

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Teriflunomide Accord 7 mg pilloli miksija b'rita
Teriflunomide Accord 14 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Teriflunomide Accord 7 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 7 mg ta' teriflunomide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 79 mg ta' lactose monohydrate.

Teriflunomide Accord 14 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 14 mg ta' teriflunomide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 72 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Teriflunomide Accord 7 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' lewn griż ċar li jagħti fl-aħdar-blu għall-blu ċar li jagħti fl-aħdar, b'forma ta' eżagonu, ta' madwar 7.3×6.9 mm, imnaqqxa b'"T1" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Teriflunomide Accord 14 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' lewn blu, b'forma ta' pentagon, ta' madwar 7.3×7.2 mm, imnaqqxa b'"T2" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Teriflunomide Accord hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi t'età ta' 10 snin u aktar bi sklerozi multipla (MS) li tirkadi u tbbatti (jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 5.1 għal tagħrif importanti dwar il-popolazzjoni li giet ippruvata effikaċja għaliha).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' sklerozi multipla.

Pożoloġija

Adulti

Fl-adulti, id-doża rakkomandata ta' teriflunomide hija ta' 14 mg darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika (10 snin u aktar)

F'pazjenti pedjatriki (t'età ta' 10 snin u 'l fuq), id-doża rakkomandata hija dipendenti fuq il-piż tal-ġisem:

- Pazjenti pedjatriki b'piż tal-ġisem >40 kg: 14-il mg darba kuljum.
- Pazjenti pedjatriki b'piż tal-ġisem ≤40 kg: 7 mg darba kuljum.

Pazjenti pedjatriki li jilħqu piż tal-ġisem stabbli aktar minn 40 kg għandhom jinqalbu fuq 14-il mg darba kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Teriflunomide Accord għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom 65 sena jew iktar minhabba dejta insuffiċjenti dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

Indeboliment tal-kliewi

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliewi li ma tkunx qed issirihom id-dijalisi.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li kienet qed issirihom id-dijalisi ma ġewx evalwati.

Teriflunomide huwa kontraindikata f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied. Teriflunomide hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika (inqas minn 10 snin t'età)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' teriflunomide fit-tfal t'età inqas minn 10 snin ma ġewx determinati.

M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinġhata

Il-pilloli miksiġa b'rita huma għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelghu sħaħ ma' ftit ilma. Il-pilloli miksiġa b'rita jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C).

Nisa tqal, jew nisa li jistgħu jgħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni affidabbli matul il-kura b'teriflunomide u wara sakemm il-livelli tiegħu fil-plażma jkunu oġġla minn 0.02 mg/l (ara sezzjoni 4.6). It-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.6).

Nisa li jkunu qed ireddgħu (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti bi stati ta' immunodeficienza severa, eż. is-sindromu ta' immunodeficienza akkwizita (AIDS).

Pazjenti b'indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun jew anemija, lewkopenija, newtrogenija jew tromboċitopenija sinifikanti.

Pazjenti b'infezzjoni severa attiva sakemm ifiequ (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi li tkun qed issirilhom id-dijalisi, minhabba li m'hemmx bizzejjed esperjenza klinika disponibbli f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Pazjenti b'ipoproteinemija severa, eż. fis-sindrome nefrotiku.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Monitoraġġ

Qabel il-kura

Qabel tinbeda l-kura b'teriflunomide għandhom jiġu evalwati dawn li ġejjin:

- Pressjoni tad-demem
- Alanine aminotransferase/glutamic pyruvic transaminase fis-serum (ALT/SGPT)
- Għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demem li jinkludi għadd ta' ċelluli tad-demem bojod u plejtlis bid-differenzjal.

Waqt il-kura

Waqt il-kura b'teriflunomide dawn li ġejjin għandhom jiġu mmonitorjati:

- Pressjoni tad-demem
 - Iċċekkjata perjodikament
- Alanine aminotransferase/glutamic pyruvic transaminase fis-serum (ALT/SGPT)
 - L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu evalwati mill-inqas kull erba' ġimgħat waqt l-ewwel 6 xhur ta' trattament u mbagħad b'mod regolari.
 - Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ addizzjonali meta teriflunomide jingħata lil pazjenti li digà għandhom disturbi fil-fwied, jingħata ma' mediċini li jistgħu jkunu epatotossici jew skont kif indikat minn sinjali u sintomi klinici bhal dardir li m'għandu ebda spjegazzjoni, rimettar, uġiġh addominali, għeja, anoressija jew suffeġra u/jew awrina skura. L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu evalwati kull ġimgħatejn waqt l-ewwel 6 xhur ta' trattament u mill-inqas kull 8 ġimgħat wara dan il-perjodu għal mill-inqas sentejn minn meta beda t-trattament
 - Għal židiet fl-ALT (SGPT) li jkunu bejn darbtejn u tliet darbiet l-ogħla limitu tan-normal, il-monitoraġġ għandu jsir kull ġimgħa.
- Għandu jsir għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demem ibbażat fuq is-sinjali u s-sintomi klinici (eż. infezzjonijiet) waqt il-kura.

Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata

Teriflunomide jiġi eliminat bil-mod mill-plażma. Mingħajr proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata, hemm medja ta' 8 xhur biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' inqas minn 0.02 mg/l, għalkemm minhabba varjazzjoni individwali fit-tneħħija tas-sustanza dan jista' jieħu sa sentejn. Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata tista' tintuża fi kwalunkwe hin wara t-twaqqif ta' teriflunomide (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.2 għad-dettalji tal-proċedura).

Effetti fuq il-fwied

Židiet fl-enzimi tal-fwied ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Dawn iż-żidiet seħħew fil-biċċa l-kbira tagħhom matul l-ewwel 6 xhur tal-kura.

Ġew osservati każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżati mill-mediċina (DILI- *drug-induced liver injury*) waqt it-trattament b'teriflunomide, xi kultant b'theddida għall-ħajja. Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' DILI seħħew wara perijodu ta' żmien ta' bosta ġimgħat jew bosta xhur minn meta nbeda t-trattament b'teriflunomide, iżda DILI jista' jseħħ ukoll bl-użu għal tul ta' żmien.

Ir-riskju ta' židiet fl-enzimi tal-fwied u DILI b'teriflunomide jista' jkun ogħla f'pazjenti b'disturb tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, trattament fl-istess hin b'mediċini oħra epatotossici u/jew il-konsum ta' kwantitajiet sostanzjali ta' alkoħol. Il-pazjenti għandhom għalhekk jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied.

It-terapija b'teriflunomide għandha titwaqqaf u proċedura t'eliminazzjoni ta' malajr kkunsidrata jekk ikun hemm suspett ta' hsara fil-fwied. Jekk jiġu kkonfermati livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied (aktar minn 3-darbiet il-ULN), it-terapija b'teriflunomide għandu jitwaqqaf.

F'każ ta' twaqqif fit-trattament, it-testijiet tal-fwied għandhom jibqgħu jsiru sakemm il-livelli tat-transaminase jiġu lura għan-normal.

Ipoproteinimija

Billi teriflunomide jeħel hafna mal-proteini u billi t-twaħħil jiddependi fuq il-konċentrazzjonijiet tal-albumina, il-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide mhux imwaħħal fil-plażma huma mistennija li jiżdiedu f'pazjenti b'ipoproteinemija, eż. fis-sindrome nefrotiku. Teriflunomide m'għandux jintuza f'pazjenti b'kundizzjonijiet ta' ipoproteinemija severa.

Pressjoni tad-demmm

Żieda fil-pressjoni tad-demmm tista' sseħħ matul il-kura b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demmm għandha tiġi ċċekkjata qabel il-bidu tal-kura b'teriflunomide, u perjodikament minn hemm 'il quddiem. Iż-żieda fil-pressjoni tad-demmm għandha tiġi mmanigġjata b'mod adattat qabel u matul il-kura b'teriflunomide.

Infezzjonijiet

Il-bidu tal-kura b'teriflunomide għandu jiġi mdewwem f'pazjenti b'infezzjoni severa attiva sakemm tfieq.

Fi studji kkontrollati bi placebo, l-ebda żieda f'infezzjonijiet serji ma giet osservata b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Madankollu, ibbażat fuq l-effett immunomodulatorju ta' teriflunomide, jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, is-sospensjoni tal-kura b'teriflunomide għandha tiġi kkunsidrata u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu evalwati mill-ġdid qabel il-bidu mill-ġdid tat-terapija. Minhabba l-half-life imtawla, l-eliminazzjoni aċċelerata b'cholestyramine jew bil-faħam tista' tiġi kkunsidrata. Pazjenti li jkunu qed jirċievu teriflunomide għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw sintomi ta' infezzjonijiet lil tabib. Pazjenti b'infezzjonijiet attivi akuti jew kroniċi m'għandhomx jibdew il-kura b'teriflunomide sakemm l-infezzjoni(jiet) tfieq.

Is-sigurtà ta' teriflunomide f'individwi b'infezzjoni ta' tuberkulozi moħbija mhijiex magħrufa, għax l-eżami għat-tuberkulosi ma twettaqx b'mod sistematiku fl-istudji kliniċi. Pazjenti li ttestjaw pożittiv fl-eżami għat-tuberkulosi għandhom jiġi ttrattati bil-prattika medika standard qabel it-terapija.

Reazzjonijiet respiratorji

F'kuntest ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew rappurtati mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD) kif ukoll każijiet ta' ipertensjoni pulmonarja b'teriflunomide.

Ir-riskju jista' jiżdied f'pazjenti li kellhom passat mediku ta' ILD.

ILD jista' jseħħ b'mod akut f'kwalunkwe żmien waqt it-terapija bi preżentazzjoni klinika li tvarja. ILD jista' jkun fatali. Sintomi pulmonari li jkunu godda jew li jmorru għall-aġħar, bħal sogħla persistenti u qtugħ ta' nifs, jistgħu jkunu raġuni għat-twaqqif tat-terapija u għal investigazzjoni addizzjonali, skont il-ħtieġa. Jekk ikun meħtieġ li il-prodott medicinali jitwaqqaf, wieħed għandu jikkonsidra li jibda proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata.

Effetti ematoloġiċi

Kien osservat tnaqqis medju ta' inqas minn 15% mil-linja bazi li jaffettwa l-għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demmm bojod (ara sezzjoni 4.8). Bħala prekawzjoni, għadd sħiħ riċenti taċ-ċelluli tad-demmm, li jinkludi għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod u plejtlits bid-differenzja, għandu jkun disponibbli qabel il-bidu tal-

kura u l-ghadd shih tač-ċelluli tad-demmm għandu jiġi evalwat matul it-terapija kif indikat mis-sinjali u sintomi kliniċi (eż., infezzjonijiet).

F'pazjenti b'anemija, lewkopenija u/jew tromboċitopenija li kienu jeżistu minn qabel, kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-mudullun jew dawkk li qeġhdin f'riskju ta' trażzin tal-mudullun, ir-riskju ta' disturbi ematoloġiċi jiżdied. Jekk dawn l-effetti jseħħu, għandha tiġi kkunsidrata l-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata (ara hawn fuq) biex jitnaqqsu l-livelli ta' teriflunomide fil-plażma.

F'każijiet ta' reazzjonijiet ematoloġiċi severi, li jinkludu panċitopenija, teriflunomide u kwalunkwe kura mijelosoppressiva fl-istess hin iridu jitwaqqfu u għandha tiġi kkunsidrata proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata ta' teriflunomide.

Reazzjoniet tal-ġilda

B'teriflunomide ġew irrapportati każijiet ta' reazzjonijiet serji tal-ġilda, xi kultant fatali li jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), n-nekrolisi epidermali tossika (TEN-*toxic epidermal necrolysis*) u reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS-*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

Jekk jiġu osservati reazzjonijiet fil-ġilda u/jew fil-muġuza (stomatite ulċerattiva), li jqajmu s-suspett ta' reazzjonijiet severi mifruxa kbar fil-ġilda (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika-sindrome ta' Lyell jew reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici), teriflunomide u kwalunkwe kura oħra possibbilment assoċjata jridu jitwaqqfu, u tinbeda proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata immedjatement. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti m'għandhomx jiġu esposti għal teriflunomide mill-ġdid (ara sezzjoni 4.3).

Bidu ġdid ta' psorjasi (inkluża psorjasi pustulari) u aggravar ta' psorjasi pre-eżistenti ġie rrapportat waqt l-użu ta' teriflunomide. It-trattament ta' rtirar u proċedura ta' eliminazzjoni ta' aċċellerazzjoni jistgħu jiġu kkunsidrati billi jitqiesu l-mard tal-pazjent u l-istorja medika.

Newropatija periferali

Każijiet ta' newropatija periferali ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti marru għall-aħjar wara t-twaqqif ta' teriflunomide. Madankollu, kien hemm varjabilità kbira fir-riżultat finali, i.e. f'xi pazjenti n-newropatija għaddiet għalkollox u xi pazjenti kellhom sintomi persistenti. Jekk pazjent li jkun qed jieħu teriflunomide jiżviluppa newropatija periferali kkonfermata, ikkunsidra t-twaqqif tat-terapija b'teriflunomide u t-twettiq tal-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata għandhom jiġu kkunsidrati.

Tilqim

Żewġ studji kliniċi wrew li t-tilqim kontra neoantigeni (l-ewwel tilqima) jew kontra antigeni li diġà huma preżenti (espożizzjoni mill-ġdid) u li huma inattivati kienu sikuri u effettivi waqt il-kura b'teriflunomide. L-użu ta' tilqim attenwat ħaj jista' jkollu riskju ta' infezzjonijiet u għalhekk għandu jiġi evitat.

Terapiji immunosoppressivi jew immunomodulanti

Billi leflunomide hu l-kompost oriġinali ta' teriflunomide, l-ġhoti ta' teriflunomide flimkien ma' leflunomide mhuwiex rakkomandat.

L-ġhoti flimkien ma' terapiji antineoplastiċi jew immunosoppressivi li jintużaw għal kura ta' MS ma ġie evalwat. Studji dwar is-sigurtà, li fihom teriflunomide dam jingħata fl-istess hin ma' interferon beta jew ma' glatiramer acetate sa sena, ma żvelaw l-ebda tħassib speċifiku dwar is-sigurtà, iżda ġiet osservata rata oġħla ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' terapija b'teriflunomide waħdu. Is-sigurtà fit-tul ta' dawn il-kombinazzjonijiet fil-kura ta' sklerozi multipla ma ġietx stabbilita.

Meta taqleb minn jew għal teriflunomide

Ibbażat fuq id-dejta klinika relatata mal-ġhōti ta' teriflunomide fl-istess hin ma' interferon beta jew ma' glatiramer acetate, l-ebda perjodu ta' stennija mhu meħtieġ meta jinbada teriflunomide wara interferon beta jew glatiramer acetate jew meta jinbada interferon beta jew glatiramer acetate, wara teriflunomide.

Minħabba l-half-life twila ta' natalizumab, esponiment fl-istess hin, u għalhekk effetti immuni fl-istess hin, jistgħu jdumu jseħħu minn xahrejn sa 3 xhur wara t-twaqqif ta' natalizumab jekk teriflunomide jkun inbada immedjatement. Għalhekk, il-kawtela hi meħtieġa meta taqleb pazjenti minn natalizumab għal teriflunomide.

Ibbażat fuq il-half-life ta' fingolimod, intervall ta' 6 ġimgħat mingħajr terapija hu meħtieġ għat-tneħħija miċ-ċirkolazzjoni u perjodu minn xahar sa xahrejn hu meħtieġ għall-limfoċiti biex jirritornaw lura għall-medda normali wara t-twaqqif ta' fingolimod. Li tibda teriflunomide matul dan l-intervall se jirriżulta f'esponiment għal fingolimod fl-istess hin. Dan jista' jwassal għal effett addittiv fuq is-sistema immuni u għalhekk, il-kawtela hi indikata.

F'pazjenti b'MS, il-medjan ta' $t_{1/2z}$ kien ta' madwar 19 -il jum wara dozi ripetuti ta' 14-il mg. Jekk tittiehed deċiżjoni biex titwaqqaf il-kura b' teriflunomide, matul l-intervall ta' 5 half-lives (madwar 3.5 xhur, għalkemm dan jista' jkun itwal f'xi pazjenti), li tibda terapija oħrajn se jirriżulta f'esponiment fl-istess hin għal teriflunomide. Dan jista' jwassal għal effett addittiv fuq is-sistema immuni u għalhekk, il-kawtela hi indikata.

Tfixkil fil-kalkolu tal-livelli tal-kalċju jonizzat

Skont it-tip ta' analizzatur tal-kalċju jonizzat li jintuża (e.ż. analizzatur tal-gass fid-demem), l-ewalwazzjoni tal-livelli tal-kalċju jonizzat tista' turi valuri mnaqqsa falzi waqt il-kura b'leflunomide u/jew teriflunomide (il-metabolit attiv ta' leflunomide). Għalhekk, il-kredibilità tal-livelli osservati tal-kalċju jonizzat tista' tkun dubjuża f'pazjenti taħt kura b'leflunomide jew teriflunomide. F'każ ta' ewalwazzjoni dubjuża, huwa rakkomandat li tikkalkula l-koncentrazzjoni tal-kalċju fis-serum aġġustat skont it-total tal-albumina.

Popolazzjoni pedjatrika

Pankreatite

Fil-prova klinika pedjatrika, każijiet ta' pankreatite, xi wħud akuti, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi kliniċi kienu jinkludu wġiġħ addominali, nawseja u/jew rimettar. Il-livelli tal-amylase u l-lipase fis-serum kienu għoljin f'dawn il-pazjenti. Iż-żmien sakemm deheru s-sintomi varja minn ftit xhur sa tliet snin. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, għandhom jinkisbu l-livelli tal-enzimi pankreatiċi u parametri laboratorji relatati. Jekk tiġi kkonfermata pankreatite, teriflunomide għandu jitwaqqaf u għandha tinbada proċedura aċċelerata t'eliminazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Lactose

Billi l-pilloli Teriflunomide Accord fihom il-lactose, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew ta' assorbiment hażin ta' glucose-galactose, m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid Prattikament "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' sustanzi oħra fuq teriflunomide

Ir-rotta ta' bijotrasformazzjoni primarja għal teriflunomide hija l-idrolisi, b'ossidazzjoni li hi rotta minuri.

Stimulaturi qawwijin taċ-ċitokroma P450 (CYP) u tat-trasportaturi

L-għoti flimkien ta' doži ripetuti (600 mg darba kuljum għal 22 jum) ta' rifampicin (stimulatur ta' CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), kif ukoll stimulator tat-trasportaturi tal-effluss glikoproteina P [P-gp] u proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider [BCRP] ma' teriflunomide (doża waħda ta' 70 mg) wasslu għal tnaqqis ta' madwar 40% fl-esponiment għal teriflunomide. Rifampicin u stimulaturi magħrufa potenti oħrajn ta' CYP u tat-trasportaturi bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin u St John's Wort għandhom jintużaw b'kawtela matul it-terapija b'teriflunomide.

Cholestyramine jew faħam attiv

Hu rakkomandat li pazjenti li jkunu qed jirċievu teriflunomide ma jgħux ikkurati b'cholestyramine jew faħam attiv għax dan iwassal għal tnaqqis mgħaġġel u sinifikanti fil-konċentrazzjoni tal-plażma ħlief jekk eliminazzjoni aċċelerata tkun mixtieqa. Il-mekkaniżmu hu maħsub li hu permezz ta' interruzzjoni ta' riċiklaġġ enteroepatiku u/jew dijalisi gastrointestinali ta' teriflunomide.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' teriflunomide fuq sustanzi oħra

L-effett ta' teriflunomide fuq substrat CYP2C8: repaglinide

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-għoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide, u dan jissuġġerixxi li teriflunomide hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jgħu metabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura b'teriflunomide.

L-effett ta' teriflunomide fuq kontraċettivi orali: 0.03 mg ethinylestradiol u 0.15 mg levonorgestrel

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinylestradiol, u fis- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-għoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide. Filwaqt li din l-interazzjoni ta' teriflunomide mhix mistennija li taffettwa b'mod avvers l-effikaċja ta' kontraċettivi orali, dan għandu jgħi kkunsidrat meta tintgħazel jew tinbidel il-kura kontraċettiva orali użata flimkien ma' teriflunomide.

L-effett ta' teriflunomide fuq substrat ta' CYP1A2: kaffeina

Doži ripetuti ta' teriflunomide naqqsu l-medja tas- C_{max} u l-AUC ta' kaffeina (substrat ta' CYP1A2) bi 18% u 55%, rispettivament, u dan jissuġġerixxi li teriflunomide jista' jkun induttur dgħajef ta' CYP1A2 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jgħu metabolizzati minn CYP1A2 (bħal duloxetine, alosetron, theophylline u tizanidine) għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura b'teriflunomide, għax l-użu tagħhom jista' jwassal għat-tnaqqis tal-effikaċja ta' dawn il-prodotti mediċinali.

L-effett ta' teriflunomide fuq warfarin

Doži ripetuti ta' teriflunomide ma kellihom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' warfarin S, u dan jindika li teriflunomide mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP2C9. Madankollu, għie osservat tnaqqis ta' 25% fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) massimu meta teriflunomide ingħata flimkien ma' warfarin meta mqabbel ma' warfarin waħdu. Għalhekk, meta warfarin jingħata flimkien ma' teriflunomide, huwa rakkomandat li l-INR jgħi segwit u mmonitrat mill-qrib.

L-effett ta' teriflunomide fuq substrati tat-trasportatur tal-anjoni organiċi 3 (OAT3)

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u tal-AUC (1.43 u 1.54 darbiet rispettivament) ta' cefaclor, wara l-għoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide, u dan jissuġġerixxi li teriflunomide hu inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Għalhekk, meta teriflunomide jingħata flimkien ma' substrati ta' OAT3, bħal cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate u zidovudine, il-kawtela hi rakkomandata.

L-effett ta' teriflunomide fuq BCRP u/jew substrati ta' polypeptide B1 u B3 li jittrasportaw l-anjoni organiċi (OATP1B1/B3)

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC (2.65 u 2.51 darbiet, rispettivament) ta' rosuvastatin, wara l-ghoti ta' dozi ripetuti ta' teriflunomide. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda impatt ta' din iż-żieda fl-esponiment għal rosuvastatin fil-plażma fuq l-attività ta' HMG-CoA reductase. Għal rosuvastatin, tnaqqis ta' 50% fid-doża hu rakkomandat għall-ghoti flimkien ma' teriflunomide. Għal substrati oħrajn ta' BCRP (eż., methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) u l-familja ta' OATP, speċjalment l-inibituri ta' HMG-Co reductase (eż., simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) l-ghoti fl-istess hin ta' teriflunomide għandu wkoll isir b'kawtela. Il-pazjenti għandhom jiġu mmnitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' esponiment eċċessiv għall-prodotti mediċinali u għandu jitqies it-tnaqqis fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

L-użu fl-irġiel

Ir-riskju ta' tossiċità embrijufetali medjata mir-raġel permezz tal-kura b'teriflunomide hu kkunsidrat li hu baxx (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' teriflunomide f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Teriflunomide jista' jikkawża difetti serji tat-twelid meta jinghata waqt it-tqala. Teriflunomide m'għandux jinghata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħroġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt u wara t-trattament sakemm il-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma tibqa' oġġla minn 0.02 mg/l. Matul dan il-perjodu, in-nisa għandhom jiddiskutu kwalunkwe pjanijiet li jwaqqfu jew jibdlu l-kontraċezzjoni mat-tabib li qed jikkurhom. Tfal femminili u/jew ġenituri/kuraturi ta' tfal femminili għandhom jiġu mgħarrfa dwar il-ħtieġa li jikkuntattjaw l-ispeċjalista li qed jittrattahom ladarba t-tifla taħt trattament b'teriflunomide tibda jkollha l-menstrwazzjoni. Pazjenti ġodda li għandhom il-potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jiġu pprovduti b'pariri dwar il-kontraċezzjoni u l-possibbiltà ta' riskju għall-fetu. Għandu jiġi kkunsidrat li jiġu riferuti għal għand ġinekologu.

Il-pazjenta għandha tinghata parir li jekk ikun hemm kwalunkwe dewmien fil-mestrwazzjoni jew kwalunkwe raġuni oħra ta' suspett ta' tqala, għandha twaqqaf teriflunomide u tavża lit-tabib immedjatament biex isir test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjenta għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Hu possibbli li t-tnaqqis mgħaġġel tal-livell ta' teriflunomide fid-dem, billi titwettaq il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata deskritta hawn taħt, mal-ewwel dewmien fil-mestrwazzjoni, jista' jnaqqas ir-riskju għall-fetu.

Għal nisa li jkun qad jirċievu kura b'teriflunomide u li jkun jixtiequ joħroġu tqal, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf u proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata hi rakkomandata sabiex tinkiseb aktar malajr konċentrazzjoni ta' inqas minn 0.02 mg/l (ara hawn taħt).

Jekk ma tintużax proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata, hu mistenni li l-livelli ta' teriflunomide fil-plażma jkun oġġla minn 0.02 mg/l għal medja ta' 8 xhur, madankollu, f'xi pazjenti jistgħu jgħaddu sa sentejn biex tintlaħaq konċentrazzjoni ta' inqas minn 0.02 mg/l fil-plażma. Għalhekk, il-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide fil-plażma għandhom jitkejlu qabel ma mara tibda tipprova toħroġ tqala. Ladarba l-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma tiġi stabbilita li hi taħt 0.02 mg/l, il-konċentrazzjoni fil-plażma trid tiġi stmata mill-ġdid wara intervall ta' mill-inqas 14-il jum. Jekk iż-żewġ konċentrazzjonijiet fil-plażma jkun taħt 0.02 mg/l, mhux mistenni li jkun hemm riskju għall-fetu.

Għal tagħrif addizzjonali dwar l-ittestjar tal-kampjun, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq jew lir-rappreżentant lokali tiegħu (ara sezzjoni 7).

Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata

Wara li titwaqqaf il-kura b'teriflunomide:

- cholestyramine 8 g jingħata 3 darbiet kuljum għal perjodu ta' 11 -il jum, jew cholestyramine 4 g tliet darbiet kuljum jista' jintuża, jekk cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum ma jkunux ittollerat tajjeb,
- alternattivament, 50 g ta' trab ta' faħam attivatt għall-ħalq jingħata kull 12 -il siegħa għal 11 -il jum.

Madankollu, anki wara kwalunkwe waħda mill-proċeduri ta' eliminazzjoni aċċelerata, hemm bżonn li ssir verifika permezz ta' 2 testijiet separati b'intervall ta' mill-inqas 14-il jum u perjodu ta' stennija ta' xahar u nofs bejn l-ewwel okkorrenza ta' konċentrazzjoni fil-plażma ta' inqas minn 0.02 mg/l u l-fertilizzazzjoni.

Kemm cholestyramine kif ukoll trab ta' faħam attivatt jistgħu jinfluwenzaw l-assorbiment tal-estrogeni u l-progjestogeni b'tali mod li kontraċezzjoni affidabbli b'kontraċettivi orali tista' ma tkunx iggarantita matul il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata b'cholestyramine jew bit-trab ta' faħam attivatt. L-użu ta' metodi ta' kontraċezzjoni alternattivi hu rakkomandat.

Treddiġh

Studji fl-animali urew li kien hemm eliminazzjoni ta' teriflunomide fil-ħalib tas-sider. Teriflunomide huwa kontra-indikat waqt it-treddiġh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Riżultati ta' studji fl-animali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm m'hemmx dejta dwar il-bnedmin, l-ebda effett fuq il-fertilità fl-irgħiel u fin-nisa mhu antiċipat.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thadde m magni

Teriflunomide Accord m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thadde m magni.

Fil-każ ta' reazzjonijiet avversi bħal sturdament, li għe rrapportat b'leflunomide, il-kompost oriġinali, il-hila tal-pazjent biex jikkonċentra u jirreaġixxi kif suppost tista' tiġi indebolita. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti m'għandhomx isuqu karozzi jew jużaw magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi li għew irrappurtati b'mod frekwenti fil-pazjenti ttrattati b'teriflunomide (7 mg u 14 mg) kienu: l-uġiġh ta' ras (17.8%, 15.7%), dijarea (13.1%, 13.6%), zieda fl-ALT (13%, 15%), dardir (8%, 10.7%) u alopeċja (9.8%, 13.5%). B'mod ġenerali, l-uġiġh ta' ras, id-dijarea, id-dardir u l-alopeċja, kienu minn ħfief sa moderati, temporanji u kienu fit il-każijiet li wasslu għat-twaqqif tal-kura.

Teriflunomide hu l-metabolit ewlieni ta' leflunomide. Il-profil tas-sigurtà ta' leflunomide f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatojde jew artrite psorjatika jista' jkun pertinenti meta wiehed jordna teriflunomide lil pazjenti b'MS.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Teriflunomide għe evalwat f'total ta' 2,267 pazjent li għew esposti għal teriflunomide (1,155 fuq teriflunomide 7 mg u 1,112 fuq teriflunomide 14-il mg) darba kuljum għal tul medjan ta' madwar 672 ġurnata f'erba' studji kkontrollati bi placebo (1,045 u 1,002 pazjent għal teriflunomide 7 mg u 14-il mg, rispettivament) u studju komparatur attiv wiehed (110 pazjenti f'kull wiehed mill-gruppi ta' kura b'teriflunomide) f'pazjenti b'forom ta' sklerozi multipla li tirkadi (Sklerozi Multipla li Tirkadi, RMS).

Imnizzla hawn taht huma r-reazzjonijiet avversi rappurtati b'teriflunomide fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, irrappurtati ghal teriflunomide 7 mg jew 14 mg minn studji klinici f'pazjenti adulti. Il-frekwenzi gew definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-serjeta tagħhom, bl-effetti li huma l-aktar serji jtnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Influenza, Infezzjoni finaħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Bronkite, Sinožite, Faringite, Ċistite, Gastroenterite virali, Erpete orali, Infezzjoni fis-sniien, Laringite, Tinea pedis	Infezzjonijiet severi inkluż sepsis ^a			
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtropenija ^b Anemija,	Tromboċitopenija hafifa (plejtlits $< 100G/l$)			
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjonijiet allergici hfief	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (immedjati jew ritardati) li jinkludu l-anafilassi u l-angjoedima			
Disturbi psikjatriċi		Ansjetà				
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Parestesija Xjatika, Sindrome tal-carpal tunnel	Iperestesija, Nevralġija, Newropatija periferali			
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet				
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja ^b				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Mard interstizjali tal-pulmun			Ipertensjoni pulmonarja

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Dardir	Pankreatite ^{b,c} Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, Rimettar, Ugħigh fis-sniien	Stomatite Kolite			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fil-livell ta' alanine aminotransferase (ALT) ^b	Żieda fil-livell ta' gamma-glutamyltransferase (GGT) ^b Żieda fil-livell ta' aspartate aminotransferase ^b		Epatite akuta		Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (DILI)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Dislipidimja			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja	Raxx, Akne	Disturbi fid-dwiefer, Psoriasi (inkluż pustolosa) ^{a,b} , Reazzjonijiet severi fil-ġilda ^a			
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh muskuloskeletriku, Mijaġġja, Artraġġja				
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Pollakjuriya				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Mestrwazzjoni esagerata				
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinġhata		Ugħigh, Astenja				
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż, Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili ^b , Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmi ^b , Żieda fil-livell ta' creatine phosphokinase fid-demmi				
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet			Ugħigh wara xi trawma			

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
iet ta' xi proċedura						

a: jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' deskrizzjoni dettaljata

b: ara sezzjoni 4.4

ċ: il-frekwenza hija "komuni" fit-tfal skont studju kliniku kkontollat fil-pedjatrija; il-frekwenza hija "mhux komuni" fl-adulti

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Alopeċja

L-alopeċja giet irrappurtata bħala xagħar jeħfief, tnaqqis fid-densità tax-xagħar, xagħar jaqa', assoċjati jew le ma' bidla fil-mod kif jinħass ix-xagħar meta tmissu, fi 13.9 % tal-pazjenti kkurati b'14 mg teriflunomide kontra 5.1 % f'pazjenti kkurati bi placebo.

Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ġew deskritti bħala mxxerrda jew mifruxa fuq il-qorriegħa (l-ebda telf ta' xagħar kollu ma ġie rrapportat) u seħħew l-aktar matul l-ewwel 6 xhur u b'fejqan f' 121 minn 139 (87.1%) tal-pazjenti kkurati b' teriflunomide 14 mg. It-twaqqif tal-kura minħabba l-alopeċja kien ta' 1.3% fil-grupp ta' 14 mg teriflunomide 14 mg kontra 0.1 % fil-grupp tal-placebo.

Effetti fuq il-fwied

Matul l-istudji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, ġie osservat dan li ġej:

Żieda fl-ALT (ibbażat fuq dejta tal-laboratorju) skont l-istat fil-linja bażi - Popolazzjoni tas-sigurtà fi studji kkontrollati bi placebo		
	Placebo (N=997)	Teriflunomide 14-il mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6.6%)	80/999 (8.0%)
>5 ULN	37/994 (3.7%)	31/999 (3.1%)
>10 ULN	16/994 (1.6%)	9/999 (0.9%)
>20 ULN	4/994 (0.4%)	3/999 (0.3%)
ALT >3 ULN u TBILI >2 ULN	5/994 (0.5%)	3/999 (0.3%)

Żidiet ħfief fi transaminases, ALT taħt jew daqs 3 darbiet tal-ULN ġew osservati b'mod iktar frekwenti fi gruppi kkurati b' teriflunomide meta mqabbla mal-placebo. Il-frekwenza ta' żidiet ta' iktar minn 3 darbiet tal-ULN u oġġla kienet ibbilanċjata fil-gruppi kollha ta' kura. Dawn iż-żidiet fit-transaminases seħħew l-aktar matul l-ewwel 6 xhur ta' kura u kienu reversibbli wara t-twaqqif tal-kura. Iż-żmien tal-irkuprar varja minn xhur sa snin.

Effetti fuq il-pessjoni tad-demm

Fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, ġie stabbilit dan li ġej:

- il-pessjoni sistolika tad-demm kienet >140 mm Hg fi 19.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 14-il mg/jum ta' teriflunomide meta mqabbla ma' 15.5% li kienu qed jirċievu placebo;
- il-pessjoni sistolika tad-demm kienet >160 mm Hg f'3.8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 14-il mg/jum ta' teriflunomide meta mqabbla ma' 2.0% li kienu qed jirċievu placebo;
- il-pessjoni dijastolika tad-demm kienet >90 mm Hg f'21.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 14-il mg/jum ta' teriflunomide meta mqabbla ma' 13.6% li kienu qed jirċievu placebo.

Infezzjonijiet

Fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjent adulti, ma giet osservata l-ebda zieda f'infezzjonijiet serji b'teriflunomide 14 mg (2.7%) meta mqabbla mal-placebo (2.2%). Infezzjonijiet opportunistiċi serji sehhew f'0.2% minn kull grupp.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew irrapportati infezzjonijiet severi, li jinkludu sepsis li xi kultant kienu fatali.

Effetti ematoloġiċi

Tnaqqis medju li jaffettwa l-ghadd ta' ċelluli tad-demem bojod (WBC) (<15% mil-livelli fil-linja bażi, il-biċċa l-kbira tnaqqis fin-newtrofili u limfociti) ġie osservat fi provi kkontrollati bi placebo b'teriflunomide f'pazjenti adulti, għalkemm tnaqqis ikbar ġie osservat f'xi pazjenti. It-tnaqqis fl-ghadd medju mil-linja bażi sehh matul l-ewwel 6 ġimgħat u mbagħad stabbilizza maż-żmien matul il-kura, iżda f'livelli mnaqqsa (inqas minn tnaqqis ta' 15% mil-linja bażi). L-effett fuq l-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demem (RBC) (<2%) u l-ghadd tal-plejtlits (<10%) kien inqas notevoli.

Newropatija periferali

Fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, newropatija periferali, li tinkludi kemm polineuropatija kif ukoll mononeuropatija (eż., sindrome tal-carpal tunnel), ġiet irrapportata b'mod iktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jieħdu teriflunomide milli f'pazjenti li kienu qed jieħdu placebo. Fl-istudji l-aktar importanti, ikkontrollati bi placebo, l-incidenta ta' newropatija periferali kkonfermata permezz ta' studji dwar il-konduzzjoni fin-nervaturi kienet ta' 1.9% (17-il pazjent minn 898) fuq 14 mg ta' teriflunomide, meta mqabbla ma' 0.4% (4 pazjenti minn 898) fuq placebo. Il-kura twaqqfet f'5 pazjenti b'newropatija periferali fuq teriflunomide 14-il mg. L-irkuprar wara t-twaqqif tal-kura ġie rrapportat f'4 minn dawn il-pazjenti.

Neoplażmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Ma jidherx li hemm zieda fir-riskju ta' tumuri malinni b'teriflunomide fl-esperjenza tal-provi kliniċi. Ir-riskju ta' tumuri malinni, b'mod partikolari ta' disturbi limfoproliferattivi, jiddied bl-użu ta' xi sustanzi oħrajn li jaffettwaw is-sistema immuni (effett tal-klassi).

Reazzjonijiet severi fil-gilda

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew irrapportati każijiet severi ta' reazzjonijiet fil-gilda b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.4).

Astenja

F'studji kkontrollati bil-placebo f'pazjenti adulti, il-frekwenzi għal astenja kienu ta' 2.0%, 1.6% u 2.2% fil-grupp ta' placebo, teriflunomide 7 mg u teriflunomide 14 -il mg ,rispettivament.

Psoriasi

F'studji kkontrollati bil-placebo, il-frekwenzi għal psoriasis kienu 0.3%, 0.3% u 0.4% fil-grupp ta' placebo, teriflunomide 7 mg u teriflunomide 14 -il mg, rispettivament.

Disturbi gastrointestinali

B'teriflunomide fl-adulti, ġiet irrapportata pankreatite b'mod mhux frekwenti fl-ambjent ta' wara t-tqiegħid fis-suq, inkluż każijiet ta' pankreatite nekrotizzanti u pseudoċista pankreatika. Avvenimenti pankreatiċi jistgħu jseħħu f'kwalunkwe hin matul it-trattament b'teriflunomide, li jistgħu jwasslu għal dħul fi sptar u/jew il-ħtieġa ta' trattament korrettiv.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà osservat f'pazjenti pedjatriċi (minn 10 sa 17 -il sena) li kienu qed jirċievu teriflunomide kuljum kien simili għal dak li deher f'pazjenti adulti. Madankollu, fl-istudju pedjatriku (166 pazjent: 109 fil-grupp ta' teriflunomide u 57 fil-grupp ta' placebo), każijiet ta' pankreatite ġew irrapportati f'1.8% (2/109) tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide meta mqabbel ma' xejn fil-grupp ta' placebo, fil-fażi *double-blind*. Wiehed minn dawn il-każije it wassal għal dħul fi sptar u kien hemm il-bżonn ta' trattament korrettiv. F'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'teriflunomide fil-fażi tal-istudju *open-label*, ġew irrapportati 2 każijiet oħra ta' pankreatite (wiehed ġie irrapportat bħala avveniment serju, l-ieħor kien avveniment mhux serju ta' intensità ħafifa) u każ wiehed ta' pankreatite

akuta serja (b'psewdo-papilloma). F'tnejn minn dawn it-3 pazjenti, il-pankreatite wasslet biex dawn jiddaħħlu fl-isptar. Is-sintomi kliniċi kienu jinkludu wġiġħ addominali, dardir u/jew rimettar u l-livelli fis-serum ta' amylase u lipase kienu għoljin f'dawn il-pazjenti. Il-pazjenti kollha rkupraw wara t-twaqqif tat-trattament u proċedura t'eliminazzjoni aċċelerata (ara sezzjoni 4.4) u trattament korrettiv.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti fil-popolazzjoni pedjatrika milli fil-popolazzjoni adulta:

- Alopeċja kienet irrapportata f'22.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 12.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.
- Infezzjonijiet kienu rrapportati f'66.1% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 45.6% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fosthom, nażofaringite u infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti b'teriflunomide.
- Żieda fis-CPK kienet irrapportata f'5.5% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Il-parti l-kbira tal-każijiet kienu assoċjati ma' eżerċizzju fiżiku ddokumentat.
- Parestiżja kienet irrapportata f'11.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.
- Uġiġħ addominali kien irrapportat f'11.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

M'hemm l-ebda esperjenza dwar doża eċċessiva jew intossikazzjoni b'teriflunomide fil-bnedmin. Teriflunomide 70 mg kuljum dam jingħata sa 14-il jum lil individwi f'saħħithom. Ir-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal teriflunomide f'pazjenti b'MS.

Immaniġġjar

F'każ ta' doża eċċessiva jew tossiċità rilevanti, cholestyramine jew faħam attivat huma rakkomandati biex jaċċelleraw l-eliminazzjoni. Il-proċedura rakkomandata ta' eliminazzjoni hi cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum għal 11-il jum. Jekk ma jkunx ittollerat tajjeb, cholestyramine 4 g tliet darbiet kuljum għal 11-il jum jista' jintuża. Alternattivament, meta cholestyramine ma jkunx disponibbli, 50 g ta' faħam attivat darbtejn kuljum għal 11-il jum jista' jintuża wkoll. Barra minn hekk, jekk ikun meħtieġ għal raġunijiet ta' tollerabilità, m'hemmx bżonn li l-għoti ta' cholestyramine jew faħam attivat isir f'jiem konsekuttivi (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA31.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Teriflunomide hu sustanza immunomodulatorja bi propjetajiet antiinfjammatorji li b'mod selettiv u reversibbli jimbixxi l-enzima dihydroorotate dehydrogenase (DHO-DH) tal-mitokondrija, li l-funzjoni tagħha hija involuta fis-serje ta' reazzjonijiet respiratorji. Bħala konsegwenza ta' din l-inibizzjoni, teriflunomide generalment inaqqas il-proliferazzjoni ta' ċelluli li qed jiddividu b'mod mgħaġġel li għandhom bżonn is-sintesi de novo ta' pyrimidine biex jespandu. Il-mekkanizmu eżatt li bih teriflunomide jeżerċita l-effett terapewtiku tiegħu f'MS mhuwiex mifhum kompletament, iżda dan huwa medjat minn tnaqqis fin-numru ta' limfoċiti T.

Effetti farmakodinamici

Sistema immuni

Effetti fuq in-numri ta' ċelluli immuni fid-demm: Fl-istudji kkontrollati bi placebo, teriflunomide 14 mg darba kuljum wassal għal tnaqqis hafif medju fl-għadd ta' limfoċiti, ta' inqas minn $0.3 \times 10^9/l$, li seħħ matul l-ewwel 3 xhur ta' kura, u l-livelli nżammu sat-tmien tal-kura.

Potenzjal li jittawwal l-intervall tal-QT

Fi studju bir-reqqa dwar il-QT, ikkontrollat bi placebo, li twettaq fuq f'individwi f'saħħithom, teriflunomide fil-koncentrazzjonijiet medji fl-istat fiss, ma wera l-ebda potenzjal li jtaawwal l-intervall tal-QT meta mqabbel mal-placebo: l-ikbar differenza medja mqabbla ta' hin bejn teriflunomide u l-placebo kienet ta' 3.45 ms bl-upper bound tal-CI 90% ikun 6.45 ms.

Effett fuq il-funzjonijiet tubulari tal-kliwi

Fl-istudji kkontrollati bi placebo, tnaqqis medju fl-aċidu uriku fis-serum fuq medda bejn 20 u 30 % gie osservat f'pazjenti kkurati b'teriflunomide meta mqabbel mal-placebo. Il-medja tat-tnaqqis fil-fosfru fis-serum kienet ta' madwar 10 % fil-grupp ta' teriflunomide meta mqabbla mal-placebo. Dawn l-effetti huma kkunsidrati li huma relatati ma' zieda fit-tneħħija tubulari renali u mhumiex relatati ma' tibdil fil-funzjonijiet glomerulari.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' teriflunomide ntweriet f'zewġ studji kkontrollati bi placebo, l-istudju TEMSO u l-istudju TOWER, li evalwaw dozi darba kuljum ta' teriflunomide 7 mg u 14 mg f'pazjenti adulti b'RMS.

Total ta' 1,088 pazjent b'RMS intgħażlu b'mod każwali fl-istudju TEMSO biex jirċievu 7 mg (n=366) jew 14 mg (n=359) ta' teriflunomide jew placebo (n= 363) għal perjodu ta' 108 ġimgħat. Il-pazjenti kollha kellhom dijanjosi definittiva ta' MS (ibbażata fuq il-kriterji Mc Donald (2001)), urew rotta klinika ta' rikaduti, bi progressjoni jew mingħajrha, u kellhom mill-inqas rikaduta waħda matul is-sena ta' qabel il-prova jew mill-inqas 2 rikaduti matul is-sentejn ta' qabel il-prova. Meta ddaħlu fl-istudju, il-pazjenti kellhom punteġġ ta' ≤ 5.5 fuq l-Iskala tal-Istat ta' Diżabilità Mkabba (EDSS).

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 37.9 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (91.5 %), iżda sottogrupp ta' pazjenti kellhom sklerozi multipla sekondarja progressiva (4.7%) jew progressiva li tirkadi (3.9 %). In-numru medju ta' rikaduti fis-sena ta' qabel id-dhul fl-istudju kien ta' 1.4 b'36.2% tal-pazjenti jkollhom leżjonijiet li jidhru aktar b'gadolinium fil-linja bażi. Il-punteġġ medjan tal-EDSS fil-linja bażi kien ta' 2.50; 249 pazjent (22.9 %) kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5 fil-linja bażi. It-tul ta' żmien medju tal-marda, mill-ewwel sintomi, kien ta' 8.7 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti (73 %) ma kinux irċievew terapija li timmodifika l-marda matul is-sentejn ta' qabel iddaħhlu fl-istudju. Ir-riżultati tal-istudju qed jintwerew f'Tabella 1.

Ir-riżultati ta' segwitu fit-tul mill-istudju ta' estensjoni dwar is-sigurtà fit-tul TEMSO (in ġenerali ż-żmien medjan ta' trattament kien ta' madwar 5 snin, it-tul massimu ta' trattament kien ta' madwar 8.5 snin) ma wrew ebda sejbiet ta' sigurtà godda jew mhux mistennija.

Total ta' 1,169 pazjent b'RMS intgħażlu b'mod każwali fl-istudju TOWER biex jirċievu 7 mg (n=408) jew 14 mg (n=372) ta' teriflunomide jew placebo (n= 389) għal perjodu ta' żmien varjabbli ta' kura li ntemm wara 48 ġimgħa wara li ntgħażel b'mod każwali l-aħħar pazjent. Il-pazjenti kollha kellhom

dijanjosi definittiva ta' MS (ibbazata fuq il-kriterji Mc Donald (2005)), urew rotta klinika ta' rikaduti, bi progressjoni jew minghajrha, u kellhom mill-inqas rikaduta waħda matul is-sena ta' qabel il-prova jew mill-inqas 2 rikaduti matul is-sentejn ta' qabel il-prova. Meta ddaħħlu fl-istudju, il-pazjenti kellhom punteġġ ta' ≤ 5.5 fuq l-Iskala tal-Istat ta' Diżabilità Mkabbra (EDSS).

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 37.9 nin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (97.5%), iżda sottogrupp ta' pazjenti kellhom sklerozi multipla sekondarja progressiva (0.8%) jew progressiva li tirkadi (1.7%). In-numru medju ta' rikaduti fis-sena ta' qabel id-dhul fl-istudju kien ta' 1.4. Leżjonijiet li jidhru aktar b'gadolinium: l-ebda dejta. Il-punteġġ medjan tal-EDSS fil-linja bażi kien ta' 2.50; 298 pazjent (25.5 %) kellhom punteġġ EDSS ta' ≥ 3.5 fil-linja bażi. It-tul ta' żmien medju tal-marda, mill-ewwel sintomi, kien ta' 8 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti (67.2 %) ma kinux irċivew terapija li timmodifika l-marda matul is-sentejn ta' qabel iddaħħlu fl-istudju. Ir-riżultati tal-istudju qed jintwerew f'Tabella 1.

Tabella 1 - Riżultati ewlenin (għad-doża approvata, popolazzjoni ITT)

	Studju TEMSO		Studju TOWER	
	Teriflunomide 14 mg 358	Plaċebo 363	Teriflunomide 14 mg 370	Plaċebo 388
Riżultati kliniċi				
Rata annwalizzata ta' rikaduta	0.37	0.54	0.32	0.50
<i>Differenza fir-riskju (CI_{95%})</i>	-0.17 (-0.26, -0.08)***		-0.18 (-0.27, -0.09)****	
Hielsa minn rikaduta gimgha 108	56.5%	45.6%	57.1%	46.8%
Proporzjon ta' periklu (CI _{95%})	0.72, (0.58, 0.89)**		0.63, (0.50, 0.79)****	
Progressjoni għal diżabilità sostnuta ta' 3 xhur gimgha108	20.2%	27.3%	15.8%	19.7%
<i>Proporzjon ta' periklu (CI_{95%})</i>	0.70 (0.51, 0.97)*		0.68 (0.47, 1.00)*	
Progressjoni għal diżabilità sostnuta ta' 6 xhur gimgha108	13.8%	18.7%	11.7%	11.9%
<i>Proporzjon ta' periklu (CI_{95%})</i>	0.75 (0.50, 1.11)		0.84 (0.53, 1.33)	
Skopijiet finali tal-MRI				
Bidla fil-BOD ^{gimgha 108} (1)	0.72	2.21		
<i>Bidla meta mqabbla ma' plaċebo</i>	67%***			
Numru medju ta' leżjonijiet li jidhru aktar b'Gd f gimgha 108	0.38	1.18		
<i>Bidla meta mqabbla ma' plaċebo (CI_{95%})</i>	-0.80 (-1.20, -0.39)****			Ma tkejjilx
Numru ta' leżjonijiet attivi uniċi/scan <i>Bidla meta mqabbla ma' plaċebo (CI_{95%})</i>	0.75	2.46		
	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0.0001 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 meta mqabbla mal-plaċebo

(1) BOD: toqol tal-mard: volum totali ta' leżjonijiet (T2 u T1 ipointensi) f'ml

Effikaċja f'pazjenti b'attività qawwija tal-marda:

Kien osservat effett konsistenti tal-kura fuq ir-rikaduti u ż-żmien għal progressjoni għal diżabilità sostnuta ta' 3 xhur f'sottogrupp ta' pazjenti f'TEMSO (n= 127) b'attività qawwija tal-marda. Minhabba d-disinn tal-istudju, attività qawwija tal-marda kienet iddefinita bħala 2 rikaduti jew aktar f'sena, u b'leżjoni waħda jew aktar li jidhru aktar b'Gd f'MRI tal-moħħ. L-ebda analiżi simili ta' sottogrupp ma saret f'TOWER minhabba li ma nxisbitx dejta bl-MRI.

Dejta mhijiex disponibbli f'pazjenti li ma rnxxielhomx jirrispondu għal kors sħiħ u xieraq (is-soltu ta' mill-inqas sena waħda ta' kura) ta' beta-interferon, li kellhom tal-inqas rikaduta waħda fis-sena ta' qabel waqt li kienu qed jieħdu l-medicina, u mill-inqas 9 leżjonijiet T2-hyperintense f'MRI tal-kranju jew tal-inqas leżjoni waħda li tidher aktar b'Gd, jew pazjenti li kellhom rata mhux mibdula jew zieda fir-rikaduti fis-sena ta' qabel meta mqabbla mas-sentejn ta' qabel.

TOPIC kien studju *double-blind* ikkontrollat bil-plaċebo li evalwa doži ta' darba kuljum ta' teriflunomide 7 mg u 14 mg għal 108 ġimgħa f'pazjenti li kellhom l-ewwel avveniment kliniku ta' telf ta' myelin (età medja ta' 32.1 sena). Il-punt aħħari primarju kien iż-żmien għat-tieni episodju kliniku (rikaduta). Total ta' 618-il pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu 7 mg (n=205) jew 14 mg (n=216) ta' teriflunomide jew plaċebo (n=197). Ir-riskju tat-tieni attakk kliniku fuq sentejn kien ta' 35.9 % fil-grupp tal-plaċebo u ta' 24.0% fil-grupp ta' kura ta' teriflunomide 14 -il mg (proporzjon ta' periklu: 0.57, 95% intervall ta' kunfidenza: 0.38 sa 0.87, p=0.0087). Ir-riżultati mill-istudju TOPIC jikkonfermaw l-effikaċja ta' teriflunomide f'RRMS (inkluż RRMS bikri bl-ewwel avveniment kliniku ta' telf ta' myelin u l-leżjonijiet li jidhru fl-MRI jsehħu f'żminijiet u f'postijiet 'il bogħod minn xulxin).

L-effettività ta' teriflunomide tqabblat ma' dik ta' interferon beta-1a taħt il-ġilda (fid-doża rakkomandata ta' 44 µg tliet darbiet fil-ġimgħa) fi 324 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali fi studju (TENERE) b'tul minimu ta' kura ta' 48 ġimgħa (massimu ta' 114-il ġimgħa). Ir-riskju ta' falliment (rikaduta kkonfermata jew twaqqif permanenti tal-kura, liema minnhom seħħ l-ewwel) kien il-punt aħħari primarju. In-numru ta' pazjenti li waqqfu l-kura b'mod permanenti fil-grupp ta' teriflunomide 14 mg kien ta' 22 minn 111 (19.8%), fejn ir-raġunijiet kienu avvenimenti avversi (10.8%), nuqqas ta' effikaċja (3.6%), raġuni oħra (4.5%) u ma' baqgħux jiġu segwiti (0.9%). In-numru ta' pazjenti li waqqfu l-kura b'mod permanenti fil-grupp ta' interferon beta-1a mogħti taħt il-ġilda kien ta' 30 minn 104 (28.8%), fejn ir-raġunijiet kienu avvenimenti avversi (21.2%), nuqqas ta' effikaċja (1.9%), raġuni oħra (4.8%) u l-protokoll ma ġiex segwit kif suppost (1%). Teriflunomide 14-il mg/jum ma kienx statistikament superjuri għal interferon beta-1a fuq il-punt aħħari primarju: l-istima ta' perċentwali ta' pazjenti b'kura li ma rnexxiex wara 96 ġimgħa, bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier kienet ta' 41.1% kontra 44.4% (teriflunomide 14 mg kontra l-grupp ta' interferon beta-1a, p=0.595).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti (10 sa 17-il sena t'età)

L-istudju EFC11759/TERIKIDS kien studju internazzjonali, *double-blind* u ikkontrollat bi placebo f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 10 sa 17 il sena b'MS li tirkadi u tbatti li evalwa doži ta' darba kuljum ta' teriflunomide (aġġustati sabiex jilhqnu espożizzjoni ekwivalenti għad-doża ta' 14 -il mg ta' adulti) għal 96 ġimgħa segwit minn estensjoni *open-label*. Precedentement għall-istudju, il-pazjenti kollha kellhom mill-inqas rikaduta 1 fuq medda ta' sena jew mill-inqas 2 rikaduti fuq medda ta' sentejn. Saru evalwazzjonijiet newroloġiċi fl-ewwel skrutinju mediku tal-pazjent u kull 24 ġimgħa sa tmiem l-istudju u waqt viżiti mhux skedati għal suspett ta' rikadenza. Pazjenti b'rikadenza klinika jew b'attività għolja fl-MRI b'mill-inqas 5 leżjonijiet T2 ġodda jew li qeġdin jikbru fuq 2 skans konsekuttivi nqalbu qabel is-96 ġimgħa għall-estensjoni *open-label* sabiex jiġu assigurati b'trattament attiv. Il-punt finali primarju kien iż-żmien sal-ewwel rikadenza minn meta ntgħażlu l-pazjenti b'mod arbitrarju. Iż-żmien sal-ewwel rikadenza klinika kkonfermata jew attività għolja fl-MRI, liema waħda minnhom diġà l-ewwel, ġie definit minn qabel bħala analiżi ta' sensitività peress li jinkludu kondizzjonijiet kemm kliniċi u kemm ta' MRI li jikkwalifikaw għall-bidla għall-perijodu *open-label*.

Total ta' 166 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju f'proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu teriflunomide (n=109) jew plaċebo (n=57). Mad-dhul fl-istudju l-pazjenti kellhom punteġġ EDSS ta' ≤5.5; l-età medja kienet ta' 14.6 snin; il-piż medju kien ta' 58.1 kg; it-tul ta' żmien medju tal-marda mid-dijanjosji

kien ta' 1.4 snin; u l-medja ta' leżjonijiet T1 mtejba b'Gd f'kull skan tal-MRI kien ta' 3.9 fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom MS li tirkadi u tbatti bil-puntegġ medjan ta' EDSS ta' 1.5 fil-linja bażi. Iż-żmien medju ta' trattament kien ta' 362 ġurnata fuq placebo u ta' 488 ġurnata fuq teriflunomide. Il-bidla mill-perijodu *double-blind* għat-trattament *open-label* minhabba attivitá għolja fl-MRI kienet aktar frekwenti milli anticipat u aktar frekwenti u aktar kmieni fil-grupp ta' placebo milli fil-grupp ta' teriflunomide (26% fuq placebo, 13% fuq teriflunomide).

Teriflunomide naqqas ir-riskju ta' rikadenza klinika b'34% meta mqabbel ma' placebo, mingħajr ma tintlaħaq statistika sinifikanti ($p = 0.29$) (Tabella 2). Fl-analizi definita minn qabel ta' sensitività, teriflunomide kiseb tnaqqis statistikament sinifikanti fir-riskju kkombinat ta' rikadenza klinika jew attivitá għolja fl-MRI ta' 43% meta mqabbel ma' placebo ($p = 0.04$) (Tabella 2).

Teriflunomide naqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li qegħdin jikbru f'kull skan b'55% ($p=0.0006$) (analizi post-hoc aġġustata wkoll għall-għadd ta' T2 fil-linja bażi: 34%, $p=0.0446$), u n-numru ta' leżjonijiet T1 mtejba bil-Gadolinium f'kull skan b'75% ($p < 0.0001$) (Tabella 2).

Tabella 2 – Rizultati klinici u ta' MRI ta' EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 popolazzjoni IIT	Teriflunomide (N=109)	Placebo (N=57)
Punti finali klinici		
Żmien sal-ewwel rikadenza kkonfermata, Probabbiltà (95%CI) ta' rikadenza kkonfermata f'Ġimgħa 96 <i>Probabbiltà (95%CI) ta' rikadenza kkonfermata f'Ġimgħa 48</i>	0.39 (0.29, 0.48) <i>0.30 (0.21, 0.39)</i>	0.53 (0.36, 0.68) <i>0.39 (0.30, 0.52)</i>
<i>Hazard Ratio (95% CI)</i>	0.66 (0.39, 1.11) [^]	
Żmien sal-ewwel rikadenza kkonfermata jew attivitá għolja tal-MRI, Probabbiltà (95%CI) ta' rikadenza kkonfermata jew attivitá għolja tal-MRI f'Ġimgħa 96 <i>Probabbiltà (95%CI) ta' rikadenza kkonfermata jew attivitá għolja tal-MRI f'Ġimgħa 48</i>	0.51 (0.41, 0.60) <i>0.38 (0.29, 0.47)</i>	0.72 (0.58, 0.82) <i>0.56 (0.42, 0.68)</i>
<i>Hazard Ratio (95% CI)</i>	0.57 (0.37, 0.87)*	
Punti finali ewlenin ta' MRI		
Numru aġġustat ta' leżjonijiet T ² ġodda jew li kibru, Stima (95% CI) <i>Stima (95% CI), analizi post-hoc aġġustata wkoll għall-għadd ta' T2 fil-linja bażi</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>
Riskju relattiv (95% CI) Riskju relattiv (95% CI), <i>analizi post-hoc aġġustata wkoll għall-għadd ta' T2 fil-linja bażi</i>	0.45 (0.29, 0.71)** <i>0.67 (0.45, 0.99)*</i>	
Numru aġġustat ta' leżjonijiet T1 mtejba b'Gd, Stima (95% CI)	1.90 (0.66, 5.49)	7.51 (2.48, 22.70)
Riskju relattiv (95% CI)	0.25 (0.13, 0.51)***	
[^] $p \geq 0.05$ mqabbel ma' placebo, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$ Il-probabbiltá kienet ibbażata fuq l-istimatur Kaplan-Meier u Ġimgħa 96 kienet it-tmiem tat-trattament taht studju (EOT - <i>end of study treatment</i>).		

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih teriflunomide fi tfal mit-twelid sa inqas minn 10 snin fil-kura tal-isklerozi multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Iż-żmien medjan biex jintlaħqu il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jseħh bejn siegħa u 4 sigħat wara d-doża, wara għoti ripetuti ta' teriflunomide mill-ħalq, b'bijodisponibilità għolja (madwar 100%).

L-ikel m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' teriflunomide.

Mill-medja tal-parametri farmakokinetiċi mbassra kkalkulati minn analiżi ta' farmakokinetika tal-popolazzjoni (PopPK) bl-użu ta' dejta minn voluntiera f'saħħithom u pazjenti b'MS, kien hemm approċċ bil-mod lejn il-konċentrazzjoni fl-istat fiss (i.e., madwar 100 jum (3.5 xhur) biex jinkisbu 95% tal-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss) u l-istima tal-proporzjon ta' akkumulazzjoni tal-AUC hu ta' madwar 34 darba aktar.

Distribuzzjoni

Teriflunomide jeħel b'mod estensiv mal-proteina fil-plażma (> 99%), probabbilment mal-albumina, u jiġi ddistribwit primarjament fil-plażma. Il-volum tad-distribuzzjoni hu ta' 11 l wara għoti ta' darba ġol-vini (IV). Madankollu, wisq probabbli din hi sottovalutazzjoni billi distribuzzjoni estensiva fl-organi giet osservata fil-firien.

Bijotrasformazzjoni

Teriflunomide jiġi metabolizzat moderatament u hu l-uniku komponent li giet osservat fil-plażma. Ir-rotta primarja ta' bijotrasformazzjoni għal teriflunomide hi l-idrolisi, bl-ossidazzjoni li hi rotta minuri. Rotot sekondarji jinvolve ossidazzjoni, N-acetylation u konjugazzjoni ta' sulfate.

Eliminazzjoni

Teriflunomide jitneħħa fil-passaġġ gastrointestinali l-aktar permezz tal-bila bħala sustanza attiva mhux mibdula, u wisq probabbli permezz ta' tnixxija diretta. Teriflunomide hu substrat tat-trasportatur tal-effluss BCRP, li jista' jkun involut fit-tnixxija diretta. Fuq perjodu ta' 21 jum, 60.1% tad-doża mogħtija titneħħa mal-ippurgar (37.5%) u l-awrina (22.6%). Wara l-proċedura tat-tneħħija mgħaġġla b'cholestyramine, giet rkuprat porzjon addizzjonali ta' 23.1% (l-aktar fl-ippurgar). Ibbażat fuq tbassir individwali ta' parametri farmakokinetiċi bl-użu tal-mudell PopPK ta' teriflunomide f'voluntiera f'saħħithom u pazjenti b'MS, il-medjan ta' $t_{1/2z}$ kien madwar 19-il jum wara doži ripetuti ta' 14-il mg. Wara għoti ta' darba ġol-vini, it-tneħħija totali ta' teriflunomide mill-ġisem kienet ta' 30.5 ml/siegħa.

Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata: cholestyramine u faħam attiv

L-eliminazzjoni ta' teriflunomide miċ-ċirkolazzjoni tista' tiġi aċċelerata bl-għoti ta' cholestyramine jew faħam attiv, preżumibilment permezz tal-interruzzjoni tal-proċessi tal-assorbiment mill-ġdid fil-livell intestinali. Il-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide imkejla waqt proċedura ta' 11-il jum li taċċellera l-eliminazzjoni ta' teriflunomide jew b'8 g ta' cholestyramine tliet darbiet kuljum, 4 g ta' cholestyramine tliet darbiet kuljum jew 50 g ta' faħam attiv darbejn kuljum wara t-twaqqif tal-kura b' teriflunomide, urew li dawn l-iskedi kienu effettivi fl-aċċelerazzjoni tal-eliminazzjoni ta' teriflunomide, u wasslu għal tnaqqis ta' iktar minn 98% fil-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide fil-plażma, b'cholestyramine li jkun aktar mgħaġġel mill-faħam. Wara t-twaqqif tal-kura b' teriflunomide u l-għoti ta' cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum, il-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma tonqos bi 52% fl-aħħar ta' jum 1, 91% fl-aħħar ta' jum 3, 99.2% fl-aħħar ta' jum 7, u 99.9% fit-tmiem ta' jum 11. L-għażla bejn it-3 proċeduri ta' eliminazzjoni għandha tiddependi fuq it-tollerabilità tal-pazjent. Jekk cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum ma jkunx ittollerat tajjeb, cholestyramine 4 g tliet darbiet kuljum jista' jintuza.

Inkella, il-faħam attivatt jista' jintuża wkoll (il-11-il jum m'hemmx bżonn li jkunu konsekuttivi hlief jekk ikun hemm bżonn li l-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma titbaxxa malajr).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Esponiment sistemiku jżied b'mod proporzjonali mad-doża wara l-ġħoti mill-ħalq ta' teriflunomide minn 7 sa 14-il mg.

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Sess u Anzjani

Diversi sorsi ta' varjabilità intrinsika ġew identifikati f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'MS ibbażat fuq l-analiżi PopPK: età, piż tal-ġisem, sess, razza, u livelli ta' albumina u bilirubina. Madankollu, l-impatt tagħhom jibqa' limitat ($\leq 31\%$).

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied ma kellu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' teriflunomide. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhu antiċipat f'pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-fwied. Madankollu, teriflunomide hu kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Indeboliment tal-kliewi

Indeboliment sever tal-kliewi ma kellu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' teriflunomide. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhu antiċipat f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-kliewi.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem >40 kg ittrattati b'14 mg darba kuljum, l-espożizzjonijiet fl-istat fiss kienu fil-marġni ta' dawk osservati f'pazjenti adulti ttrattati bl-istess skeda ta' dożaġġ.

F'pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ≤ 40 kg ittrattati b'7 mg darba kuljum (abbażi ta' tagħrif kliniku limitat u simulazzjonijiet) wassal għal espożizzjonijiet fl-istat fiss fil-marġni ta' dawk osservati f'pazjenti adulti ttrattati b'14 mg darba kuljum.

L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi osservati fl-istat fiss kienu jvarjaw ħafna bejn l-individwi, kif osservat għal pazjenti adulti b'MS.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità b'doži ripetuti

L-ġħoti orali ripetuti ta' teriflunomide lil ġrieden, firien u klieb li dam sa 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament, żvela li l-miri ewlenin tat-tossiċità kienu l-mudullun, l-organi limfojdi, il-kavità orali/il-passaġġ gastrointestinali, l-organi riproduttivi, u l-frixa. Evidenza ta' effett ossidattiv fuq iċ-ċelluli tad-demmi ħomor ġiet osservata wkoll. Anemija, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits u effetti fuq is-sistema immuni, li jinkludu lewkopenija, limfopenija u infezzjonijiet sekondarji, kienu relatati mal-effetti fuq il-mudullun u/jew l-organi limfojdi. Il-maġġoranza tal-effetti jirriflettu l-mod bażiku ta' azzjoni tal-kompost (inibizzjoni ta' ċelluli li jkunu qed jiddividu). L-annimali huma iktar sensitivi għall-farmakoloġija, u għalhekk, għat-tossiċità ta' teriflunomide, mill-bnedmin. B'rizultat ta' dan, it-tossiċità fl-annimali nstabet f'esponimenti li kienu ekwivalenti jew taħt il-livelli terapewtiċi fil-bnedmin.

Potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku

Teriflunomide ma kienx mutaġeniku *in vitro* jew klastoġeniku *in vivo*. Il-klastoġeniċità osservata *in vitro* ġiet ikkunsidrata li hi effett indirett relatat ma' żbilanċ fin-nucleotide pool li jirriżulta mill-farmakoloġija tal-inibizzjoni ta' DHO-DH. Il-metabolit minuri TFMA (4-trifluoromethylaniline) ikkawża mutageniċità u klastoġeniċità *in vitro* iżda mhux *in vivo*.

L-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità ma ġiet osservata fil-firien u l-ġrieden.

Tossicità fir-riproduzzjoni

Il-fertilità ma kinitx affettwata fil-firien minkejja l-effetti avversi ta' teriflunomide fuq l-organi riproduttivi maskili, inkluż għadd imnaqqas ta' sperma. Ma kien hemm l-ebda malformazzjonijiet esterni fil-frieħ ta' firien irġiel li ngħataw teriflunomide qabel it-tgħammir ma' firien nisa mhux ikkurati. Teriflunomide kien embrijotossiku u teratogeniku fil-firien u fil-fniek f'doži fil-medda terapewtika umana. Effetti avversi fuq il-frieħ deheru wkoll meta teriflunomide ngħata lil firien tqal matul it-tqala u t-treddiġh. Ir-riskju ta' tossicità embrijofetali medjata mill-irġiel permezz tal-kura b'teriflunomide hu kkunsidrat li hu baxx. L-istima tal-esponiment fil-plażma tal-mara permezz tal-isperma ta' pazjent ikkurat hi mistennija li tkun 100 darba iktar baxxa mill-esponiment fil-plażma wara doża orali ta' 14 mg ta' teriflunomide.

Tossicità ġovanili

Firien ġovanili li kienu qed jirċievu teriflunomide b'mod orali għal 7 ġimgħat mill-ftim sal maturità sesswali ma wrew ebda effetti avversi fuq it-tkabbir, l-iżvilupp fiżiku jew newroloġiku, tagħlim u memorja, attività lokomotorja, żvilupp sesswali jew fertilità. L-effetti avversi kienu jikkonsistu minn anemija, tnaqqis fir-risponsività limfojde, tnaqqis fir-rispons tal-antikorpi dipendenti fuq iċ-ċelluli T li hija dipendenti fuq id-doża u tnaqqis qawwi fil-konċentrazzjonijiet ta' IgM u IgG, li ġeneralment ikkoinċidu mal-osservazzjonijiet fl-istudji ta' tossicità b'doži ripetuti fil-firien adulti. Madankollu, iż-żieda osservata fiċ-ċelluli B fil-firien ġovanili ma kinitx osservata fil-firien adulti. Is-sinifikat ta' din id-differenza mhijiex magħrufa, iżda għet murija riversibbiltà sħiħa kif seħħ ukoll għal hafna mis-sejbiet l-oħra. Minħabba s-sensittività għolja tal-annimali għal teriflunomide, firien ġovanili ġew esposti għal livelli aktar baxxi milli daww fit-tfal u fl-adolexxenti bl-ogħla doża rrakkomandata umana (MRHD - *maximum recommended human dose*).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

lactose monohydrate
maize starch
microcrystalline cellulose
sodium starch glycolate
colloidal anhydrous silica
hydroxypropylcellulose
magnesium stearate

Kisja tal-pillola

7 mg pilloli miksija b'rita
hypromellose (E464)
titanium dioxide (E171)
talc (E553b)
macrogol (E1521)
indigo carmine aluminum lake (E132)
yellow iron oxide (E172)

14 mg pilloli miksija b'rita
hypromellose (E464)
titanium dioxide (E171)
talc (E553b)
macrogol (E1521)

indigo carmine aluminum lake (E132)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajje b il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

7 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-aluminju-aluminju ppakkjati ġo kartuni li fihom 14, 28, 84 u 98 pillola miksija b'rita.

Folji b'kull doża waħedha tal-aluminju-aluminju mtaqqbin ippakkjati ġo kartuni li fihom 14x1, 28x1, 84x1 u 98x1 pillola miksija b'rita.

14 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-aluminju-aluminju ppakkjati ġo kartuni li fihom 28 u 84 pillola miksija b'rita.

Folji b'kull doża waħedha tal-aluminju-aluminju mtaqqbin ippakkjati ġo kartuni li fihom 28x1 u 84x1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

7 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/22/1693/005 14-il pillola
EU/1/22/1693/006 14 x 1 pillola (b'kull doża waħedha)
EU/1/22/1693/007 28 pillola
EU/1/22/1693/008 28 x 1 pillola (b'kull doża waħedha)
EU/1/22/1693/009 84 pillola
EU/1/22/1693/010 84 x 1 pillola (b'kull doża waħedha)

EU/1/22/1693/011 98 pillola
EU/1/22/1693/012 98 x 1 pillola (b'kull doża waħedha)

14 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/22/1693/001 28 pillola
EU/1/22/1693/002 28 x 1 pillola (b'kull doża waħedha)
EU/1/22/1693/003 84 pillola
EU/1/22/1693/004 84 x 1 pillola (b'kull doża waħedha)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta' Novembru 2022.s

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medikinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

ANNES II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, in-Netherlands

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma l-prodott jibda jkun disponibbli f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel fuq programm edukattiv mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti. L-MAH għandu jiżgura li, wara diskussjoni u ftehim mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti f'kull stat membru fejn Teriflunomide Accord ikun fis-suq, meta u wara li jibda jkun disponibbli, il-professjonisti kollha fil-qasam tas-saħħa li huma mistennija li jużaw Teriflunomide Accord jigu pprovduti dawn li ġejjin:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC)
- Materjal edukattiv għall-professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa
- Biljett Edukattiv għall-Pazjenti

Il-materjal edukattiv għall-Professjonijiet fil-Qasam tas-Saħħa (HCP - *HealthCare Professionals*) se jinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:

1. L-HCPs għandhom jiddiskutu mal-pazjenti tagħhom it-tfassib speċifiku dwar is-sigurtà ta' Teriflunomide Accord iddetaljat hawn taht inkluż it-testijiet u l-prekawzjonijiet meħtieġa għall-użu sikur mal-ewwel riċetta u b'mod regolari waqt it-trattament kif ġej:
 - Riskju ta' effetti fil-fwied
 - Testijiet tal-funzjoni tal-fwied huma meħtieġa qabel il-kura u b'mod perijodiku waqt il-kura
 - Biex il-pazjent jiġi edukat dwar is-sinjali u s-sintomi ta' mard tal-fwied u l-ħtieġa li jgħidu bihom lill-HCP tagħhom jekk ikollhom xi wiehed minnhom
 - Riskju potenzjali ta' teratoġenicità
 - Biex ifakkru lin-nisa li għandhom il-potenzjal li jkollhom it-tfal (WOCP- *women of child-bearing potential*) inkluż adolexxenti/il-ġenituri tagħhom u l-kuraturi li Teriflunomide Accord huwa kontraindikata f'nisa tqal u f'WOCP li mhux jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u wara t-trattament.
 - Sabiex jevalwaw b'mod regolari l-potenzjal għat-tqala f'pazjenti nisa inkluż pazjenti taht it-18-il sena
 - Biex jgħidu lit-tfal femminili u/jew ġenituri/kuraturi ta' tfal femminili dwar il-ħtieġa li jikkuntattjaw l-ispeċjalista li qed jitrattahom ladarba t-tifla taht trattament b'Teriflunomide Accord tibda jkollha l-menstrwazzjoni. Pazjenti godda li għandhom il-potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jigu pprovduti b'pariri dwar il-kontraċezzjoni u l-possibbiltà ta' riskju għall-fetu.
 - Biex jiġi ċċekkjat l-istat ta' tqala qabel tinbeda l-kura
 - Biex il-pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal jigu edukati dwar il-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva waqt u wara t-trattament b'teriflunomide
 - Sabiex ifakkru lill-pazjenti jinfurmaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk iwaqqfu l-kontraċezzjoni, jew qabel ma jbiddu l-miżuri ta' kontraċezzjoni
 - Jekk pazjenti nisa joħorġu tqal minkejja li jużaw miżuri kontraċettivi, huma għandhom iwaqqfu Teriflunomide Accord u jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament li minn naħa tiegħu għandu:
 - Iqis u jiddiskuti mal-pazjent il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata
 - Jirrapporta kwalunkwe każ ta' tqala lil Accord Healthcare billi jċempel jew jikkuntattja lil [għandha timtela fil-livell nazzjonali bid-dettalji ta' kuntatt rilevanti] irrispettivament mill-eżiti avversi osservati.
 - Riskju ta' pressjoni għolja
 - biex jiġi ċċekkjat jekk kienu hemm storja ta' pressjoni għolja u li l-pessjoni għanda tiġi mmaniġġjata b'mod xieraq waqt il-kura
 - il-bżonn ta' iċċekkjar tal-pessjoni qabel il-kura u perijodikament waqt il-kura,
 - Riskju ta' effetti ematoloġiċi

- Li jiġi diskuss ir-riskju ta' tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demmm(li jaffettwa l-izjed iċ-ċelluli bojad tad-demmm) u l-bżonn ta' għadd sħiħ taċ-ċelluli tad-demmm qabel il-kura u b'mod perijodiku waqt il-kura abbażi ta' sinjali u sintomi.
 - Riskju ta' infezzjonijiet/infezzjonijiet serji
 - Li jiġi diskuss il-bżonn li wiehed jikkuntattja lit-tabib f'każ ta' sinjali/sintomi ta' infezzjoni, jew jekk il-pazjent jieħu mediċini oħra li jaffettwaw is-sistema immuni. Jekk isseħħ infezzjoni serja, tiġi kkunsidrata l-proċedura aċċelerata ta' eliminazzjoni.
2. Nota biex wiehed ma jinsix jagħti l-Biljett ta' Edukazzjoni tal-Pazjent lill-pazjenti/rappreżentant legali, li tinkludi li wiehed jimla d-dettalji ta' kuntatt tagħhom, u li l-Biljetti ta' Edukazzjoni tal-Pazjent jiġi sostitwi skont il-ħtieġa;
 3. Nota biex b'mod regolari jiġi diskuss il-kontenut tal-Biljett ta' Edukazzjoni tal-Pazjent mal-pazjent/ rappreżentant legali f'kull konsultazzjoni mill-inqas darba f'sena waqt it-trattament.
 4. Biex il-pazjenti jiġu nkorġġuti jikkuntattjaw it-tabib tal-MS tagħhom u/jew Tabib jekk ikollhom xi sinjali u sintomi diskussi fil-Biljett ta' Edukazzjoni tal-Pazjent;
 5. Meta tiġgedded ir-riċetta, jiġu ċċekkjati l-avvenimenti avversi, jiġu diskussi r-riskji li jkun hemm għaddejmin u l-prevenzjoni tagħhom u jsiru verifikazzjonijiet li jassiguraw li qieghed isir monitoraġġ adegwat.

Il-biljett ta' edukazzjoni għall-pazjenti jaqbel mal-informazzjoni fuq it-tikketta u jinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:

1. Nota kemm għall-pazjenti kif ukoll għall-HCPs involuti fil-kura tagħhom biex ma jinsewx li l-pazjent qed jiġi kkurat b'teriflunomide, mediċina li:
 - M'għandux jintuża f'nisa tqal
 - Teħtieġ l-użu konkomitanti ta' kontraċezzjoni effettiva f'nisa li jista' jkollhom it-tfal
 - Teħtieġ li wiehed jiċċekkja l-istat ta' tqala qabel il-kura
 - Taffettwa l-funzjoni tal-fwied
 - Taffettwa l-għadd taċ-ċelluli tad-demmm u s-sistema immuni
2. Informazzjoni li teduka lill-pazjent dwar effetti sekondarji importanti:
 - Biex joqgħod attent għal ċerti sinjali u sintomi li jistgħu jindikaw mard tal-fwied jew infezzjoni, u jekk tiġri kwalunkwe waħda minn dawn, biex jikkuntattjaw lit-tabib/HCP tagħhom minnufih
 - Biex tfakkar pazjenti nisa biex jgħidu lit-tabib tagħhom jekk qed iredgħu
 - Nota lin-nisa li jista' jkollhom it-tfal inkluż bniet u l-ġenituri/kuraturi tagħhom
 - biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u wara t-trattament b'teriflunomide
 - li t-tabib tagħhom se jipprovi pariri dwar il-possibbiltà ta' riskji lill-fetu u l-ħtieġa ta' kontraċezzjoni effettiva
 - li t-trattament b'teriflunomide jitwaqqaf immedjatement jekk huma jissuspettaw li jistgħu jkunu tqal u wkoll biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatement.
 - Nota lil ġenituri/kuraturi jew bniet
 - biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom meta t-tifla jibda jkollha l-menstrwazzjoni għall-ewwel darba sabiex tingħata parir dwar il-possibbiltà ta' riskju għall-fetu u l-ħtieġa ta' kontraċezzjoni
 - Jekk nisa li jista' jkollhom it-tfal joħorġu tqal:
 - Biex tfakkar kemm il-pazjenti kif ukoll l-HCPs dwar il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata
 - Biex tfakkar il-pazjenti biex juru l-Biljett ta' Edukazzjoni tal-Pazjent lit-Tobba/l-HCPs involuti fil-kura tas-saħħa tagħhom (speċjalment f'każ ta' emergenzi mediċi u/jew jekk ikunu involuti Tobba/HCPs ġodda.)
 - Biex titnizzel l-ewwel data ta' meta ġie ordnat u d-dettalji ta' kuntatt ta' min ordnahullhom
3. Biex il-pazjenti jitheggu biex jaqraw il-PIL bir-reqqa

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQIL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teriflunomide Accord 7 mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 7 mg ta' teriflunomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
14x1 pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
84x1 pillola miksija b'rita
98x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Teriflunomide Accord 7 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA B'KULL DOŻA WAHEDHA U FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teriflunomide Accord 7 mg pilloli
teriflunomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teriflunomide Accord 14 mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 14 mg ta' teriflunomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
28x1 pillola miksija b'rita
84x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(I)ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Teriflunomide Accord 14 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA B'KULL DOŻA WAHEDHA U FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teriflunomide Accord 14 mg pilloli
teriflunomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Teriflunomide Accord 7 mg pilloli miksija b'rita Teriflunomide Accord 14 mg pilloli miksija b'rita teriflunomide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Teriflunomide Accord u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Teriflunomide Accord
3. Kif għandek tiehu Teriflunomide Accord
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Teriflunomide Accord
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Teriflunomide Accord u għalxiex jintuża

X'inhu Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord fih is-sustanza attiva teriflunomide li hija sustanza immunomodulatorja u taggusta s-sistema immuni sabiex trazzan l-attakki tagħha fuq is-sistema nervuża.

Għalxiex jintuża Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord jintuża fl-adulti u fit-tfal u fl-adolesxenti (10 snin t'età u aktar) għall-kura ta' sklerozi multipla (MS) li tirkadi u tbatti.

X'inhu l-isklerozi multipla

MS hi marda fit-tul li taffettwa s-sistema nervuża ċentrali (CNS). Is-CNS tikkonsisti mill-moħħ u mis-sinla. Fi sklerozi multipla, l-infjammazzjoni teqred il-kisja protettiva (imsejha *myelin*) madwar innervaturi fis-CNS. Dan it-telf ta' *myelin* jissejjaħ dimijelinazzjoni. Dan iwaqqaf lin-nervaturi milli jahdmu kif suppost.

Nies b'forma ta' sklerozi multipla li tirkadi se jkollhom attakki ripetuti (rikaduti) ta' sintomi fiżiċi kkawżati min-nervaturi tagħhom li ma jkunux qed jahdmu kif suppost. Dawn is-sintomi jvarjaw minn pazjent għal pazjent iżda normalment jinvolvu:

- diffikultà biex timxi
- problemi fil-vista
- problemi fil-bilanċ.

Is-sintomi jistgħu jisparixxu għal kollox wara li tgħaddi r-rikaduta, iżda maż-żmien, xi problemi jistgħu jibqgħu bejn ir-rikaduti. Dan jista' jikkawża dizabilitajiet fiżiċi li jistgħu jinterferixxu mal-attivitatiet tiegħek ta' kuljum.

Kif jahdem Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord jgħin biex jiproteġi kontra attakki fuq is-sistema nervuża ċentrali mis-sistema immuni billi jillimita ż-żieda ta' xi ċelluli bojod tad-demem (limfociti). Dan jillimita l-infjammazzjoni li twassal għal ħsara fin-nervaturi f'MS.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Teriflunomide Accord

Tihux Teriflunomide Accord:

- jekk inti allergiku għal teriflunomide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6),
- jekk qatt hariġlek raxx sever fil-ġilda jew tqaxxritlek il-ġilda, telgħulek ħafna nfafet u/jew feriti madwar il-ħalq wara li ħadt teriflunomide jew leflunomide,
- jekk għandek problemi severi fil-fwied,
- jekk inti **tqila**, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tredda',
- jekk tbatni minn problema serja li taffettwa lis-sistema immuni tiegħek eż. is-sindromu ta' immunodeficijenza akkwizita (AIDS),
- jekk għandek problema serja fil-mudullun jew jekk għandek numru baxx ta' ċelluli tad-demmi ħomor jew bojod fid-demmi jew xi tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmi,
- jekk qed tbatni minn infezzjoni serja,
- jekk għandek problemi severi fil-kliewi li jeħtieġu d-dijalisi,
- jekk għandek livelli baxxi ħafna ta' proteini fid-demmi (ipoproteinemija),

Jekk għandek xi dubju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Teriflunomide Accord jekk:

- għandek problemi fil-fwied u/jew tixrob ammonti kbar ta' alkoħol. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmi qabel u waqt il-kura biex jiċċekkja kemm il-fwied tiegħek qed jaħdem tajjeb. Jekk ir-riżultati tat-testijiet tiegħek juru problema fil-fwied, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf il-kura b'Teriflunomide Accord. Jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4.
- għandek pressjoni tad-demmi għolja (ipertensjoni) kemm jekk hija kkontrollata bil-medicini jew le. Teriflunomide Accord jista' jikkawża zieda fil-pressjoni tad-demmi. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-pressjoni tad-demmi tiegħek qabel ma tibda t-trattament u b'mod regolari wara li tibdieh. Jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4.
- għandek infezzjoni. Qabel ma tieħu Teriflunomide Accord, it-tabib tiegħek se jaċċerta ruħu li għandek biżżejjed ċelluli tad-demmi bojod fid-demmi. Minħabba li Teriflunomide Accord jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli tad-demmi bojod fid-demmi dan jista' jaffettwa l-ħila li inti tiġġieled l-infezzjoni. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demmi biex jiċċekkja ċ-ċelluli tad-demmi bojod tiegħek jekk taħseb li għandek infezzjoni. Jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4.
- għandek reazzjonijiet severi fil-ġilda.
- għandek sintomi respiratorji.
- għandek debbulizza, tneħħim u uġiġħ fl-idejn u fis-saqajn.
- tkun se tingħata tilqima.
- tieħu leflunomide ma' Teriflunomide Accord.
- qed/a tbidel għal jew minn Teriflunomide Accord.
- għandek tieħu test tad-demmi speċifiku (livell tal-kalċju). Jistgħu jinstabu livelli baxxi falzi tal-kalċju.

Reazzjonijiet respiratorji

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek sogħla u dispnea (qtuġħ ta' nifs) li m'għandekx spjegazzjoni għalihom. It-tabib tiegħek jista' jorndnalek iżjed testijiet.

Tfal u adolexxenti

Teriflunomide Accord mhux intenzjonat għall-użu fit-tfal taħt l-10 snin t'età, peress li ma giex studjat f'pazjenti b'MS f'dan il-grupp t'età.

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imnizzla fuq japplikaw ukoll għat-tfal. L-informazzjoni li ġejja hija importanti għat-tfal u l-kuraturi tagħhom:

- giet osservata infjammazzjoni tal-frixa f'pazjenti li qed jirċievu teriflunomide. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jagħmel xi testijiet tad-demmi jekk jiġi ssuspettat li hemm xi infjammazzjoni tal-frixa.

Medicini oħra u Teriflunomide Accord

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi mediċina minn dawn li ġejjin:

- leflunomide, methotrexate u mediċini oħrajn li jaffettwaw is-sistema immuni (ta' spiss imsejha immunosoppressanti jew immunomodulatori)
- rifampicin (mediċina li tintuża għall kura tat-tuberkulozi u infezzjonijiet oħrajn)
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin għall-epilessija
- St John's wort (mediċina li ġeġja mill-ħxejjex użata għad-dipressjoni)
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide, jew rosiglitazone għad-dijabete
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel, jew topotecan għall-kanċer
- duloxetine għad-dipressjoni, għall-inkontinenza tal-awrina jew f'mard tal-kliewi fid-dijabetiċi
- alosetron għall-immaniġġjar ta' dijarea severa
- theophylline għall-ażma
- tizanidine, rilassant tal-muskoli
- warfarin, antikoagulant li jintuża biex jagħmel id-demmm irqaq (i.e. iktar fluwidu) sabiex jiġi evitat tagħqid tad-demmm
- kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
- indometacin, ketoprofen għall-uġiġħ jew infjammazzjoni
- furosemide għal mard tal-qalb
- cimetidine biex jitnaqqas l-aċidu fl-istonku
- zidovudine għal infezzjoni bl-HIV
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolemija (kolesterol għoli).
- sulfasalazine għal mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite reumatoidje
- cholestyramine għal kolesterol għoli jew għal serħan mill-ħakk f'mard tal-fwied
- faħam attiv biex inaqqas l-assorbiment ta' mediċini jew sustanzi oħra

Tqala u treddiġħ

Tihux Teriflunomide Accord jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun **tqila**. Jekk inti tqila jew toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Teriflunomide Accord, ir-riskju li jkollok tarbija b'difetti tat-twelid jiżđied. Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx jieħdu din il-mediċina mingħajr ma jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni affidabbli.

Jekk it-tifla tiegħek tilhaq iż-żmien tal-menstrwazzjoni waqt li qed tieħu Teriflunomide Accord, għandek tinforma lit-tabib tiegħek li se jipprovdni parir ta' speċjalista fir-rigward ta' kontraċezzjoni u l-possibiltà ta' riskji f'każ ta' tqala.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf il-kura b'Teriflunomide Accord, għax se jkollok bżonn li taċċerta ruħek li l-biċċa l-kbira ta' din il-mediċina tkun harġet mill-ġisem tiegħek qabel ma tipprowa toħroġ tqila. It-tneħħija tas-sustanza attiva tista' tieħu sa sentejn biex tiġri b'mod naturali. Il-ħin jista' jitnaqqas għal ftit ġimġħat billi jittieħdu ċerti mediċini li jħaffu t-tneħħija ta' teriflunomide mill-ġisem tiegħek.

Fi kwalunkwe każ, għandu jiġi kkonfermat permezz ta' test tad-demmm li s-sustanza attiva tkun tneħħiet b'mod suffiċjenti minn ġismek u jkollok bżonn konferma mit-tabib li qed jikkurak li l-livell fid-demmm ta' teriflunomide huwa baxx biżżejjed biex jippermettilek li toħroġ tqila.

Għal aktar informazzjoni fuq l-ittestjar tal-laboratorju, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tissuspetta li inti tqila waqt li tkun qed tieħu Teriflunomide Accord jew fis-sentejn ta' wara li tkun waqqaft il-kura, inti trid twaqqaf Teriflunomide Accord u tikkuntattja lit-tabib tiegħek **immedjatament** għal test tat-tqala. Jekk it-test jikkonferma li inti tqila, it-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi kura b'ċerti mediċini biex teriflunomide jitneħħa malajr u b'mod suffiċjenti mill-ġisem tiegħek, għax dan jista' jnaqqas ir-riskju lit-tarbija tiegħek.

Kontraċezzjoni

Trid tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul u wara l-kura b'Teriflunomide Accord. Teriflunomide jibqa' fid-demm tiegħek għal żmien twil wara li tieqaf tiehdu. Komplu uża kontraċezzjoni effettiva wara li twaqqaf il-kura.

- Aghmel dan sakemm il-livelli ta' teriflunomide fid-demm tiegħek jkunu baxxi biżżejjed - it-tabib tiegħek se jiċċekkja dan.
- Tkellem mat-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodu ta' kontraċezzjoni għalik u kwalunkwe bżonn ta' tibdil fil-kontraċezzjoni li jista' jkun hemm.

Tiħux Teriflunomide Accord meta tkun qed tredda', għax teriflunomide jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Teriflunomide Accord jista' jgħiegħlek thossok stordut u dan jista' jnaqqas il-hila tiegħek li tikkoncentra u tirreaġixxi. Jekk tkun affettwat, m'għandekx issuq jew tuża magni.

Teriflunomide Accord fih lactose

Teriflunomide Accord fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek ikun qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Teriflunomide Accord fih sodium

Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jgħifieri tista' tgħid prattikament "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiehu Teriflunomide Accord

Il-kura b'Teriflunomide Accord se tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' sklerozi multipla.

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda kuljum ta' 14-il mg.

Tfal u adolexxenti (10 snin t'età u 'l fuq)

Id-doża tiddependi mil-piż tal-ġisem:

- Tfal b'piż tal-ġisem aktar minn 40 kg: pillola waħda ta' kuljum ta' 14 -il mg.
- Tfal b'piż tal-ġisem inqas minn jew ugwali għal 40 kg: pillola waħda kuljum ta' 7 mg.

Tfal u adolexxenti li jilhqqu piż tal-ġisem stabbli l'fuq minn 40 kg se jiġi mgħarrfa mit-tabib tagħhom biex jaqilbu għal pillola waħda ta' kuljum ta' 14 -il mg.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

Teriflunomide Accord hu għall-użu orali. Teriflunomide Accord jittiehed kuljum bhala doża waħda fi kwalunkwe hin tal-ġurnata.

Għandek tibra' l-pillola sħiħa ma' ftit ilma.

Teriflunomide Accord jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu Teriflunomide Accord aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt iżżejjed Teriflunomide Accord, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. Inti jista' jkollok effetti sekondarji li jixbhu dawk deskritti fis-sezzjoni 4 hawn taht.

Jekk tinsa tiehu Teriflunomide Accord

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-hin li suppost.

Jekk tieqaf tiehu Teriflunomide Accord

Tiqafx tiehu Teriflunomide Accord jew tibdel id-doża tieghek minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina.

Effetti sekondarji serji

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu jew jistgħu jsiru serji, jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn, **ghid lit-tabib tieghek immedjament.**

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tinkludi sintomi ta' wġiġh fin-naħa tal-addome, dardir jew rimettar (il-frekwenza hija komuni f'pazjenti pedjatriċi u mhux komuni f'pazjenti adulti).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jinkludu sintomi ta' raxx, urtikarja, nefha tax-xufftejn, ilsien jew wiċċ jew diffikultà f'daqqa biex tieħu n-nifs.
- reazzjonijiet severi fil-ġilda li jistgħu jinkludu sintomi bhal raxx fil-ġilda, infafet, deni jew ulċeri fil-halq.
- infezzjonijiet severi jew sepsis (tip ta' infezzjoni li tista' tikkawża l-mewt) li tista' tinkludi sintomi ta' deni għoli, tregħid, tkexkix, tnaqqis fil-fluss tal-awrina jew konfużjoni.
- infjammazzjoni tal-pulmuni li tista' tinkludi sintomi ta' qtugħ ta' nifs jew sogħla persistenti.

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

- mard serju fil-fwied li jista' jinkludi sintomi ta' sfurija tal-ġilda tieghek jew tal-abjad ta' għajnejk, awrina iktar skura min-normal, dardir u rimettar mhux spjegabbli jew uġiġh addominali.

Effetti sekondarji oħra istgħu jseħħu b'dawn il-frekwenzi li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Uġiġh ta' ras
- Dijarea, thossok imdardar
- Żieda fl-ALT (żieda fil-livelli ta' ċerti enzimi tal-fwied fid-demmm) li jidhru fit-testijiet
- Xagħar jehfief.

Komuni ((jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Influenza, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat tal-awrina bronkite, sinožite, uġiġh fil-grizmejn u skonfort meta tibla', ċistite, gastroenterite virali, erpete orali, infezzjoni fis-sniien, laringite, infezzjoni fungali tas-sieq
- Valuri ta' laboratorju: tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), ġew osservati tibdil fir-riżultati tat-testijiet tal-fwied u taċ-ċelluli bojod fid-demmm (ara sezzjoni 2), kif ukoll židiet f'enzima tal-muskolu (creatine phosphokinase).
- Reazzjonijiet allergiċi ħfief
- Thossok ansjuż
- Tingiż u tneimn, thossok dgħajjef, titrix, tneimn jew uġiġh fin-naħa t'isfel tad-dahar jew tar-riġel (xjatika), sensazzjoni ta' titrix, ħruq, tneimn jew uġiġh fl-idejn u fis-swaba' (sindrome tal-carpal tunnel)

- Thoss qalbek tħabbat
- Żieda fil-pessjoni tad-demm
- Thossok imdardar (tirremetti), uġiġħ fis-snien, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome
- Raxx, akne
- Uġiġħ fit-tendini, fil-ġogi, fl-ġhadam, uġiġħ fil-muskoli (uġiġħ muskoluskeletriku),
- Ikollok bżonn tġħaddi l-awrina iktar mis-soltu
- Mestrwazzjoni bi hrug ta' demm eċċessiv
- Uġiġħ
- Nuqqas ta' enerġija jew thossok debboli (astenja).
- Tnaqqis fil-piż

Mhux komuni (jistġħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm (tromboċitopenija ħafifa)
- Żieda fis-sens tal-mess jew tas-sensittività, speċjalment fil-ġilda; uġiġħ qisu daqqiet ta' stallett jew qisu tektik kontinwu tul nerv wiehed jew aktar nervaturi, problemi fin-nervaturi tad-dirġħajn jew tar-riġlejn (newropatija periferali)
- Disturbi fid-dwiefer, reazzjonijiet severi fil-ġilda
- Uġiġħ wara xi avveniment trawmatiku
- Psorjasi
- Infjammazzjoni tal-ħalq/xufftejn
- Livelli mhux normali ta' xħmijiet (lipidi) fid-demm
- Infjammazzjoni tal-kolon (kolite).

Rari (jistġħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- Infjammazzjoni jew ħsara fil-fwied.

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli)

- Ipertensjoni respiratorja.

Tfal (10 snin t'e tħ u 'l fuq) u adolexxenti

L-effetti sekondarji mnizzla ħawn fuq japplikaw ukoll ġħat-tfal u l-adolexxenti. L-informazzjoni miżjuda li ġeġja hija importanti ġħat-tfal, l-adolexxenti u l-kuraturi tagħħom:

Komuni ((jistġħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Infjammazzjoni tal-frixa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tieġħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mħuwiex elenkat f'dan il-fuļjett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tġħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Teriflunomide Accord

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi ġħall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Dan il-prodott mediċinali m'ġħandux bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieġħek dwar kif ġħandek tarmi mediċini li m'ġħadekx tuża. Dawn il-mizuri jġħinu ġħall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord 7 mg pilloli miksija b'rita

- Is-sustanza attiva hi teriflunomide. Kull pillola miksija b'rita fiha 7 mg ta' teriflunomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), talc (E553b), macrogol (E1521), indigo carmine aluminum lake (E132), yellow iron oxide (E172).

Teriflunomide Accord 14 mg pilloli miksija b'rita

- Is-sustanza attiva hi teriflunomide. Kull pillola fiha 14 mg ta' teriflunomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), talc (E553b), macrogol (E1521), indigo carmine aluminum lake (E132).

Kif jidher Teriflunomide Accord u l-kontenut tal-pakkett

Teriflunomide Accord 7 mg pilloli miksija b'rita

Teriflunomide Accord pilloli miksija b'rita ta' 7 mg (pilloli) huma pilloli miksija b'rita ta' lewn griz ċar li jagħti fl-aħdar-blu għall-blu ċar li jagħti fl-aħdar, b'forma ta' eżagonu, imnaqqxa b'"T1" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Teriflunomide Accord jiġi b'kartuni li fihom:

- 14, 28, 84 u 98 pillola f'folji ta' aluminju-aluminju;
- 14x1, 28x1, 84x1 u 98x1 pillola f'folji b'doża waħda waħedha mtaqqbin tal-aluminju-aluminju.

Teriflunomide Accord 14 mg pilloli miksija b'rita

Teriflunomide Accord pilloli miksija b'rita ta' 14 mg (pilloli) huma pilloli miksija b'rita ta' lewn blu, b'forma ta' pentagon, imnaqqxa b'"T2" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

Teriflunomide Accord jiġi b'kartuni li fihom:

- 28 u 84 pillola f'folji ta' aluminju-aluminju;
- 28x1 u 84x1 pillola f'folji b'doża waħda waħedha mtaqqbin tal-aluminju-aluminju.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll De Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039, Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, il-Polonja

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht, in-Netherlands

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

Għal kull taqirif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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.

Tel: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Tηλ: +30 210 74 88 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.