

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teriflunomide Accord 7 mg filmomhulde tabletten
Teriflunomide Accord 14 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Teriflunomide Accord 7 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 7 mg teriflunomide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 79 mg lactosemonohydraat.

Teriflunomide Accord 14 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 14 mg teriflunomide.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 72 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Teriflunomide Accord 7 mg filmomhulde tabletten

Licht groenblauwachtig grijze tot bleek groenblauwachtige, hexagonale filmomhulde tabletten van ongeveer 7,3 x 6,9 mm met de opdruk "T1" aan de ene zijde en geen opdruk aan de andere zijde.

Teriflunomide Accord 14 mg filmomhulde tabletten

Blauwe, pentagonale filmomhulde tabletten van ongeveer 7,3 x 7,2 mm met de opdruk "T2" aan de ene zijde en geen opdruk aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Teriflunomide Accord is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). Zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de patiëntengroep waarvoor de werkzaamheid is vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van multiple sclerose.

Dosering

Volwassenen

Bij volwassenen is de aanbevolen dosis teriflunomide 14 mg eenmaal per dag.

Pediatrische populatie (10 jaar en ouder)

Bij pediatrische patiënten (10 jaar en ouder) is de aanbevolen dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht:

- Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg: 14 mg eenmaal daags.
- Pediatriche patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg: 7 mg eenmaal daags.

Pediatriche patiënten die een stabiel lichaamsgewicht van meer dan 40 kg bereiken, dienen over te stappen naar 14 mg eenmaal daags.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Teriflunomide. Accord bij patiënten van 65 jaar en ouder, omdat onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en werkzaamheid.

Nierfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis die geen dialyse ondergaan.

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die wel dialyse ondergaan, zijn niet geëvalueerd. Om die reden is teriflunomide gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis. Teriflunomide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatriche patiënten (jonger dan 10 jaar)

De veiligheid en werkzaamheid van teriflunomide bij kinderen jonger dan 10 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel met wat water te worden doorgeslikt.

De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

Zwangere vrouwen, of vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met teriflunomide, en daarna zo lang de plasmaconcentraties hoger zijn dan 0,02 mg/l (zie rubriek 4.6). Zwangerschap moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Patiënten met een ernstige vorm van immunodeficiëntie, zoals verworven immuundeficiëntiesyndroom (AIDS).

Patiënten met een significant verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie.

Patiënten met een ernstige actieve infectie totdat deze is verdwenen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan, omdat er onvoldoende klinische ervaring beschikbaar is in deze patiëntengroep.

Patiënten met ernstige hypoproteïnemie, bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle

Voorafgaand aan de behandeling

Alvorens met de behandeling met teriflunomide te beginnen, moet het volgende worden beoordeeld:

- Bloeddruk
- Alanineaminotransferase/serum glutamine pyruvate transaminase (ALAT/SGPT)
- Volledig bloedbeeld inclusief gedifferentieerde leukocyten- en trombocytentelling.

Tijdens de behandeling

Tijdens de behandeling met teriflunomide moet het volgende regelmatig worden gecontroleerd:

- Bloeddruk
 - Controleer regelmatig
- Alanineaminotransferase/serum glutamine pyruvate transaminase (ALAT/SGPT)
 - Leverenzymen moeten minstens om de vier weken beoordeeld worden gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en regelmatig daarna.
 - Overweeg extra controle wanneer teriflunomide aan patiënten met pre-existente leveraandoeningen gegeven wordt, samen met andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen of zoals aangewezen bij klinische klachten en symptomen zoals onverklaarde nausea, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia of geelzucht en/of donkere urine. Leverenzymen moeten om de twee weken beoordeeld worden tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, en daarna ten minste elke 8 weken gedurende minstens 2 jaar na de start van de behandeling.
 - Bij stijgingen van ALAT (SGPT) tussen 2 en 3 maal de bovenste limiet van de normale waarde, moet de controle wekelijks uitgevoerd worden.
- Volledig bloedbeeld moet worden uitgevoerd op basis van klinische klachten en symptomen (zoals infecties) tijdens de behandeling.

Versnelde eliminatieprocedure

Teriflunomide wordt langzaam uit het plasma geëlimineerd. Zonder een versnelde eliminatieprocedure duurt het gemiddeld 8 maanden voordat de plasmaconcentraties van teriflunomide lager worden dan 0,02 mg/l, hoewel dit als gevolg van individuele variatie in klaring van stoffen tot maximaal 2 jaar kan duren. Een versnelde eliminatieprocedure kan worden gebruikt op elk gewenst moment na stopzetting van het gebruik van teriflunomide (zie rubrieken 4.6 en 5.2 voor meer informatie over de procedure).

Hepatische effecten

Verhogingen van leverenzymen zijn waargenomen bij patiënten die teriflunomide toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Deze verhogingen deden zich voornamelijk voor in de eerste 6 maanden van de behandeling.

Gevallen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (*drug-induced liver injury*, DILI) werden waargenomen tijdens de behandeling met teriflunomide, soms levensbedreigend. De meeste gevallen van DILI traden op na een aantal weken of enkele maanden na de start van de behandeling met teriflunomide, maar DILI kan ook bij langdurig gebruik optreden.

Het risico op leverenzymverhogingen en DILI met teriflunomide kan hoger zijn bij patiënten met een pre-existente leveraandoening, gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen en/of het nuttigen van aanzienlijke hoeveelheden alcohol. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van leverletsel.

De behandeling met teriflunomide moet stopgezet worden en een versnelde eliminatieprocedure moet overwogen worden als leverletsel vermoed wordt. Indien toegenomen leverenzymen (meer dan 3 keer de normale bovenlimiet) bevestigd worden, moet de behandeling met teriflunomide gestopt worden.

In geval van stopzetting van de behandeling moeten levertests voortgezet worden tot normalisatie van de transaminasewaarden.

Hypoproteïnemie

Aangezien teriflunomide sterk proteïnegebonden is en de binding afhankelijk is van de concentraties van albumine, worden verhoogde ongebonden plasma-teriflunomideconcentraties verwacht bij patiënten met hypoproteïnemie, bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom. Teriflunomide dient niet te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen met ernstige hypoproteïnemie.

Bloeddruk

Verhoging van de bloeddruk kan optreden tijdens de behandeling met teriflunomide (zie rubriek 4.8). De bloeddruk moet worden gecontroleerd voor het begin van de behandeling met teriflunomide en vervolgens regelmatig tijdens de behandeling. Een verhoogde bloeddruk dient adequaat te worden behandeld voorafgaand aan en tijdens de behandeling met teriflunomide.

Infecties

De aanvang van de behandeling met teriflunomide moet worden uitgesteld bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat de infectie is verdwenen.

In placebogecontroleerde onderzoeken is geen toename van ernstige infecties waargenomen bij teriflunomide (zie rubriek 4.8).

Gevallen van herpesvirusinfecties, waaronder orale herpes en herpes zoster, zijn gemeld met teriflunomide (zie rubriek 4.8), waarbij sommige ernstig zijn, waaronder herpetische meningo-encefalitis en herpesverspreiding. Ze kunnen op elk moment tijdens de behandeling optreden. Als een patiënt eender welk ernstige infectie ontwikkelt, moet op basis van de immunomodulaire werking van teriflunomide worden overwogen de behandeling met teriflunomide te staken en moeten de voordelen en risico's opnieuw worden beoordeeld voordat de therapie opnieuw wordt begonnen. Vanwege de langdurige halfwaardetijd kan versnelde eliminatie met colestyramine of geactiveerde kool worden overwogen.

Patiënten die teriflunomide krijgen toegediend, moeten worden geïnstrueerd symptomen van infecties te melden aan een arts. Patiënten met actieve acute of chronische infecties mogen niet beginnen met de behandeling met teriflunomide totdat de infectie(s) zijn verdwenen.

De veiligheid van teriflunomide bij personen met een latente tuberculose-infectie is onbekend, aangezien tuberculosescreening niet systematisch werd uitgevoerd in klinisch onderzoek. Patiënten die positief getest werden bij een tuberculosescreening moeten voorafgaand aan de behandeling volgens de standaard medische praktijk worden behandeld.

Ademhalingsreacties

Interstitiële longziekte (ILD) en gevallen van pulmonale hypertensie zijn gemeld met teriflunomide in de postmarketingfase. Het risico is mogelijk verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van ILD.

ILD kan acuut en op elk tijdstip gedurende de behandeling optreden met een variabele klinische presentatie.

ILD kan fataal zijn. Nieuwe onset of verergering van pulmonaire symptomen, zoals aanhoudende hoest en dyspneu, kunnen een reden vormen voor stopzetting van de behandeling en voor nader onderzoek, indien nodig. Indien staken van het geneesmiddel nodig is, dient het opstarten van een versnelde eliminatieprocedure overwogen te worden.

Hematologische effecten

Een gemiddelde daling van de leukocytentelling (WBC) (<15% ten opzichte van baseline) werd waargenomen (zie rubriek 4.8). Als voorzorgsmaatregel moet een recent volledig bloedbeeld, inclusief gedifferentieerde leukocyten- en trombocytentelling, beschikbaar zijn voor het begin van de behandeling en moet het volledige bloedbeeld worden beoordeeld gedurende de therapie zoals geïndiceerd door klinische klachten en symptomen (zoals infecties).

Bij patiënten met pre-existente anemie, leukopenie en/of trombocytopenie, en bij patiënten met een verminderde beenmergfunctie of patiënten met een risico op beenmergonderdrukking, is het risico op hematologische aandoeningen verhoogd. Als dergelijke effecten optreden, dient de versnelde eliminatieprocedure (zie hierboven) om de plasmaconcentraties van teriflunomide te verlagen te worden overwogen.

In gevallen van ernstige hematologische reacties, waaronder pancytopenie, moet behandeling met teriflunomide en eventuele gelijktijdig toegediende myelosuppressieve behandeling worden stopgezet en moet een versnelde eliminatieprocedure voor teriflunomide worden overwogen.

Huidreacties

Gevalen van ernstige huidreacties, soms fataal met inbegrip van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) werden gemeld met teriflunomide.

Als huid- en/of spierreacties (ulceratieve stomatitis) worden waargenomen waardoor vermoedens ontstaan van ernstige, over het gehele lichaam verspreide huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom, of geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen), moet de behandeling met teriflunomide en eventuele andere mogelijk gerelateerde behandelingen worden stopgezet, en moet onmiddellijk een versnelde eliminatieprocedure worden begonnen. In dergelijke gevallen mogen de patiënten niet opnieuw worden blootgesteld aan teriflunomide (zie rubriek 4.3).

Het ontstaan van psoriasis (inclusief pustulaire psoriasis) en verergering van reeds bestaande psoriasis zijn gemeld tijdens het gebruik van teriflunomide. Beëindiging van de behandeling en toepassing van een versnelde eliminatieprocedure kunnen worden overwogen, rekening houdend met de ziekte en de medische voorgeschiedenis van de patiënt.

Perifere neuropathie

Er zijn gevallen van perifere neuropathie gemeld bij patiënten die teriflunomide toegediend kregen (zie rubriek 4.8). De meeste patiënten herstelden na stopzetting van teriflunomide. Er werden echter veel verschillende resultaten waargenomen na stopzetting; bij sommige patiënten herstelde de neuropathie volledig en bij anderen hielden de symptomen aan. Als een patiënt die teriflunomide krijgt toegediend een bevestigde perifere neuropathie ontwikkelt, dient stopzetting van de teriflunomide-therapie en uitvoering van de versnelde eliminatieprocedure te worden overwogen.

Vaccinatie

Twee klinische studies hebben aangetoond dat vaccinaties tegen geïnactiveerd neo-antigen (eerste vaccinatie), of “recall”-antigen (hernieuwde blootstelling), veilig en effectief waren gedurende behandeling met teriflunomide. Het gebruik van levende verzwakte vaccins kan een risico op infecties met zich meebrengen en zou daarom moeten vermeden worden.

Immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Aangezien teriflunomide een afgeleide is van leflunomide, wordt gelijktijdige toediening van teriflunomide en leflunomide niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening met antineoplastische of immunosuppressieve therapieën voor de behandeling van MS is niet geëvalueerd. Veiligheidsonderzoeken, waarin teriflunomide gelijktijdig werd toegediend met interferon- β of met glatirameer-acetaat gedurende maximaal één jaar, hebben geen specifieke veiligheidsoverwegingen aan het licht gebracht, maar een groter aantal bijwerkingen in vergelijking met teriflunomide-monotherapie werd waargenomen. De veiligheid op de lange termijn van deze combinaties bij de behandeling van multiple sclerose is niet vastgesteld.

Overstappen op of van teriflunomide

Op basis van de klinische gegevens met betrekking tot de gelijktijdige toediening van teriflunomide met interferon- β of met glatirameer-acetaat is geen wachttijd vereist voor het beginnen met teriflunomide na interferon- β of glatirameer-acetaat of voor het beginnen met interferon- β of glatirameer-acetaat na teriflunomide.

Vanwege de lange halfwaardetijd van natalizumab kunnen zich gelijktijdige blootstelling en daardoor gelijktijdige immuueffecten voordoen gedurende maximaal 2-3 maanden na stopzetting van natalizumab als direct wordt begonnen met de toediening van teriflunomide. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer patiënten overstappen van natalizumab op teriflunomide.

Op basis van de halfwaardetijd van fingolimod is een interval van 6 weken zonder therapie vereist voor klaring uit de circulatie en is een periode van 1 tot 2 maanden vereist om de lymfocytenconcentratie te laten terugkeren naar normale waarden na stopzetting van fingolimod. Wanneer tijdens dit interval met de toediening van teriflunomide wordt begonnen, zal dit leiden tot gelijktijdige blootstelling aan fingolimod. Dit kan leiden tot een additief effect op het immuunsysteem en daarom is voorzichtigheid geboden.

Bij MS-patiënten was de mediane $t_{1/2z}$ ongeveer 19 dagen na herhaalde doses van 14 mg. Als wordt besloten te stoppen met de behandeling met teriflunomide, tijdens het interval van 5 halfwaardetijden (ongeveer 3,5 maanden, maar kan bij sommige patiënten langer zijn), zal het beginnen met andere therapieën leiden tot gelijktijdige blootstelling aan teriflunomide. Dit kan leiden tot een additief effect op het immuunsysteem en daarom is voorzichtigheid geboden.

Interferentie bij de bepaling van geïoniseerde calciumgehalten

Er kunnen ten onrechte geringere waarden van geïoniseerde calciumgehalten worden gemeten bij patiënten die behandeld worden met leflunomide en/of teriflunomide (de actieve metaboliet van leflunomide), afhankelijk van het type analyseapparaat dat daarvoor wordt gebruikt (bv. bloedgasanalyseerder). Daarom moet de aannemelijkheid van het waargenomen verlaagde geïoniseerde calciumgehalte nader worden onderzocht bij patiënten die met leflunomide of teriflunomide worden behandeld. In geval van twijfelachtige metingen wordt aangeraden de totale albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentratie te bepalen.

Pediatrische populatie

Pancreatitis

In het pediatrisch klinisch onderzoek zijn gevallen van pancreatitis gemeld, sommige acuut, bij patiënten die teriflunomide kregen (zie rubriek 4.8). Tot de klinische symptomen behoorden buikpijn, misselijkheid en/of braken. Amylase en lipase in het serum waren bij deze patiënten verhoogd. De tijd tot optreden varieerde van een paar maanden tot drie jaar. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de kenmerkende symptomen van pancreatitis. Als er pancreatitis wordt vermoed, dienen pancreatische enzymen en gerelateerde laboratoriumparameters te worden bepaald. Als pancreatitis wordt bevestigd, dient teriflunomide te worden stopgezet en dient er een versnelde eliminatieprocedure te worden gestart (zie rubriek 5.2).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Lactose

Teriflunomide Accord-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties van andere stoffen met teriflunomide

De voornaamste biotransformatieweg voor teriflunomide is hydrolyse, waarbij oxidatie een ondergeschikte rol speelt.

Krachtige inductoren van cytochroom P450 (CYP) en transporteiwitten

Gelijktijdige toediening van herhaalde doses (600 mg eenmaal per dag gedurende 22 dagen) rifampicine (een inductor van CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), en een inductor van de effluxtransporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne (BCRP) met teriflunomide (70 mg enkele dosis) resulteerde in een daling van ongeveer 40% van de blootstelling aan teriflunomide. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van rifampicine en andere bekende krachtige inductoren van CYP en transporteiwitten zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid tijdens de behandeling met teriflunomide.

Colestyramine of geactiveerde kool

Aanbevolen wordt patiënten die teriflunomide toegediend krijgen, niet te behandelen met colestyramine of geactiveerde kool omdat dit leidt tot een snelle en significante daling van de plasmaconcentratie, tenzij een versnelde eliminatie is gewenst. Het mechanisme wordt toegeschreven aan onderbreking van de enterohepatische cyclus en/of gastro-intestinale dialyse van teriflunomide.

Farmacokinetische interacties van teriflunomide met andere stoffen

Effect van teriflunomide op CYP2C8-substraat: repaglinide

Er was een stijging van de gemiddelde repaglinide $C_{\max}$ en AUC (respectievelijk 1,7- en 2,4-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide, wat suggereert dat teriflunomide een remmer van CYP2C8 *in vivo* is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8, zoals repaglinide, paclitaxel, pioglitazon of rosiglitazon, tijdens de behandeling met teriflunomide.

Effect van teriflunomide op orale anticonceptiva: 0,03 mg ethinylestradiol en 0,15 mg levonorgestrel

Er was een stijging van de gemiddelde ethinylestradiol $C_{\max}$ en AUC₀₋₂₄ (respectievelijk 1,58- en 1,54-voudig) en levonorgestrel $C_{\max}$ en AUC₀₋₂₄ (respectievelijk 1,33- en 1,41-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide. Hoewel deze interactie van teriflunomide naar verwachting geen nadelige invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptiva heeft, moet hier aandacht aan worden besteed bij de selectie of de aanpassing van de orale anticonceptie die wordt gebruikt in combinatie met teriflunomide.

Effect van teriflunomide op CYP1A2-substraat: cafeïne

Herhaalde doses teriflunomide verlaagden de gemiddelde $C_{\max}$ en AUC van cafeïne (CYP1A2-substraat) met respectievelijk 18% en 55%, wat suggereert dat teriflunomide een zwakke inductor van

CYP1A2 *in vivo* is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals duloxetine, alosetron, theofylline en tizanidine) tijdens de behandeling met teriflunomide, omdat het kan leiden tot een afname van de werkzaamheid van geneesmiddelen.

Effect van teriflunomide op warfarine

Herhaalde doses van teriflunomide hadden geen effect op de farmacokinetiek van S-warfarine, wat erop duidt dat teriflunomide geen remmer of inductor van CYP2C9 is. Een daling van 25% in de piekwaarde van de internationale genormaliseerde ratio (INR) werd echter waargenomen wanneer teriflunomide gelijktijdig werd toegediend met warfarine in vergelijking met alleen warfarine. Daarom wordt een nauwgezette follow-up en controle van INR aanbevolen wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met teriflunomide.

Effect van teriflunomide op substraten van organisch anion transporteiwit 3 (OAT3)

Er was een stijging van de gemiddelde cefaclor $C_{\max}$ en AUC (respectievelijk 1,43- en 1,54-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide, wat suggereert dat teriflunomide een remmer van OAT3 *in vivo* is. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer teriflunomide gelijktijdig wordt toegediend met substraten van OAT3, zoals cefaclor, penicilline G, ciprofloxacin, indomethacine, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexaat en zidovudine.

Effect van teriflunomide op BCRP en/of substraten van organisch anion-transporterende polypeptide B1 en B3 (OATP1B1/B3)

Er was een stijging van de gemiddelde rosuvastatine $C_{\max}$ en AUC (respectievelijk 2,65- en 2,51-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide. Deze stijging van blootstelling aan plasma-rosuvastatine was schijnbaar echter niet van invloed op de activiteit van het HMG-CoA-reductase. Voor rosuvastatine wordt een dosisverlaging van 50% aanbevolen voor gelijktijdige toediening met teriflunomide. Voor andere substraten van BCRP (zoals methotrexaat, topotecan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) en de OATP-familie, vooral remmers van HMG-Co-reductase (zoals simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexaat, nateglinide, repaglinide, rifampicine), is eveneens voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van teriflunomide. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overmatige blootstelling aan de geneesmiddelen en een verlaging van de dosis van deze geneesmiddelen moet worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij mannen

Het risico van door de vader overgebrachte embryo-foetale toxiciteit door de teriflunomidebehandeling wordt laag geacht (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van teriflunomide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Teriflunomide kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken bij toediening tijdens de zwangerschap. Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en na de behandeling zo lang de teriflunomide-plasmaconcentratie hoger is dan 0,02 mg/l. Gedurende deze periode moeten vrouwen eventuele plannen voor het stopzetten of wijzigen van de anticonceptiva bespreken met de behandelende arts. Meisjes en/of ouders/zorgverleners van meisjes moeten worden geïnformeerd over de noodzaak om contact op te nemen met de behandelend arts zodra het meisje onder behandeling met teriflunomide menstrueert. Er moet advies worden gegeven aan de nieuwe patiënten die kinderen kunnen krijgen over anticonceptie en het mogelijke risico voor de foetus. Verwijzing naar een gynaecoloog moet overwogen worden.

De patiënt moet worden geadviseerd dat als de menstruatie is uitgesteld of als er een andere reden is om zwangerschap te vermoeden, teriflunomide moet worden stopgezet en onmiddellijk contact moet worden opgenomen met de arts voor een zwangerschapstest. Indien deze zwangerschapstest positief is, moeten de arts en de patiënt het risico voor de zwangerschap bespreken. Het is mogelijk dat het versneld verlagen van het teriflunomidegehalte in het bloed, door de hieronder beschreven versnelde eliminatieprocedure in te stellen bij de eerste uitgestelde menstruatie, het risico voor de foetus kan verlagen.

Voor vrouwen die een teriflunomidebehandeling ondergaan en die zwanger willen worden, moet de toediening van het geneesmiddel worden stopgezet en wordt een versnelde eliminatieprocedure aanbevolen om de concentratie sneller lager dan 0,02 mg/l te krijgen (zie hieronder):

Als geen versnelde eliminatieprocedure wordt gebruikt, blijven de teriflunomide-plasmaconcentraties naar verwachting gedurende gemiddeld 8 maanden hoger dan 0,02 mg/l. Bij sommige patiënten kan het echter tot maximaal 2 jaar duren voordat de plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l is. Daarom moeten de teriflunomide-plasmaconcentraties worden gemeten voordat een vrouw begint met proberen zwanger te worden. Zodra is vastgesteld dat de teriflunomide-plasmaconcentratie lager is dan 0,02 mg/l, moet de plasmaconcentratie opnieuw worden vastgesteld na een interval van ten minste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager zijn dan 0,02 mg/l, wordt er geen risico voor de foetus verwacht.

Neem voor meer informatie over de testprocedure contact op met de vergunninghouder of zijn lokale vertegenwoordiger (zie rubriek 7).

Versnelde eliminatieprocedure

Na stopzetting van de behandeling met teriflunomide:

- kan colestyramine 8 g driemaal per dag worden toegediend gedurende een periode van 11 dagen, of colestyramine 4 g driemaal per dag, indien colestyramine 8 g driemaal per dag niet goed wordt verdragen;
- kan als alternatief 50 g geactiveerde kool in poedervorm worden toegediend elke 12 uur gedurende 11 dagen.

Daarnaast is echter, na een van de twee versnelde eliminatieprocedures, verificatie vereist door 2 afzonderlijke testen met een interval van ten minste 14 dagen en dient een wachttijd van anderhalve maand aangehouden te worden tussen de eerste plasmaconcentratie die lager is dan 0,02 mg/l en de bevruchting.

Zowel colestyramine als geactiveerde kool in poedervorm kunnen van invloed zijn op de absorptie van oestrogenen en progestagenen waardoor betrouwbare anticonceptie met orale anticonceptiva mogelijk niet is gegarandeerd tijdens de versnelde eliminatieprocedure met colestyramine of geactiveerde kool in poedervorm. Het gebruik van alternatieve anticonceptiemethoden wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Uit dieronderzoek is gebleken dat teriflunomide in de melk wordt uitgescheiden. Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3)?.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek hebben geen effect op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Hoewel er onvoldoende gegevens bij de mens zijn, wordt er geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Teriflunomide Accord heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

In het geval van bijwerkingen zoals duizeligheid, wat is gemeld voor leflunomide, waarvan teriflunomide is afgeleid, kan het concentratie- en reactievermogen van de patiënt zijn verminderd. In deze gevallen dienen patiënten af te zien van rijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij de patiënten behandeld met teriflunomide (7 mg en 14 mg) waren: hoofdpijn (17,8%, 15,7%), diarree (13,1%, 13,6%), verhoogde ALAT (13%, 15%), nausea (8%, 10,7%) en verminderde haardichtheid (9,8%, 13,5%). Over het algemeen waren hoofdpijn, diarree, nausea en verminderde haardichtheid licht tot matig-ernstig en van voorbijgaande aard en leidden deze soms tot het stopzetten van de behandeling.

Teriflunomide is de belangrijkste metaboliet van leflunomide. Het veiligheidsprofiel van leflunomide in patiënten die lijden aan reumatoïde artritis of psoriatische artritis kan blijvend zijn wanneer teriflunomide in MS patiënten wordt voorgeschreven.

Tabel met bijwerkingen

In totaal werden 2.267 patiënten blootgesteld aan teriflunomide (1.155 aan teriflunomide 7 mg en 1.112 aan teriflunomide 14 mg) eenmaal per dag gedurende een mediane duur van ongeveer 672 dagen in vier placebogecontroleerde onderzoeken (respectievelijk 1.045 en 1.002 patiënten voor teriflunomide 7 mg en 14 mg) en één onderzoek met vergelijkende actieve geneesmiddelen (110 patiënten in elke behandelingsgroep met teriflunomide) bij volwassen patiënten met recidiverende vormen van MS (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RMS). Hieronder vermeld: bijwerkingen gemeld voor teriflunomide in placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten, gemeld bij 7 mg of 14 mg teriflunomide in klinische onderzoeken bij volwassen patiënten. De frequentie was als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen zijn binnen elke frequentiegroep gerangschikt in aflopende volgorde van ernst.

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen (zie rubriek 4.4)		Griep, Bovenste luchtweginfectie, Urineweginfectie, Bronchitis, Sinusitis, Faryngitis, Cystitis, Virale gastro-enteritis, Herpesvirusinfecties ^b , Tandinfectie, Laryngitis, Tinea pedis	Ernstige infecties met inbegrip van sepsis ^a			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie ^b , Anemie	Lichte trombocytopenie (bloedplaatjes < 100 G/l)			

Systeem/orgaanklassen	Zeervaa	Vaak	Soms	Zelden	Zeerezelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen		Lichte allergische reacties	Overgevoelighedsreacties (onmiddellijk of vertraagd) met inbegrip van anafylaxie en angio-oedeem			
Psychische stoornissen		Angst				
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie Ischias, Carpale tunnelsyndroom,	Hyperesthesie, Neuralgie, Perifere neuropathie			
Hartaandoeningen		Palpitaties				
Bloedvataandoeningen		Hypertensie				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Interstitiële longziekte			Pulmonale hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, nausea	Pancreatitis ^{b,c} , Buikpijn (bovenste gedeelte) Braken, Tandpijn	Stomatitis, Colitis			
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde alanine aminotransferase (ALAT)	Verhoogde gamma-glutamyltransferase (GGT) ^b , Verhoogde aspartaataminotransferase ^b		Acute hepatitis		Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Dyslipidemie			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Verminderde haardichtheid	Rash, Acne	Nagelafwijkingen, Psoriasis (inclusief pustulaire psoriasis) ^{a,b} , Ernstige huidreacties ^a			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Skeletspierstelselpijn, Myalgie, Artralgie				
Nier- en urinewegaandoeningen		Pollakisurie				

Systeem/orgaanklassen	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Menorragie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn, Asthenie ^a				
Onderzoeken		Gewichtsafname , Neutrofielentelling verlaagd, Leukocytentelling verlaagd, Verhoogd bloedcreatinefosfokinase				
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Posttraumatische pijn			

a: zie rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”

b: zie rubriek 4.4

c: frequentie is “vaak” bij kinderen op basis van een gecontroleerd klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten; frequentie is “soms” bij volwassenen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Alopecia

Alopecia werd gemeld als het dunner worden van het haar, verminderde haardichtheid, haaruitval, al dan niet geassocieerd met verandering van de haarstructuur bij 13,9 % van de patiënten behandeld met 14 mg teriflunomide, versus 5,1 % bij patiënten behandeld met placebo. De meeste gevallen werden beschreven als diffuus of algemeen verspreid over het hoofd (geen volledige haaruitval gemeld) en traden het vaakst op tijdens de eerste 6 maanden, waarbij de klachten bij 121 van de 139 (87,1 %) patiënten spontaan verdwenen tijdens de behandeling met teriflunomide 14 mg. Stopzetting vanwege verminderde haardichtheid was 1,3 % in de groep met teriflunomide 14 mg, versus 0,1 % in de placebogroep.

Hepatische effecten

Tijdens placebogecontroleerde onderzoeken onder volwassen patiënten is het volgende aangetoond:

ALAT-stijging (op basis van laboratoriumgegevens) volgens baseline-status - Veiligheidspopulatie in placebogecontroleerde onderzoeken		
	placebo (N=997)	Teriflunomide 14 mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALAT >3 ULN en TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Licht verhoogde transaminase, ALAT lager dan of gelijk aan 3 x ULN, werd vaker waargenomen in de groepen behandeld met teriflunomide dan in de placebogroep. De frequentie van verhoogde waarden boven 3 x ULN en hoger was gelijk verdeeld over de behandelingsgroepen. Deze verhoogde transaminasewaarden traden het vaakst op in de eerste 6 maanden van de behandeling en verdwenen spontaan na beëindiging van de behandeling. De hersteltijd varieerde tussen maanden en jaren.

Effecten op de bloeddruk

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten is het volgende vastgesteld:

- systolische bloeddruk was >140 mmHg bij 19,9 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 15,5 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend;
- systolische bloeddruk was >160 mmHg bij 3,8 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 2,0 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend;
- diastolische bloeddruk was >90 mmHg bij 21,4 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 13,6 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend.

Infecties

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten is geen toename van ernstige infecties waargenomen bij teriflunomide 14 mg (2,7%) in vergelijking met de placebo (2,2%). Er traden ernstige opportunistische infecties op in 0,2% van elke groep.

Ernstige infecties met inbegrip van, soms fatale, sepsis, werden gerapporteerd na het op de markt brengen.

Hematologische effecten

Een gemiddelde daling van de leukocytentelling (WBC) (<15% ten opzichte van baseline, voornamelijk daling van neutrofielen en lymfocyten) werd waargenomen in placebogecontroleerde onderzoeken met teriflunomide bij volwassen patiënten, hoewel bij sommige patiënten een grotere daling werd waargenomen. De daling in de gemiddelde telling ten opzichte van baseline trad op gedurende de eerste 6 weken en stabiliseerde vervolgens na verloop van tijd tijdens de behandeling, maar in mindere mate (daling van minder dan 15% ten opzichte van baseline). Het effect op de erythrocytentelling (RBC) (<2%) en trombocytentelling (<10%) was minder uitgesproken.

Perifere neuropathie

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten, inclusief zowel polyneuropathie als mononeuropathie (vb. carpaletunnelsyndroom), werd perifere neuropathie vaker gerapporteerd bij patiënten die teriflunomide kregen dan bij patiënten die placebo kregen. In de pivotale placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van perifere neuropathie, bevestigd aan de hand van zenuwgeleidingsonderzoek, 1,9 % (17 patiënten op 898) bij patiënten op 14 mg teriflunomide, vergeleken met 0,4 % (4 patiënten op 898) bij patiënten op placebo. De behandeling werd stopgezet bij 5 patiënten met perifere neuropathie op 14 mg teriflunomide. Herstel na stopzetting van de behandeling werd gerapporteerd bij 4 van deze patiënten.

Benigne, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en poliepen)

Hoewel er geen verhoogd risico op maligniteit bij teriflunomide lijkt te zijn in de klinische onderzoeken, is het risico op maligniteit, vooral lymfoproliferatieve aandoeningen, verhoogd bij een aantal andere geneesmiddelen die net als teriflunomide het immuunsysteem beïnvloeden (klasse-effect).

Ernstige huidreacties

Na het op de markt brengen, werden gevallen van ernstige huidreacties gemeld met teriflunomide (zie rubriek 4.4).

Asthenie

In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten waren de frequenties voor asthenie respectievelijk 2,0%, 1,6% en 2,2% in de groepen die placebo, teriflunomide 7 mg en teriflunomide 14 mg kregen toegediend.

Psoriasis

In placebogecontroleerde onderzoeken waren de frequenties voor psoriasis respectievelijk 0,3%, 0,3% en 0,4% in de groepen met placebo, teriflunomide 7 mg en teriflunomide 14 mg.

Maagdarmstoornissen

Na het op de markt brengen, werden bij volwassenen gevallen van pancreatitis gemeld, inclusief gevallen van necrotiserende pancreatitis en pancreatische pseudocyste. Er kunnen op elk moment tijdens de behandeling met teriflunomide pancreatische voorvallen optreden, die kunnen leiden tot ziekenhuisopname en/of een corrigerende behandeling.

Pediatrische populatie

Het waargenomen veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten (10 tot en met 17 jaar) die dagelijks teriflunomide kregen, was over het algemeen vergelijkbaar met het bij volwassen patiënten waargenomen profiel. In de dubbelblinde fase van het pediatrische onderzoek (166 patiënten; 109 in de teriflunomidegroep en 57 in de placebogroep) werden echter gevallen van pancreatitis gemeld bij 1,8% (2/109) van de met teriflunomide behandelde patiënten, vergeleken met nul in de placebogroep. Eén van deze gevallen leidde tot ziekenhuisopname en een corrigerende behandeling. Bij pediatrische patiënten behandeld met teriflunomide in de open-labelfase van het onderzoek werden er 2 bijkomende gevallen van pancreatitis (het ene gemeld als ernstig voorval, het andere als een niet-ernstig voorval van lichte intensiteit) en een geval van ernstige acute pancreatitis (met pseudo-papilloom) gemeld. Bij 2 van deze 3 patiënten leidde pancreatitis tot ziekenhuisopname. Tot de klinische symptomen behoorden buikpijn, nausea en/of braken en amylase en lipase in het serum waren bij deze patiënten verhoogd. Alle patiënten herstelden na stopzetting van de behandeling en een versnelde eliminatieprocedure (zie rubriek 4.4) en een corrigerende behandeling.

De volgende bijwerkingen werden vaker gemeld in de pediatrische populatie dan in de volwassen populatie:

- Alopecia werd gemeld bij 22,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 12,3% van de patiënten behandeld met placebo.
- Infecties werden gemeld bij 66,1% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 45,6% van de patiënten behandeld met placebo. Daarbij werden nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen vaker gemeld bij teriflunomide.
- CPK-toename werd gemeld bij 5,5% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 0% van de patiënten behandeld met placebo. De meerderheid van de gevallen werd in verband gebracht met gedocumenteerde lichaamsbeweging.
- Paresthesie werd gemeld bij 11,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 1,8% van de patiënten behandeld met placebo.
- Buikpijn werd gemeld bij 11,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 1,8% van de patiënten behandeld met placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring met betrekking tot overdosering of intoxicatie met teriflunomide bij de mens. Teriflunomide 70 mg per dag werd toegediend gedurende maximaal 14 dagen bij gezonde personen. De bijwerkingen waren in overeenstemming met het veiligheidsprofiel voor teriflunomide bij MS-patiënten.

Behandeling

In het geval van een relevante overdosis of toxiciteit wordt colestyramine of geactiveerde kool aanbevolen om eliminatie te versnellen. De aanbevolen eliminatieprocedure is colestyramine 8 g driemaal per dag gedurende 11 dagen. Indien dit niet goed wordt verdragen, kan colestyramine 4 g driemaal per dag gedurende 11 dagen worden toegediend. Als alternatief, wanneer colestyramine niet beschikbaar is, kan ook geactiveerde kool 50 g tweemaal per dag gedurende 11 dagen worden gebruikt. Bovendien geldt, indien de verdraagbaarheid een probleem vormt, dat de toediening van colestyramine of geactiveerde kool niet op opeenvolgende dagen hoeft plaats te vinden (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva. Selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA31.

Werkingsmechanisme

Teriflunomide is een immunomodulerende agens met ontstekingsremmende eigenschappen die werkt als selectieve en omkeerbare remmer van het mitochondriale enzym dihydro-orotaatdehydrogenase (DHODH), functioneel verbonden met de ademhalingsketen. Als gevolg van de remming vermindert teriflunomide over het algemeen de proliferatie van snel delende cellen die van de novo-synthese van pyrimidine afhankelijk zijn om te kunnen groeien. Het exacte mechanisme waarmee teriflunomide zijn therapeutisch effect bij MS uitoefent, wordt nog niet volledig begrepen, maar kan te maken hebben met een daling in het aantal T-lymfocyten.

Farmacodynamische effecten

Immuunsysteem

Invloed op het aantal immuuncellen in het bloed: in de placebogecontroleerde onderzoeken leidde teriflunomide 14 mg eenmaal per dag tot een lichte gemiddelde afname van de lymfocytentelling, van minder dan $0,3 \times 10^9/l$, die plaatsvond gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling en waarvoor de waarden behouden bleven tot het einde van de behandeling.

Mogelijkheid tot verlenging van het QT-interval

In een placebogecontroleerd, diepgaand QT-onderzoek met gezonde proefpersonen werd voor teriflunomide bij gemiddelde plateauconcentraties geen mogelijkheid voor verlenging van het QTcF-interval vertoond in vergelijking met placebo: het grootste 'time-matched' gemiddelde verschil tussen teriflunomide en de placebo was 3,45 ms waarbij de bovengrens van 90% BI 6,45 ms was.

Effect op niertubulusfuncties

In de placebogecontroleerde onderzoeken werden gemiddelde dalingen van serumurinezuur binnen een bereik van 20 tot 30% waargenomen bij patiënten behandeld met teriflunomide in vergelijking met placebo. De gemiddelde daling van serumfosfor was rond de 10% in de teriflunomidegroep in vergelijking met placebo. Deze effecten worden beschouwd als gerelateerd aan de toename van uitscheiding van de niertubulus en niet gerelateerd aan veranderingen in glomerulaire functies.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van teriflunomide is gedemonstreerd in twee placebogecontroleerde onderzoeken, TEMSO en TOWER, waarin doses teriflunomide 7 mg en 14 mg eenmaal per dag werden geëvalueerd bij volwassen patiënten met RMS.

In TEMSO werden in totaal 1.088 patiënten met RMS gerandomiseerd naar 7 mg (n=366) of 14 mg (n=359) teriflunomide of placebo (n= 363), toegediend gedurende 108 weken. Alle patiënten hadden een definitieve diagnose MS (gebaseerd op McDonald-criteria (2001)), vertoonden een recidiverend klinisch verloop, met of zonder voortgang, en ondervonden ten minste 1 recidief gedurende het jaar voorafgaand aan het onderzoek of ten minste 2 recidieven gedurende de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek. Bij aanvang hadden patiënten een score van $\leq 5,5$ op de EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 37,9 jaar. Het merendeel van de patiënten had ‘relapsing remitting’ multiple sclerosis (91,5%), een subgroep had secundair progressieve (4,7%) of progressieve ‘relapsing’ multiple sclerose (3,9%). Het gemiddelde aantal recidieven in het jaar voorafgaande aan inclusie in het onderzoek was 1,4, waarbij 36,2% van de patiënten gadolinium-aankleurende laesies had op baseline. De mediane EDSS-score op baseline was 2,5; voor 249 patiënten (22,9%), was de EDSS-score $> 3,5$ op baseline. De gemiddelde duur van de ziekte, sinds de eerste symptomen, was 8,7 jaar. Een meerderheid van de patiënten (73%) had in de 2 jaar voor deelname aan het onderzoek geen ‘disease modifying drugs’ ontvangen. De onderzoeksresultaten worden weergegeven in tabel 1.

Langetermijnopvolgingsresultaten van het TEMSO langetermijnverlengingsonderzoek naar veiligheid (algehele gemiddelde behandelingsduur ongeveer 5 jaar, maximale behandelingsduur ongeveer 8,5 jaar) hebben geen nieuwe of onverwachte bevindingen betreffende de veiligheid aangetoond.

In TOWER werden in totaal 1.169 patiënten met RMS gerandomiseerd naar 7 mg (n=408) of 14 mg (n=372) teriflunomide of een placebo (n= 389), toegediend gedurende een variabele behandelingsduur die 48 weken na de laatste gerandomiseerde patiënt werd beëindigd. Alle patiënten hadden een definitieve diagnose MS (gebaseerd op McDonald-criteria (2005)), vertoonden een recidiverend klinisch verloop, met of zonder voortgang, en ondervonden ten minste 1 recidief gedurende het jaar voorafgaand aan het onderzoek of ten minste 2 recidieven gedurende de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek. Bij aanvang hadden patiënten een score van $\leq 5,5$ op de EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).

De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 37,9 jaar. Het merendeel van de patiënten had ‘relapsing remitting’ multiple sclerosis (97,5%), een subgroep had secundair progressieve (0,8%) of progressieve ‘relapsing’ multiple sclerose (1,7%). Het gemiddelde aantal recidieven in het jaar voorafgaande aan inclusie in het onderzoek was 1,4. Gadolinium-aankleurende laesies op baseline: geen gegevens. De mediane EDSS-score op baseline was 2,5; voor 298 patiënten (25,5%), was de EDSS-score $> 3,5$ op baseline. De gemiddelde duur van de ziekte, sinds de eerste symptomen, was 8,0 jaar. Een meerderheid van de patiënten (67,2%) had in de 2 jaar voor deelname aan het onderzoek geen ‘disease modifying drugs’ ontvangen. De onderzoeksresultaten worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 - Belangrijkste resultaten (voor de goedgekeurde dosering, ITT-populatie)

	TEMSO-onderzoek		TOWER-onderzoek	
	Teriflunomide 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomide 14 mg 370	Placebo 388
N				
Klinische eindpunten				
Jaarlijkse recidivepercentage	0,37	0,54	0,32	0,50
Risicoverschil (95% BI)	-0,17 (-0,26, -0,08)**		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Recidiefvrij week 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Hazard ratio (95% BI)	0,72, (0,58, 0,89)*		0,63, (0,50, 0,79)****	
3 maanden Aanhoudende invaliditeitsprogressie	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
week 108				
Hazard ratio (95% BI)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	

	TEMSO-onderzoek		TOWER-onderzoek	
	Teriflunomide	Placebo	Teriflunomide	Placebo
	14 mg		14 mg	
N	358	363	370	388
6 maanden <i>Aanhoudende invaliditeitsprogressie</i>	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
week 108				
Hazard ratio (95% BI)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI-eindpunten				
Verandering in BOD _{week 108} ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Verandering t.o.v. placebo</i>	67%***			
Gemiddeld aantal Gd-aankleurende laesies in week 108	0,38	1,18		
<i>Verandering t.o.v. placebo (95% BI)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)***		Niet gemeten	
Aantal unieke actieve laesies/scan	0,75	2,46		
<i>Verandering t.o.v. placebo (95% BI)</i>	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 vergeleken met placebo

(1) BOD: burden of disease (ziektelast): totaal laesie-volume (T2- en T1-hypointense laesies) in ml

Werkzaamheid bij patiënten met hoge ziekteactiviteit:

In een subgroep van patiënten (n=127) in TEMSO met een hoge ziekteactiviteit werd een continu behandelingseffect gezien op recidieven en de tijd tot 3 maanden ‘*aanhoudende invaliditeitsprogressie*’. Vanwege de onderzoeksopzet werd een hoge ziekteactiviteit gedefinieerd als 2 of meer recidieven per jaar en één of meer Gd-aankleurende laesies zichtbaar op een hersen-MRI. Een soortgelijke subgroepanalyse is niet uitgevoerd voor TOWER aangezien er bij dit onderzoek geen MRI-gegevens verzameld zijn.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten die niet reageerden op een volledige en adequate behandeling (normaal gesproken van ten minste één jaar) met bèta-interferon, met ten minste 1 recidief in het voorgaande jaar gedurende de therapie en ten minste 9 T2-hyperintense laesies in een craniale MRI, of ten minste 1 Gd-aankleurende laesie, of patiënten met een onveranderde of verhoogde *relapse-rate* in het voorgaande jaar ten opzichte van de voorgaande 2 jaren.

TOPIC was een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin eenmaaldaagse doses van 7 mg of 14 mg teriflunomide gedurende maximaal 108 weken in patiënten met een eerste klinisch demyeliniserend event (gemiddelde leeftijd 31,1 jaar) werden geëvalueerd. Het primaire eindpunt was de tijd tot een tweede klinische episode (opstoot). Een totaal van 618 patiënten werd gerandomiseerd naar 7 mg (n=205) of 14 mg (n=216) teriflunomide of placebo (n=197). Het risico op een tweede klinische opstoot binnen de 2 jaar, was 35,9% in de placebogroep en 24,0% in de teriflunomide 14 mg behandelingsgroep (hazard ratio: 0,57, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,38 tot 0,87, p=0,0087). De resultaten van de TOPIC-studie bevestigden de doeltreffendheid van teriflunomide in RRMS (inclusief vroege RRMS met een eerste klinische demyeliniserende episode en MRI-laesies verspreid in tijd en plaats).

De werkzaamheid van teriflunomide werd vergeleken met die van subcutane interferon-bèta-1a (bij een aanbevolen dosis van 44 µg driemaal per week) bij 324 gerandomiseerde patiënten in een onderzoek (TENERE) met een minimale behandelingsduur van 48 weken (maximaal 114 weken). Het risico op mislukken (bevestigd recidief of permanente stopzetting van de behandeling, afhankelijk van wat zich het eerste voordeed) was het primaire eindpunt. Het aantal patiënten dat definitief de behandeling staakte was bij de teriflunomide 14 mg groep 22 van de 111 (19,8%), met als reden bijwerkingen (10,8%), gebrek aan werkzaamheid (3,6%), andere reden (4,5%) of niet meer te traceren

(0,9%). Het aantal patiënten dat definitief de behandeling staakte was bij de subcutane interferon beta-1a groep 30 van de 104 (28,8%), met als reden bijwerkingen (21,2%), gebrek aan werkzaamheid (1,9%), andere reden (4,8%) of slechte naleving van het protocol (1%). Teriflunomide 14 mg/dag was niet statistisch superieur aan interferon- β -1a op het primaire eindpunt: het geschatte percentage patiënten met een mislukte behandeling na 96 weken op basis van de Kaplan-Meier-methode was 41,1% versus 44,4% (teriflunomide 14 mg versus interferon- β -1a, $p=0,5953$).

Pediatrische populatie

Kinderen en jongeren (10 tot en met 17 jaar)

Onderzoek EFC11759/TERIKIDS was een internationaal dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij pediatrie patiënten van 10 tot en met 17 jaar met relapsing remitting MS waarin een eenmaal daagse dosis teriflunomide (aangepast om een blootstellingsequivalent van de dosis van 14 mg voor volwassenen te bereiken) werd beoordeeld gedurende 96 weken, gevolgd door een open-labeluitbreiding. Alle patiënten hadden ten minste 1 recidief gedurende 1 jaar of 2 recidieven gedurende 2 jaar ervaren voorafgaand aan het onderzoek. Neurologische onderzoeken werden uitgevoerd bij screening en om de 24 weken tot de beëindiging van de studie, en bij ongeplande consultaties bij vermoeden van een recidief. Om een actieve behandeling te garanderen werden patiënten met een klinisch recidief of hoge MRI-activiteit overgeschakeld naar de open-label uitbreiding voor het eind van de periode van 96 weken. Het primaire eindpunt was tijd tot het eerste klinische recidief na randomisatie. Vooraf werd ook een gevoeligheidsanalyse gedefinieerd op basis van het eerste optreden van een bevestigd klinisch recidief of een hoge MRI-activiteit, gezien beide voorvallen in aanmerking kwamen voor overstap naar de open-labelperiode.

Er werden in totaal 166 patiënten in een verhouding 2:1 gerandomiseerd naar teriflunomide ($n=109$) of placebo ($n=57$). Bij inschrijving hadden onderzoekspatiënten een EDSS-score $\leq 5,5$; was de gemiddelde leeftijd 14,6 jaar; was het gemiddelde gewicht 58,1 kg; was de gemiddelde ziekte duur sinds diagnose 1,4 jaar; en was het gemiddelde aantal T1 Gd-aankleurende laesies per MRI-scan 3,9 laesies op baseline. Alle patiënten hadden relapsing remitting MS, met een mediane EDSS-score van 1,5 op baseline. De gemiddelde behandelingsduur was 362 dagen voor placebo en 488 dagen voor teriflunomide. Overstap van de dubbelblinde periode naar de open-labelbehandeling vanwege hoge MRI-activiteit kwam vaker voor dan verwacht, en vaker en vroeger in de placebogroep dan in de teriflunomidegroep (26% bij placebo, 13% bij teriflunomide).

Teriflunomide verminderde het risico op klinisch recidief met 34% in vergelijking met placebo, zonder statistische significantie te bereiken ($p = 0,29$) (Tabel 2). In de vooraf gedefinieerde gevoeligheidsanalyse bereikte teriflunomide een statistisch significante afname in het gecombineerde risico van klinisch recidief en hoge MRI-activiteit van 43% in vergelijking met placebo ($p = 0,04$) (Tabel 2).

Teriflunomide verminderde significant het aantal nieuwe en vergrote T2-laesies per scan met 55% ($p=0,0006$) (post-hoc-analyse ook aangepast voor aantal T2 op baseline: 34%, $p=0,0446$) en het aantal gadolinium-aankleurende T1-laesies per scan met 75% ($p < 0,0001$) (Tabel 2).

Tabel 2 – Klinische en MRI-resultaten van EFC11759/TERIKIDS

IIT-populatie EFC11759	Teriflunomide (N=109)	Placebo (N=57)
Klinische eindpunten		
Tijd tot eerste bevestigd klinisch recidief		
Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief in week 96	0,39 (0,29, 0,48)	0,53 (0,36, 0,68)
Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief in week 48	0,30 (0,21, 0,39)	0,39 (0,30, 0,52)
Hazardratio (95% BI)	0,66 (0,39, 1,11) [^]	

IIT-populatie EFC11759	Teriflunomide (N=109)	Placebo (N=57)
Tijd tot eerste bevestigd klinisch recidief of hoge MRI-activiteit Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief of hoge MRI-activiteit in week 96	0,51 (0,41, 0,60)	0,72 (0,58, 0,82)
<i>Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief of hoge MRI-activiteit in week 48</i>	<i>0,38 (0,29, 0,47)</i>	<i>0,56 (0,42, 0,68)</i>
Hazardratio (95% BI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Belangrijkste MRI-eindpunten		
Aangepast aantal nieuwe of vergrote T2-laesies, Schatting (95% BI)	4,74 (2,12, 10,57)	10,52 (4,71, 23,50)
<i>Schatting (95% BI), post-hoc-analyse ook aangepast voor aantal T2 op baseline</i>	<i>3,57 (1,97, 6,46)</i>	<i>5,37 (2,84, 10,16)</i>
Relatief risico (95% BI)	0,45 (0,29, 0,71)**	
Relatief risico (95% BI), <i>post-hoc-analyse ook aangepast voor aantal T2 op baseline</i>	<i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Aangepast aantal T1 Gd-aankleurende laesies, Schatting (95% BI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Relatief risico (95% BI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0,05 vergeleken met placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Waarschijnlijkheid was gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting en week 96 was einde van onderzoeksbehandeling (EOT).		

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat teriflunomide bevat bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 10 jaar met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De mediane tijd voor het bereiken van maximale plasmaconcentraties ligt tussen 1 en 4 uur na dosering na herhaalde orale toediening van teriflunomide, met hoge biologische beschikbaarheid (ongeveer 100%).

Voedsel heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van teriflunomide.

Uit de gemiddelde voorspelde farmacokinetische parameters berekend op basis van de farmacokinetische populatieanalyse (PopPK) met gegevens van gezonde vrijwilligers en MS-patiënten blijkt dat de plateauconcentratie langzaam wordt bereikt (ongeveer 100 dagen (3,5 maanden) voor 95% van de plateauconcentraties) en de geschatte AUC-accumulatie ongeveer 34-voudig is.

Distributie

Teriflunomide is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwit (>99%), waarschijnlijk albumine en wordt voornamelijk gedistribueerd in plasma. Het distributievolume is 11 l na eenmalige intraveneuze toediening (IV). Dit is echter zeer waarschijnlijk een lage schatting aangezien een uitgebreide orgaandistributie werd waargenomen bij ratten.

Biotransformatie

Teriflunomide wordt matig gemetaboliseerd en is het enige gedetecteerde bestanddeel in plasma. De voornaamste biotransformatieweg voor teriflunomide is hydrolyse, waarbij oxidatie een ondergeschikte rol speelt. Enkele andere wegen zijn oxidatie, N-acetylering en sulfaatconjugatie.

Eliminatie

Teriflunomide wordt in het maag-darmkanaal voornamelijk via de gal uitgescheiden als onveranderde actieve stof, zeer waarschijnlijk door middel van directe secretie. Teriflunomide is een substraat van het effluxtransporteiwit BCRP, dat mogelijk betrokken is bij directe secretie. Na 21 dagen wordt 60,1% van de toegediende dosis uitgescheiden via de ontlasting (37,5%) en urine (22,6%). Na de snelle eliminatieprocedure met colestyramine werd nog eens 23,1% extra aangetroffen (voornamelijk in de ontlasting). Op basis van de individuele voorspelling van farmacokinetische parameters met het PopPK-model van teriflunomide bij gezonde vrijwilligers en MS-patiënten was de mediane $t_{1/2z}$ ongeveer 19 dagen na herhaalde doses van 14 mg. Na eenmalige IV-toediening was de totale lichaamsklaring van teriflunomide 30,5 ml/u.

Versnelde eliminatieprocedure: colestyramine en geactiveerde kool

De eliminatie van teriflunomide vanuit de circulatie kan worden versneld door toediening van colestyramine of geactiveerde kool, waarschijnlijk door onderbreking van de reabsorptieprocessen op intestinaal niveau. De teriflunomideconcentraties gemeten tijdens een procedure van 11 dagen voor het versnellen van teriflunomide-eliminatie met 8 g colestyramine driemaal per dag, 4 g colestyramine driemaal per dag of 50 g geactiveerde kool tweemaal per dag na beëindiging van de teriflunomidebehandeling hebben aangetoond dat deze procedures effectief waren in het versnellen van de teriflunomide-eliminatie, wat leidde tot een daling van meer dan 98% van de teriflunomide-plasmaconcentraties, waarbij colestyramine sneller werkte dan kool. Na beëindiging van teriflunomide en toediening van colestyramine 8 g driemaal per dag is de plasmaconcentratie van teriflunomide afgenomen met 52% aan het einde van dag 1, met 91% aan het einde van dag 3, met 99,2% aan het einde van dag 7 en met 99,9% aan het einde van dag 11. De keuze tussen de 3 eliminatieprocedures dient te worden gemaakt op basis van de verdraagbaarheid van de patiënt. Indien colestyramine 8 g driemaal per dag niet goed wordt verdragen, kan colestyramine 4 g driemaal per dag worden toegediend. Als alternatief kan ook geactiveerde kool worden gebruikt (de 11 dagen hoeven niet opeenvolgend te zijn, tenzij de teriflunomide-plasmaconcentratie snel moet worden verlaagd).

Lineariteit/non-lineariteit

Systemische blootstelling wordt dosis-proportioneel verhoogd na orale toediening van teriflunomide van 7 naar 14 mg.

Kenmerken van specifieke groepen patiënten

Geslacht en ouderen

Er werden verschillende bronnen van intrinsieke variabiliteit vastgesteld bij gezonde personen en MS-patiënten op basis van de PopPK-analyse: leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, ras en albumine- en bilirubinewaarden. Desondanks blijft deze invloed beperkt ($\leq 31\%$).

Leverfunctiestoornis

Een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis was niet van invloed op de farmacokinetiek van teriflunomide. Daarom hoeft naar verwachting de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis. Teriflunomide is echter gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Nierfunctiestoornis

Een ernstige nierfunctiestoornis was niet van invloed op de farmacokinetiek van teriflunomide. Daarom hoeft naar verwachting de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis.

Pediatrische populatie

Bij pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg die werden behandeld met 14 mg eenmaal daags lagen de steady-state-blootstellingen in het bereik dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die in hetzelfde dosisregime werden behandeld.

Bij pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg leidde behandeling met 7 mg eenmaal daags (gebaseerd op beperkte klinische gegevens en simulaties) tot steady-state-blootstellingen in het

bereik dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die werden behandeld met 14 mg eenmaal daags.

De geobserveerde steady-state-dalconcentraties waren sterk variabel van persoon tot persoon, net zoals is waargenomen bij volwassen MS-patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde doses

Herhaalde orale toediening van teriflunomide bij muizen, ratten en honden gedurende respectievelijk maximaal 3, 6 en 12 maanden wees uit dat de voornaamste doelwitten van toxiciteit het beenmerg, de lymfoïde organen, de mondholte/het maag-darmkanaal, de voortplantingsorganen en de pancreas waren. Er werden ook aanwijzingen voor een oxidatief effect op rode bloedcellen waargenomen. Anemie, een verlaagde trombocytentelling en effecten op het immuunsysteem, waaronder leukopenie, lymfopenie en secundaire infecties, waren gerelateerd aan de effecten op het beenmerg en/of lymfoïde organen. De meeste effecten weerspiegelen het standaard werkingsmechanisme van de stof (remming van celdeling). Dieren zijn gevoeliger voor de farmacologie, en dus ook voor de toxiciteit, van teriflunomide dan mensen. Als gevolg werd toxiciteit bij dieren vastgesteld bij blootstellingen gelijk aan of lager dan therapeutische waarden voor mensen.

Genotoxisch en carcinogeen potentieel

Teriflunomide was niet mutageen *in vitro* of clastogeen *in vivo*. Clastogeniciteit waargenomen *in vitro* werd beschouwd als een indirect effect gerelateerd aan een disbalans in de nucleotidenpool als gevolg van de farmacologie van DHODH-remming. De minder belangrijke metaboliet TFMA (4-trifluoromethylaniline) veroorzaakte wel mutageniciteit en clastogeniciteit *in vitro*, maar niet *in vivo*.

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit waargenomen bij ratten en muizen.

Reproductietoxiciteit

De vruchtbaarheid werd niet beïnvloed bij ratten, ondanks nadelige effecten van teriflunomide op de mannelijke voortplantingsorganen, waaronder een verlaagde spermatelling. Er zijn geen uitwendige misvormingen waargenomen bij de nakomelingen van mannelijke ratten die vóór paring met onbehandelde vrouwelijke ratten teriflunomide kregen toegediend. Voor teriflunomide werden embryotoxische en teratogene effecten waargenomen bij ratten en konijnen bij doses binnen het therapeutisch bereik voor mensen. Er werden ook nadelige effecten bij de nakomelingen waargenomen na toediening van teriflunomide bij zwangere ratten tijdens de dracht en lactatie. Het risico van door de vader overgebrachte embryo-foetale toxiciteit door de teriflunomidebehandeling wordt laag geacht. De geschatte vrouwelijke plasmablootstelling via het sperma van een behandelde patiënt is naar verwachting 100 keer lager dan de plasmablootstelling na 14 mg teriflunomide via orale toediening.

Juveniele toxiciteit

Bij juveniele ratten die oraal teriflunomide kregen gedurende 7 weken, van spenen tot geslachtsrijpheid, werden geen ongewenste effecten opgemerkt voor groei, lichamelijke of neurologische ontwikkeling, leervermogen en geheugen, locomotorische activiteit, seksuele ontwikkeling of vruchtbaarheid. De ongewenste effecten bestonden uit anemie, vermindering van lymfoïde responsiviteit, dosisafhankelijke afname van de T-celafhankelijke antilichaamrespons en sterk afgenomen IgM- en IgG-concentraties, die over het algemeen overeenkwamen met observaties in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij volwassen ratten. De waargenomen toename van B-cellen bij juveniele ratten werd niet waargenomen bij volwassen ratten. Het belang van dit verschil is onbekend, maar er werd complete reversibiliteit aangetoond, net als bij de meeste andere bevindingen. Vanwege de hoge sensitiviteit van dieren voor teriflunomide werden juveniele ratten blootgesteld aan lagere niveaus dan de maximaal aanbevolen menselijke dosis (MRHD) voor kinderen en jongeren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

lactosemonohydraat
maïszetmeel
microkristallijne cellulose
natriumzetmeelglycolaat
colloïdaal watervrij siliciumdioxide
hydroxypropylcellulose
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

7 mg filmomhulde tabletten

hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
talk (E553b)
macrogol (E1521)
indigokarmijn aluminiumlak (E132)
ijzeroxide geel (E172)

14 mg filmomhulde tabletten

hypromellose (E464)
titaandioxide (E171)
talk (E553b)
macrogol (E1521)
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

7 mg filmomhulde tabletten

Aluminium-aluminium blisterverpakkingen verpakt in doosjes met 14, 28, 84 en 98 filmomhulde tabletten.

Aluminium-aluminium geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik verpakt in doosjes met 14x1, 28x1, 84x1 en 98x1 filmomhulde tabletten.

14 mg filmomhulde tabletten

Aluminium-aluminium blisterverpakkingen verpakt in doosjes met 28 en 84 filmomhulde tabletten.

Aluminium-aluminium geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik verpakt in doosjes met 28 x 1 en 84 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

7 mg filmomhulde tabletten

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

14 mg filmomhulde tabletten

EU/1/22/1693/001	28 tabletten
EU/1/22/1693/002	28 x 1 tabletten (eenheidsdosis)
EU/1/22/1693/003	84 tabletten
EU/1/22/1693/004	84 x 1 tabletten (eenheidsdosis)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 november 2022.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering in elke lidstaat zal de vergunninghouder een opleidingsprogramma overeenkomen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat, na overleg en akkoord met de nationale bevoegde instantie in elke lidstaat waar Teriflunomide Accord in de handel is, bij de lancering en na de lancering, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting Teriflunomide Accord zullen gebruiken van de volgende zaken worden voorzien:

- Samenvatting van de productkenmerken (SPK)
- Pedagogisch materiaal voor medische zorgverleners
- Educatieve kaart voor patiënten

Het pedagogisch materiaal voor medische zorgverleners zal de volgende hoofdelementen bevatten:

1. Medische zorgverleners dienen met hun patiënten de specifieke veiligheidsproblemen van Teriflunomide Accord te bespreken; deze staan hieronder met inbegrip van de testen en de nodige voorzorgsmaatregelen voor een veilig gebruik bij het initieel voorschrijven, en regelmatig gedurende de behandeling, als volgt:

- **Risico op levereffecten**
 - Leverfunctietests zijn nodig vóór de aanvang van de behandeling en op regelmatige basis tijdens de behandeling
 - De patiënt de klachten en symptomen van een leverziekte bijbrengen en de noodzaak om deze aan hun medische zorgverlener te melden als ze ermee te maken krijgen
- **Mogelijk risico op teratogeniciteit**
 - Vrouwen die zwanger kunnen worden, met inbegrip van ouders of verzorgers van jongeren, eraan herinneren dat Teriflunomide Accord gecontra-indiceerd is bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en na de behandeling
 - Regelmatig beoordelen van de mogelijkheid tot zwangerschap bij vrouwelijke patiënten, met inbegrip van patiënten jonger dan 18 jaar
 - Meisjes en/of ouders/verzorgers van meisjes vertellen over de noodzaak van contactopname met de voorschrijvende arts zodra het meisje tijdens de behandeling met Teriflunomide Accord voor het eerst menstrueert. Er dient aan de nieuwe patiënten die zwanger kunnen worden voorlichting te worden gegeven over anticonceptie en het mogelijke risico voor de foetus
 - Controle van de zwangerschapsstatus voordat met de behandeling wordt begonnen
 - Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden informeren over het verplicht gebruik van een doeltreffend voorbehoedsmiddel tijdens en na de behandeling met teriflunomide
 - Patiënten er aan herinneren hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen indien zij hun anticonceptie stopzetten of voordat zij hun anticonceptiemethoden wijzigen
 - Indien vrouwelijke patiënten ondanks het gebruik van anticonceptiemethoden toch zwanger worden, moeten zij het gebruik van Teriflunomide Accord stoppen en onmiddellijk contact opnemen met hun arts. De arts moet het volgende doen:
 - met de patiënte de versnelde eliminatieprocedure overwegen en bespreken
 - een zwangerschap melden aan Accord Healthcare door te bellen of contact op te nemen [Nationaal in te vullen met de relevante contactgegevens], wat de waargenomen nadelige gevolgen ook zijn.
- **Risico op hypertensie**
 - Controle op hypertensie in het verleden en zorgen dat de bloeddruk goed onder controle wordt gehouden tijdens de behandeling

- Verplichte bloeddrukcontroles vóór de behandeling en op regelmatige basis tijdens de behandeling
- Risico op hematologische effecten
 - Om het risico te bespreken op een verminderd aantal bloedcellen (voornamelijk witte bloedcellen) en de noodzaak van een volledige telling van het aantal bloedcellen vóór de behandeling en periodiek tijdens de behandeling, op basis van tekenen en symptomen.
- Risico op infecties/ernstige infecties
 - Bespreken van de noodzaak om contact op te nemen met de arts in geval van klachten/symptomen van een infectie, of indien de patiënt andere geneesmiddelen neemt die een invloed hebben op het afweersysteem. Als er sprake is van een ernstige infectie, overweeg dan de versnelde eliminatieprocedure.
- 2. Een herinnering om patiënten/wettelijke vertegenwoordigers de educatieve kaart voor patiënten te overhandigen, inclusief het invullen van hun contactgegevens, en zo nodig een vervangende educatieve kaart te voorzien;
- 3. Een herinnering om regelmatig de inhoud van de educatieve kaart voor patiënten te bespreken met de patiënt/wettelijke vertegenwoordiger bij elk consult, ten minste eenmaal per jaar, tijdens de behandeling;
- 4. Patiënten aanmoedigen om contact op te nemen met hun MS-arts en/of huisarts indien zij één van de in de educatieve kaart voor patiënten vermelde klachten en symptomen ondervinden;
- 5. Bij vernieuwing van de voorschriften worden bijwerkingen, lopende risico's en de preventie ervan besproken en worden controles gedaan om ervoor te zorgen dat er voldoende monitoring plaatsvindt.

De educatieve kaart voor patiënten is in overeenstemming met de etiketinformatie en zal de volgende hoofdelementen bevatten:

1. Een herinnering voor zowel de patiënten als alle medische zorgverleners die betrokken zijn bij hun behandeling dat de patiënt behandeld wordt met teriflunomide, een geneesmiddel dat:
 - Niet dient te worden gebruikt bij zwangere vrouwen
 - Het gelijktijdige gebruik van doeltreffende anticonceptiemiddelen vereist bij vruchtbare vrouwen
 - Een controle van de zwangerschapsstatus vereist vóór de behandeling
 - De leverfunctie beïnvloedt
 - Het bloedbeeld en immuunsysteem beïnvloedt
2. Informatie ter opleiding van de patiënt in verband met belangrijke bijwerkingen:
 - Om aandacht te besteden aan bepaalde klachten en symptomen die op een leverziekte of -infectie kunnen wijzen, en in voorkomend geval onmiddellijk contact op te nemen met hun arts/medische zorgverlener
 - Om vrouwelijke patiënten eraan te herinneren hun arts op de hoogte te stellen indien zij borstvoeding geven
 - Een herinnering voor vrouwen die zwanger kunnen worden, met inbegrip van meisjes en hun ouders/verzorgers
 - om doeltreffende anticonceptie tijdens en na de behandeling met teriflunomide te gebruiken
 - aangeven dat de arts voorlichting zal geven over de mogelijke risico's voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie
 - de behandeling met teriflunomide onmiddellijk te stoppen indien zij vermoeden dat zij zwanger zijn en ook onmiddellijk contact op te nemen met hun arts
 - Een herinnering voor ouders/verzorgers of meisjes
- dat contact met de arts moet worden opgenomen als het meisje voor het eerst menstrueert, om voorlichting te krijgen over het mogelijke risico voor de foetus en de noodzaak van anticonceptie
 - In geval van zwangerschap bij vrouwen die zwanger kunnen worden:

- zowel de patiënten als medische zorgverleners herinneren aan de versnelde eliminatieprocedure
- De patiënten eraan te herinneren hun educatieve kaart voor patiënten te tonen aan artsen/medische zorgverleners die bij hun medische zorg betrokken zijn (vooral in medische noodgevallen en/of indien er nieuwe artsen/medische zorgverleners bij de zorg betrokken worden).
- De eerste datum van het voorschrijven van het geneesmiddel en de contactgegevens van de voorschrijver te noteren;

3. De patiënten aanraden de bijsluiter aandachtig te lezen;

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teriflunomide Accord 7 mg filmomhulde tabletten
teriflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 7 mg teriflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens: lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
14x1 filmomhulde tablet
28x1 filmomhulde tablet
84x1 filmomhulde tablet
98x1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring**10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)****11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

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. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering**15. Instructies voor gebruik****16. Informatie in Braille**

Teriflunomide Accord 7 mg

17. Uniek identificatiekenmerk - 2D Matrixcode

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. Uniek identificatiekenmerk - voor mensen leesbare gegevens

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR EENMALIG GEBRUIK & BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teriflunomide Accord 7 mg tabletten
teriflunomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Teriflunomide Accord 14 mg filmomhulde tabletten
teriflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 14 mg teriflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens: lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
28x1 filmomhulde tablet
84x1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Teriflunomide Accord 14 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR EENMALIG GEBRUIK & BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Teriflunomide Accord 14 mg tabletten
teriflunomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Oraal gebruik

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Teriflunomide Accord 7 mg filmomhulde tabletten **Teriflunomide Accord 14 mg filmomhulde tabletten** teriflunomide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Teriflunomide Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Teriflunomide Accord en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Teriflunomide Accord?

Teriflunomide Accord bevat de werkzame stof teriflunomide, wat een immunomodulerende stof is en het immuunsysteem aanpast om diens aanval op het zenuwstelsel te beperken.

Waarvoor wordt Teriflunomide Accord gebruikt?

Teriflunomide Accord wordt gebruikt bij volwassenen en bij kinderen en jongeren (10 jaar en ouder) voor de behandeling van relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS).

Wat is multiple sclerose (MS)?

MS is een langdurige ziekte die van invloed is op het centraal zenuwstelsel (CNS). Het centraal zenuwstelsel bestaat uit de hersenen en het ruggenmerg. Bij multiple sclerose wordt de beschermende schede (myelineschede genoemd) rond de zenuwen in het centraal zenuwstelsel door ontsteking vernietigd. Dit wordt demyelinisatie genoemd. Hierdoor wordt de werking van zenuwen negatief beïnvloed.

Personen met een recidiverende vorm van multiple sclerose ondervinden herhaalde aanvallen (recidieven) van fysieke symptomen doordat hun zenuwen niet goed functioneren. Deze symptomen verschillen van patiënt tot patiënt, maar zijn doorgaans:

- moeite met lopen
- problemen met het gezichtsvermogen
- evenwichtsproblemen.

De symptomen kunnen na afloop van het recidief volledig verdwijnen, maar na verloop van tijd kunnen bepaalde problemen blijven aanhouden tussen recidieven. Dit kan fysieke handicaps veroorzaken die uw dagelijkse activiteiten kunnen beïnvloeden.

Hoe Teriflunomide Accord werkt

Teriflunomide Accord beperkt de toename van bepaalde witte bloedcellen (lymfocyten) en helpt daarmee beschermen tegen aanvallen van het immuunsysteem op het centraal zenuwstelsel. Dit vermindert de ontsteking die leidt tot zenuwschade bij MS.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u ooit ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of zweren in de mond heeft gehad na inname van teriflunomide of leflunomide.
- U hebt ernstige leverproblemen.
- U bent **zwanger**, denkt zwanger te zijn of geeft borstvoeding.
- U hebt ernstige klachten die van invloed zijn op uw immuunsysteem (zoals verworven immuniteitsdeficiëntiesyndroom (AIDS))
- U hebt ernstige klachten van uw beenmerg, of u hebt lage aantallen rode of witte cellen in uw bloed of een verlaagd aantal bloedplaatjes.
- U hebt een ernstige infectie.
- U hebt ernstige nierproblemen.
- U hebt zeer lage aantallen eiwitten in uw bloed (hypoproteïnemie).

Als u twijfels hebt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u leverproblemen heeft en/of als u grote hoeveelheden alcohol drinkt. Uw arts kan bloedonderzoek doen om te controleren hoe goed uw lever functioneert, voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling of zoals geïndiceerd door klinische aanwijzingen en symptomen. Als de onderzoeksresultaten een probleem met uw lever aantonen, kan uw arts de behandeling met Teriflunomide Accord stopzetten. Lees rubriek 4.
- als u een hoge bloeddruk (hypertensie) heeft, ongeacht of dit wordt behandeld met geneesmiddelen. Teriflunomide Accord kan een lichte stijging van de bloeddruk veroorzaken. Uw arts zal uw bloeddruk controleren voorafgaand aan de start van de behandeling en regelmatig nadien. Lees rubriek 4.
- als u een infectie heeft. Voordat u Teriflunomide Accord inneemt, controleert uw arts of u voldoende witte bloedcellen en bloedplaatjes in uw bloed hebt. Omdat Teriflunomide Accord het aantal witte bloedcellen in uw bloed verlaagt, zou dit uw afweer tegen een infectie kunnen verminderen. Uw arts zal bloedonderzoek doen om uw witte bloedcellen te controleren als u denkt dat u een infectie hebt. Herpesvirusinfecties, waaronder orale herpes of herpes zoster (gordelroos) kunnen optreden bij behandeling met teriflunomide. In sommige gevallen zijn ernstige complicaties opgetreden. U moet uw arts onmiddellijk op de hoogte brengen als u vermoedt dat u verschijnselen van herpesvirusinfecties heeft. Lees rubriek 4.
- als u ernstige huidreacties heeft.
- als u ademhalings symptomen heeft.
- als u zwakte, gevoelloosheid en pijn in handen en voeten heeft.
- als u een vaccinatie gaat krijgen.
- als u leflunomide samen met Teriflunomide Accord neemt.
- als u overschakelt naar of van Teriflunomide Accord.
- als u lactose-intolerant bent.
- als bij u een specifiek bloedonderzoek moet worden uitgevoerd (bepaling van het calciumgehalte). Er kan ten onrechte een laag calciumgehalte worden vastgesteld.

Ademhalingsreacties

Vertel het uw arts als u onverklaarbare hoest en kortademigheid (dyspneu) heeft. Uw arts kan aanvullende tests uitvoeren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Teriflunomide Accord is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 10 jaar, aangezien het niet is onderzocht bij MS-patiënten in deze leeftijdsgroep.

De hierboven opgesomde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn ook van toepassing op kinderen. De volgende informatie is belangrijk voor kinderen en hun verzorgers:

- er werd ontsteking van de alvleesklier waargenomen bij patiënten die teriflunomide kregen. De arts van uw kind kan bloedtesten uitvoeren wanneer een ontsteking van de alvleesklier wordt vermoed.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Teriflunomide Accord nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder voorschrift zijn verkregen.

Vertel het uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- leflunomide, methotrexaat en andere geneesmiddelen die van invloed zijn op het immuunsysteem (vaak immunosuppressiva of immunomodulatoren genoemd)
- rifampicine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te behandelen)
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne voor epilepsie
- sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel voor depressie)
- repaglinide, pioglitazon, nateglinide of rosiglitazon voor diabetes
- daunorubicine, doxorubicine, paclitaxel, of topotecan voor kanker
- duloxetine voor depressie, urine-incontinentie of bij nierziekte in geval van diabetes
- alosetron voor de behandeling van ernstige diarree
- theofylline voor astma
- tizanidine, een spierontspanner
- warfarine, een antistollingsmiddel dat wordt gebruikt om het bloed te verdunnen (vloeibaarder te maken) en om bloedstolsels te voorkomen
- orale voorbehoedsmiddelen (anticonceptiemiddelen) (met ethinylestradiol, levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicilline (penicilline-G), ciprofloxacin voor infecties
- indomethacine, ketoprofen voor pijn of ontsteking
- furosemide voor hartaandoeningen
- cimetidine voor het verminderen van maagzuur
- zidovudine voor aids
- rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine, pravastatine voor hypercholesterolemie (hoog cholesterol)
- sulfasalazine voor ontsteking van de darm (inflammatoire darmziekte) of reumatoïde artritis
- colestyramine voor hoog cholesterol of verlichting van jeuk bij leverziekte
- geactiveerde kool om de opname van andere medicijnen of substanties te verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Teriflunomide Accord niet in als u zwanger bent of denkt **zwanger** te zijn. Als u zwanger bent of zwanger wordt terwijl u Teriflunomide Accord gebruikt, geeft dit een verhoogd risico op een baby met aangeboren afwijkingen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen dit geneesmiddel alleen innemen als zij ook betrouwbare anticonceptie gebruiken.

Als uw dochter tijdens het gebruik van Teriflunomide Accord begint te menstrueren, moet u de arts informeren, die gespecialiseerd advies zal geven over anticonceptie en de mogelijke risico's in geval van zwangerschap.

Vertel het uw arts als u van plan bent om zwanger te worden na stopzetting van de behandeling met dit geneesmiddel, omdat u er zeker van moet zijn dat het gehalte teriflunomide in uw bloed laag genoeg is voordat u probeert zwanger te worden. De eliminatie van de werkzame stof op natuurlijke wijze kan tot 2 jaar duren. Deze tijdsperiode kan worden verkort tot enkele weken door bepaalde geneesmiddelen in te nemen die de verwijdering van teriflunomide uit uw lichaam versnellen.

In beide gevallen moet met bloedonderzoek worden bevestigd dat de werkzame stof voldoende uit uw lichaam is verdwenen en moet uw behandelend arts bevestigen dat het gehalte teriflunomide in uw bloed laag genoeg is om te proberen zwanger te worden.

Neem voor meer informatie over de testprocedure contact op met uw arts.

Als u vermoedt dat u zwanger bent terwijl u Teriflunomide Accord gebruikt of in de twee jaar nadat de behandeling is stopgezet, moet u stoppen met Teriflunomide Accord en **onmiddellijk** contact opnemen met uw arts voor een zwangerschapstest. Als uit de test blijkt dat u zwanger bent, kan uw arts een behandeling met bepaalde geneesmiddelen voorstellen om teriflunomide snel en voldoende uit uw lichaam te verwijderen, omdat dit het risico voor uw baby kan verlagen.

Anticonceptie

U moet een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens en na de behandeling met Teriflunomide Accord. Teriflunomide blijft nog lange tijd in uw bloed nadat u bent gestopt met het gebruik. Ga door met het gebruik van effectieve anticonceptie nadat de behandeling is stopgezet.

- Ga hiermee door totdat het gehalte teriflunomide in uw bloed laag genoeg is. Uw arts zal dit controleren.
- Bespreek met uw arts wat de beste anticonceptiemethode voor u is en of een eventuele verandering van anticonceptiemethode nodig is.

Gebruik Teriflunomide Accord niet wanneer u borstvoeding geeft, aangezien teriflunomide in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Teriflunomide Accord kan u duizelig maken, wat uw concentratie- en reactievermogen kan verminderen. Gebruik geen machines en bestuur geen voertuigen als u deze bijwerkingen hebt.

Teriflunomide Accord bevat lactose

Teriflunomide Accord bevat lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Teriflunomide Accord bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

De behandeling met Teriflunomide Accord staat onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van multiple sclerose.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Volwassenen

De aanbevolen dosering is één tablet van 14 mg dagelijks.

Kinderen en jongeren (10 jaar en ouder)

De dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht:

- Kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg: één tablet van 14 mg dagelijks
- Kinderen met een lichaamsgewicht van 40 kg of minder: één tablet van 7 mg dagelijks

Kinderen en jongeren die een stabiel lichaamsgewicht van meer dan 40 kg bereiken, zullen van hun arts de instructie krijgen om over te stappen naar één tablet van 14 mg dagelijks.

Toedieningsweg/wijze van toediening

Teriflunomide Accord is bedoeld voor oraal gebruik. Teriflunomide Accord wordt elke dag ingenomen als eenmalige dosis op elk gewenst moment van de dag.

U moet de tablet in zijn geheel met wat water doorslikken.

Teriflunomide Accord kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem direct telefonisch contact op met uw arts als u te veel van Teriflunomide Accord hebt ingenomen.

U kunt bijwerkingen ervaren gelijk aan die in rubriek 4.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem uw volgende dosis op de vastgestelde tijd in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop alleen met het gebruik van Teriflunomide Accord of wijzig uw dosering alleen na overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen bij patiënten die dit geneesmiddel gebruiken.

Ernstige bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn of ernstig worden. **Vertel het uw arts onmiddellijk** wanneer u een van deze ernstige bijwerkingen opmerkt.

Zeerv vaak (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- ontsteking van de alveesklier die symptomen kan omvatten zoals pijn in de buik, misselijkheid of braken (de frequentie is zeer vaak bij pediatrische patiënten en soms bij volwassen patiënten).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 gebruikers)

- allergische reacties die symptomen kunnen omvatten zoals uitslag, netelroos, gezwollen lippen, tong of aangezicht of plotselinge ademhalingsmoeilijkheden
- ernstige huidreacties die symptomen kunnen omvatten zoals huiduitslag, blaarvorming, koorts of zweren in uw mond
- ernstige infecties of sepsis (een mogelijk levensbedreigende vorm van infectie) die symptomen kan omvatten zoals hoge koorts, beven, rillingen, verminderde urinevloed of verwardheid.
- ontsteking van de longen die symptomen kunnen omvatten zoals kortademigheid of aanhoudende hoest

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ernstige leveraandoening die symptomen kan omvatten zoals gele verkleuring van uw huid of uw oogwit, donkerdere urine dan normaal, onverklaarde misselijkheid en braken of buikpijn

Andere bijwerkingen kunnen zich voordoen met de volgende frequentie

Zeerv vaak (bij meer dan 1 op 10 personen)

- Hoofdpijn
- Diarree, misselijkheid
- Stijging van ALAT (stijging van het gehalte van bepaalde leverenzymen in het bloed) aangetoond in bloedonderzoek
- Dunner worden van het haar

Vaak (bij maximaal 1 op 10 personen)

- Griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, bronchitis, sinusitis, zere keel en ongemakkelijk gevoel bij het slikken, blaasontsteking (cystitis), virale gastro-enteritis, tandinfectie, ontsteking van het strottenhoofd (laryngitis), schimmelinfectie van de voet

- Herpesvirusinfecties, waaronder orale herpes en herpes zoster (gordelroos) met verschijnselen zoals blaren, branderig gevoel, jeuk, gevoelloosheid of pijn van de huid, meestal aan één kant van het bovenlichaam of gezicht, en andere verschijnselen, zoals koorts en zwakte
- Laboratoriumwaarden: een daling in het aantal rode bloedcellen (anemie), afwijkingen in testresultaten van de lever en de witte bloedcellen (zie rubriek 2), evenals stijging in de hoeveelheid van een spierenzym (creatine fosfokinase) werden geobserveerd.
- Lichte allergische reacties
- Angstig voelen
- Spelden- en naaldenprikgevoel, gevoel van zwakte, verdoofd gevoel, tintelingen of pijn in de onderrug of benen (ischias); verdoofd gevoel, branderig gevoel, tintelingen of pijn in de handen en vingers (carpaletunnelsyndroom)
- Je hartslag voelen
- Verhoogde bloeddruk
- Overgeven (braken), tand-/kiespijn, pijn in het bovenste gedeelte van de buik
- Huiduitslag, acne
- Pijn in de pezen, gewrichten, botten (skeletspierstelselpijn), spierpijn
- Toegenomen behoefte tot urineren
- Hevig bloeden tijdens menstruatie
- Pijn
- Gebrek aan energie of zich zwak voelen (asthenie)
- Gewichtsverlies

Soms (bij maximaal 1 op 100 personen)

- Daling van het aantal bloedplaatjes (lichte trombocytopenie)
- Verhoogde gevoeligheid, vooral in de huid; stekende of kloppende pijn langs een of meer zenuwen, problemen in de zenuwen van de armen of benen (perifere neuropathie)
- Nagelafwijkingen, ernstige huidreacties
- Post-traumatische pijn
- Psoriasis
- Ontsteking van de mond/lippen
- Abnormale waarden van vetten (lipiden) in het bloed
- Ontsteking van de dikke darm (colitis)

Zelden (kan optreden bij maximaal 1 op de 1.000 personen)

- Ontsteking of letsel van de lever

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Respiratoire hypertensie

Kinderen (10 jaar en ouder) en jongeren

De hierboven opgesomde bijwerkingen zijn ook van toepassing op kinderen en jongeren. De volgende aanvullende informatie is belangrijk voor kinderen, jongeren en hun verzorgers:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- Ontsteking van de alveesklier

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Teriflunomide Accord 7 mg filmomhulde tabletten

- De werkzame stof in dit middel is teriflunomide. Elke tablet bevat 7 mg teriflunomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, hypromellose (E464), titaandioxide (E171), talk (E553b), macrogol (E1521), indigokarmijn aluminiumlak (E132) en geel ijzeroxide (E172).

Teriflunomide Accord 14 mg filmomhulde tabletten

- De werkzame stof in dit middel is teriflunomide. Elke tablet bevat 7 mg teriflunomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, hypromellose (E464), titaandioxide (E171), talk (E553b), macrogol (E1521) en indigokarmijn aluminiumlak (E132).

Hoe ziet Teriflunomide Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Teriflunomide Accord 7 mg filmomhulde tabletten

Teriflunomide Accord 7 mg filmomhulde tabletten (tabletten) licht groenblauwachtig grijze tot bleek groenblauwachtige, zeshoekige filmomhulde tabletten met de opdruk "T1" aan de ene zijde en geen opdruk aan de andere zijde.

Teriflunomide Accord is verkrijgbaar in doosjes met:

- 14, 28, 84 en 98 tabletten in aluminium-aluminium doordrukstrips.
- 14x1, 28x1, 84x1 en 98x1 tablet in aluminium-aluminium geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik.

Teriflunomide Accord 14 mg filmomhulde tabletten

Teriflunomide Accord 14 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn blauwe, vijfhoekige, filmomhulde tabletten met de opdruk "T2" aan de ene zijde en geen opdruk aan de andere zijde.

Teriflunomide Accord is verkrijgbaar in doosjes met:

- 28 en 84 tabletten in aluminium-aluminium doordrukstrips.
- 28x1 en 84x1 tablet in aluminium-aluminium geperforeerde blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll De Barcelona s/n
Edifici Est, 6ª Planta
Barcelona, 08039
Spanje

Fabrikant:

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

Neem voor informatie over dit geneesmiddel contact op met de plaatselijke vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) PSUR('s)) voor teriflunomide, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over herpesvirusinfecties uit klinische studie(s), de literatuur en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een plausibel temporaal verband, een positieve de-challenge en/of re-challenge, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen teriflunomide en herpesvirusinfecties op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die teriflunomide bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor teriflunomide is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het/de geneesmiddel(en) dat/die teriflunomide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.