accord
3. Hvernig nota á Teriflunomide Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Teriflunomide Accord
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Teriflunomide Accord og við hverju það er notað

Upplýsingar um Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord inniheldur virka efnið teriflúnómíð sem er ónæmistemprandi lyf sem dregur úr áhrifum ónæmiskerfsins á taugakerfið.

Við hverju er Teriflunomide Accord notað

Teriflunomide Accord er notað hjá fullorðnum og börnum og unglíngum (10 ára og eldri) til meðferðar á heila- og mænusiggi (MS) með köstum sem ganga til baka.

Hvað er heila- og mænusigg

MS er langvinnur sjúkdómur sem hefur áhrif á miðtaugakerfið. Miðtaugakerfið samanstendur af heila og mænu. Í tilfalli heila- og mænusiggs eyðileggja bólgur varnarslíðrið (sem kallast mýelín) umhverfis taugarnar í miðtaugakerfinu. Þessi skemmd á mýelíni kallast afmýling. Þetta kemur í veg fyrir að taugarnar geti starfað eðlilega.

Einstaklingar með heila- og mænusigg með köstum fá endurtekin köst líkamlegra einkenna sem orsakast af því að taugarnar starfa ekki eðlilega. Þessi einkenni eru breytileg á milli sjúklinga en fela venjulega í sér:

- erfiðleika við gang
- sjóntruflanir
- jafnvægistruflanir.

Einkenni kunna að hverfa að fullu þegar kasti líkur, en eftir því sem tíminn líður geta sum einkenni orðið viðvarandi á milli kasta. Þetta getur valdið líkamlegri fötlun sem getur haft áhrif á athafnir daglegs lífs.

Hvernig verkar Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord hjálpar til við að vernda miðtaugakerfið gegn árásum frá ónæmiskerfinu með því að takmarka fjölgun sumra hvítra blóðkorna (eítulfrumur). Þetta takmarkar bólgu sem leiðir til taugaskemmda í MS.

2. Áður en byrjað er að nota Teriflunomide Accord

Ekki má nota Teriflunomide Accord:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir teriflúnómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg húðviðbrögð eða húðflögnun, blöðrumyndun og/eða sár í munn eftir að hafa fengið teriflúnómíð eða leflúnómíð,
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm,
- ef þú ert þunguð, grunar að þú gætir verið þunguð eða ert með barn á brjósti,
- ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (t.d. alnæmi),
- ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm í beinmerg, eða ert með of fá rauð eða hvít blóðkorn í blóðinu eða blóðflagnafækkun,
- ef þú ert með alvarlega sýkingu,
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm sem krefst skilunarmeðferðar,
- ef þú hefur mjög lítið magn próteins í blóðinu (blóðpróteinskort),

Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú byrjar að nota lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings áður en Teriflunomide Accord er notað ef:

- þú ert með lifrarsjúkdóm og/eða ef þú drekkur verulegt magn af alkóhólí. Læknirinn mun gera blóðrannsóknir fyrir og meðan á meðferð stendur til að athuga hversu vel lifrin starfar. Ef rannsóknarniðurstöðurnar benda til þess að lifrin starfi ekki eðlilega er hugsanlegt að læknirinn stöðvi meðferð með Teriflunomide Accord. Vinsamlegast lestu kafla 4.
- þú ert með háan blóðþrýsting (háþrýsting) hvort sem hann er meðhöndlaður með lyfjum eða ekki. Teriflunomide Accord getur valdið hækkun blóðþrýstings. Læknirinn mælir blóðþrýstinginn áður en meðferð hefst og reglulega eftir það. Vinsamlegast lestu kafla 4.
- þú ert með sýkingu. Áður en þú notar Teriflunomide Accord mun læknirinn ganga úr skugga um að þú hafir nægilegt magn hvítra blóðkorna og blóðflagna í blóðinu. Þar sem Teriflunomide Accord dregur úr fjölda hvítra blóðkorna í blóðinu getur það valdið skertri hæfni til að takast á við sýkingar. Hugsanlegt er að læknirinn geri blóðrannsóknir til að athuga hvort þú sért með sýkingu. Vinsamlegast lestu kafla 4.
- þú ert með veruleg húðviðbrögð.
- þú ert með einkenni frá öndunarfærum.
- þú finnur fyrir máttleysi, dofa og verkjum í höndum og fótum.
- þú ert að fara í bólusetningu.
- þú tekur leflúnómíð samhliða Teriflunomide Accord.
- þú skiptir í eða úr Teriflunomide Accord.
- þú átt að fara í blóðprufu (kalsíumgildi mæld). Kalsíumgildi gæti ranglega mælst of lágt.

Viðbrögð í öndunarfærum

Láttu lækinn vita ef þú færð óútskýrðan hósta og finnur fyrir mæði. Læknirinn mun hugsanlega gera frekari rannsóknir.

Börn og unglingar

Teriflunomide Accord er ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 10 ára, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá MS-sjúklingum í þessum aldurshópi.

Varnaðarorð og varúðarreglur sem taldar eru upp hér fyrir ofan eiga einnig við um börn. Eftirfarandi upplýsingar eru mikilvægar fyrir börn og umönnunaraðila þeirra:

- brisbólga hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu teriflúnómíð. Ef grunur er um brisbólgu gæti læknir barnsins þíns látið gera blóðrannsóknir til þess að kanna starfsemi brisartil.

Notkun annarra lyfja samhliða Teriflunomide Accord

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Sérstaklega skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef eitthvert eftirfarandi lyfja eru notuð:

- leflúnómíð, metótrexat og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (oft kölluð ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyf)
- rífampísín (lyf til meðhöndlunar við berklum og öðrum sýkingum)
- karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín við flogaveiki
- jóhannesarjurt (St John's Wort, jurtalyf við þunglyndi)
- repagliníð, píóglítazón, nateglíníð eða rósíglítazón við sykursýki
- daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel eða topotecan við krabbameini
- duloxetín við þunglyndi, þvagleka eða við nýrnasjúkdómi vegna sykursýki
- alósetrón til meðferðar á slæmum niðurgangi
- teófyllín við astma
- tizanidín, vöðvaslakandi lyf
- warfarín, svokallað segavarnarlyf sem notað er til að þynna blóðið (þ.e. gera það meira fljóttandi) til að koma í veg fyrir að blóðkekkir myndist
- getnaðarvarnir til inntöku (etinýlestradíól og levónorgestrel)
- cefaclor, benzylpenisillín (penisillín G), cíprófloxacín við sýkingum
- indómetacín, ketóprófen við verkjum eða bólgu
- fúrósemíð við hjartasjúkdómum
- címetidín til að draga úr magasýru
- zidóvúdín við eyðni
- rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín við kólesterólhækkun.
- sulfasalazín við garnabólgujúkdómum eða iktsýki
- cholestyramín við háu kólesteróli eða við kláða vegna lifrarsjúkdóms
- lyfjakol til að draga úr upptöku lyfja eða annarra efna.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota Teriflunomide Accord ef þú ert þunguð eða grunar að þú gætir verið **þunguð**. Ef þú ert þunguð eða verður þunguð meðan á meðferð með Teriflunomide Accord stendur er augin hættu á að barnið fái meðfæddan galla. Konur á barneignaraldri mega ekki taka þetta lyf án þess að nota örugga getnaðarvörn.

Ef dóttir þín byrjar á tíðablæðingum meðan hún er á meðferð með Teriflunomide Accord skaltu upplýsa lækinn um það og hann mun sjá fyrir sérfræðilegri ráðgjöf varðandi getnaðarvarnir og hugsanlega áhættu ef til þungunar kæmi.

Láttu lækinn vita ef þú ætlar að verða þunguð eftir að meðferð með Teriflunomide Accord lýkur, þar sem tryggja verður að lyfið sé að mestu farið úr blóðinu áður en þú reynir að verða þunguð. Brotthvarf virka efnisins getur tekið allt að 2 árum með náttúrulegum hætti. Hægt er að stytta þennan tíma í nokkrar vikur með því að taka ákveðin lyf sem hraða brotthvarfi teriflúnómíðs úr líkamanum. Hvort heldur sem er verður að staðfesta með blóðprufu hvort virka efnið hefur skilist nægilega vel úr líkamanum og þú verður að fá staðfestingu frá meðferðarlæknum á því að styrkur teriflúnómíðs í blóðinu sé nægilega lágur til að þér sé óhætt að verða þunguð.

Hafðu samband við lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um rannsóknirnar.

Ef þig grunar að þú sért þunguð á meðan þú tekur Teriflunomide Accord, eða í tvö ár eftir að meðferð er hætt, verður þú að hætta töku Teriflunomide Accord og hafa **strax** hafa samband við lækinn til þess að láta gera þungunarpróf. Sýni prófið að þú sért þunguð kann lækinn að ráðleggja meðferð með ákveðnum lyfjum til að fjarlægja teriflúnómíð hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum, þar sem það getur dregið úr hættu á að barnið verði fyrir skaða.

Getnaðarvarnir

Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Teriflunomide Accord stendur og eftir að henni lýkur. Teriflúnómíð er til staðar í blóðinu löngu eftir að notkun þess er hætt. Haltu áfram að nota örugga getnaðarvörn eftir að meðferð lýkur.

- Gerðu það þar til magn teriflúnómíðs í blóðinu er nægilega lágt - lækinn mun ganga úr skugga um það.

- Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best og hvort þú þurfir hugsanlega að skipta um getnaðarvörn.

Ekki taka Teriflunomide Accord á meðan þú ert með barn á brjósti, þar sem teriflúnómíð skilst út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Teriflunomide Accord kann að valda sundli sem getur dregið úr hæfni þinni til að einbeita þér og bregðast við. Finnir þú fyrir slíku skaltu hvorki aka né nota vélar.

Teriflunomide Accord inniheldur laktósa

Teriflunomide Accord inniheldur laktósa (ákveðna gerð sykurs). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

Teriflunomide Accord inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Teriflunomide Accord

Meðferð með Teriflunomide Accord verður undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð heila- og mænisiggs.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er ein filmuhúðuð 14 mg tafla á sólarhring.

Börn og unglíngar (10 ára og eldri)

Skammtur er háður líkamsþyngd:

- Börn sem eru þyngri en 40 kg: ein 14 mg tafla á sólarhring.
- Börn sem eru léttari en sem samsvarar 40 kg: ein 7 mg tafla á sólarhring.

Börn og unglíngar sem ná stöðugri líkamsþyngd yfir 40 kg munu frá fyrirmæli frá læknum um að skipta yfir á 14 mg töflu einu sinni á sólarhring.

Íkomuleið/aðferð við lyfjagjöf

Teriflunomide Accord er til inntöku. Teriflunomide Accord er tekið á hverjum degi í stökum skammti, hvenær sem er dagsins.

Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með nægilegu vatni.

Teriflunomide Accord má taka með eða án matar.

Ef te kinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið of mikið af Teriflunomide Accord skaltu strax hafa samband við lækinn. Þú gætir fundið fyrir aukaverkunum líkt og þeim sem lýst er í kafla 4 hér að aftan.

Ef gleymist að taka Teriflunomide Accord

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á áætluðum tíma.

Ef hætt er að nota Teriflunomide Accord

Ekki skal hætta að nota Teriflunomide Accord eða breyta skammtastærð án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Lyfið getur valdið eftirfarandi aukaverkunum.

Alvarlegar aukaverkanir

Sumar aukaverkanir geta orðið alvarlegar, ef þú verður vör/var við einhverjar þessara aukaverkana **skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn.**

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Bólga í brisi sem getur fylgt einkenni eins og verkur á kviðsvæði, ógleði, eða uppköst (þessi aukaverkun er algeng hjá börnum en sjaldgæf hjá fullorðnum sjúklingum).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð sem gætu einkennst af útbrotum, ofsakláða, bólgu á vörum, tungu eða andliti eða skyndilegum erfiðleikum við öndun
- alvarleg húðviðbrögð sem gætu einkennst af húðútbrotum, blöðrumyndun, hita, eða sárum í munni
- alvarlegar sýkingar eða sýklasótt (mögulega lífshættuleg gerð af sýkingu) sem gæti einkennst af háum hita, skjálfta, kuldahrolli, minnkuðu þvagflæði eða ringlun
- bólga í lungum sem gæti einkennst af mæði eða viðvarandi hósta.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Alvarlegur lifrarsjúkdómur sem gæti einkennst af gulnun húðar eða hvítu augna, dekkra þvagi en venjulega, ógleði og uppköstum sem ekki er skýring á eða kviðverk.

Aðrar aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur
- Niðurgangur, ógleði
- Hækkun ALAT (aukning á magni ákveðinna lifrarensíma í blóði) sem kemur fram í rannsóknnum
- Hárpynning.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Inflúensa, sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýking, berkjubólga, bólga í ennis- og kinnholum, særindi í hálsi og óþægindi við kyngingu, blöðrubólga, maga- og garnabólga vegna veirusýkingar, áblástur í munni, tannskýking, barkakýlisbólga, sveppasýking á fæti
- Rannsóknargildi: fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), breytingum í lifur og niðurstöðum á rannsóknnum á hvítum blóðkornum (sjá kafla 2), sem og aukning á vöðvaensímum (kreatínínasa) hafa komið fram
- Væg ofnæmisviðbrögð
- Kvíðatilfinning
- Náladofi, þröttleysi, dofi, stingir eða verkur í neðri hluta baks eða fótlegg (settaugarbólga); dofi, sviði, stingir eða verkur í höndum og fingrum (heilkeni úlnliðsganga)
- Finna fyrir hjartslætti
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Ógleði (uppköst), tannverkur, verkir í efri hluta kviðar
- Útbrot, þrymlabólur
- Verkur í sinum, liðamótum, beinum, vöðvaverkur (verkur í stoðkerfi og bandvef)
- Þörf fyrir að hafa þvaglát oftar en venjulega
- Miklar tíðablæðingar
- Verkur
- Þröttleysi eða slappleiki

- Þyngdartap.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Fækkun blóðflagna (væg blóðflagnafæð)
- Aukin tilfinning eða viðkvæmni, einkum í húð; stingandi verkur eða verkur með slætti í einni eða fleiri taugum, kvillar í taugum í hand- eða fótleggjum (útlægur taugakvilli)
- Naglaraskanir, veruleg húðviðbrögð
- Verkur eftir áverka
- Sóri
- Bólga í munni/vörum
- Óeðlileg gildi blóðfitu (lípiða í blóði)
- Ristilbólga.

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Bólga í lifur eða lifrarskemmdir.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Lungnaháþrýstingur.

Börn (10 ára og eldri) og unglingar

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér fyrir framan eiga einnig við um börn og fullorðna. Eftirfarandi viðbótarupplýsingar eru mikilvægar fyrir börn, unglinga og umönnunaraðila þeirra:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Bólga í brisi.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Teriflunomide Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Teriflunomide Accord inniheldur

Teriflunomide Accord 7 mg filmuhúðaðar töflur

- Virka innihaldsefnið er teriflúnómíð. Hver tafla inniheldur 7 mg af teriflúnómíði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, maíssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglykólat, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða,

hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), makrógól (E1521), indigótín (E132), gult járnóxið (E172).

Teriflunomide Accord 14 mg filmuhúðaðar töflur

- Virka innihaldsefnið er teriflúnómíð. Hver tafla inniheldur 14 mg af teriflúnómíði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, maíssterkja, örkrystallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósi (E464), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), makrógól (E1521), indigótín (E132).

Lýsing á útliti Teriflunomide Accord og pakkingastærðir

Teriflunomide Accord 7 mg filmuhúðaðar töflur

Teriflunomide Accord 7 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru ljósgrænblágráar til fólgrænbláar sexhyrndar, filmuhúðaðar töflur ígreypstar með „T1“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinn hliðinni.

Teriflunomide Accord er fáanlegt í öskjum sem innihalda:

- 14, 28, 84 og 98 töflur í ál-ál þynnum;
- 14x1, 28x1, 84x1 og 98x1 töflu í rifgötuðum ál-ál stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Teriflunomide Accord 14 mg filmuhúðaðar töflur

Teriflunomide Accord 14 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bláar, fimmhyrndar, filmuhúðaðar töflur ígreypstar með „T2“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinn hliðinni.

Teriflunomide Accord er fáanlegt í öskjum sem innihalda:

- 28 og 84 töflur ál-ál þynnum;
- 28x1 og 84x1 töflu í rifgötuðum ál-ál stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Sími: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.