

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos revestidos por película
Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 7 mg de teriflunomida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 79 mg de lactose monohidratada.

Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 14 mg de teriflunomida.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido contém 72 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película hexagonal, aproximadamente com 7,3 x 6,9 mm, de cor cinzento azulado a esverdeado claro a azul esverdeado pálido, com a gravação “T1” num lado e liso do outro lado.

Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película pentagonal, aproximadamente com 7,3 x 7,2 mm, de cor azul, com a gravação “T2” num lado e liso do outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Teriflunomida Accord é indicado para o tratamento de doentes adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos com esclerose múltipla surto-remissão (EM). (para informações importantes sobre a população para a qual a eficácia foi estabelecida, ver secção 5.1)

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

Posologia

Adultos

Em adultos, a dose recomendada de teriflunomida é de 14 mg, uma vez por dia.

População pediátrica (idade igual ou superior a 10 anos)

Em doentes pediátricos (10 anos de idade ou mais), a dose recomendada é dependente do peso corporal:

- Doentes pediátricos com peso corporal >40 kg: 14 mg, uma vez por dia.
- Doentes pediátricos com peso corporal ≤40 kg: 7 mg, uma vez por dia.

Doentes pediátricos que atingem um peso corporal estável acima de 40 kg devem ser transferidos para 14 mg, uma vez por dia.

Populações especiais

População idosa

Teriflunomida Accord deve ser utilizado com precaução em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, visto não existirem dados suficientes sobre a segurança e eficácia.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave que não fazem diálise.

Não foram avaliados doentes com compromisso renal grave e a fazer diálise. A teriflunomida é contraindicada nesta população (ver secção 4.3).

Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose para doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. A teriflunomida é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

População pediátrica (menos de 10 anos de idade)

A segurança e eficácia de teriflunomida em crianças com menos de 10 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película devem ser administrados por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com alguma água. Os comprimidos revestidos por película podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

Mulheres grávidas ou mulheres com potencial para engravidar que não estão a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com teriflunomida e, posteriormente, enquanto os níveis plasmáticos estiverem acima de 0,02 mg/l (ver secção 4.6). A gravidez deve ser excluída antes do início do tratamento (ver secção 4.6).

Mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

Doentes com condições de imunodeficiência grave, p. ex. síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).

Doentes com função significativamente reduzida da medula óssea ou anemia, leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia significativas.

Doentes com infeção ativa grave até à resolução da infeção (ver secção 4.4).

Doentes com insuficiência renal grave e a fazer diálise, visto não existir uma experiência clínica suficiente neste grupo de doentes.

Doentes com hipoproteïnemia grave, p. ex., no síndrome nefrótico.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização

Antes do tratamento

Antes de iniciar o tratamento com teriflunomida, devem ser avaliados os seguintes parâmetros:

- Tensão arterial
- Alanina aminotransferase/transaminase glutâmica pirúvica sérica (ALT/SGPT)
- Contagem completa das células sanguíneas, incluindo fórmula leucocitária e contagem das plaquetas.

Durante o tratamento

Durante o tratamento com teriflunomida, devem ser monitorizados os seguintes parâmetros:

- Tensão arterial
 - Verificar periodicamente
- Alanina aminotransferase/transaminase glutâmica pirúvica sérica (ALT/SGPT)
 - As enzimas hepáticas devem ser avaliadas pelo menos a cada quatro semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento e depois disso, regularmente.
 - Deve considerar-se a monitorização adicional quando teriflunomida for administrado em doentes com doenças hepáticas pré-existentes, quando for administrado com outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, ou conforme indicado por sinais clínicos e sintomas como náuseas inexplicáveis, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia, icterícia e/ou urina escura. As enzimas hepáticas devem ser avaliadas a cada duas semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento, e pelo menos a cada 8 semanas a partir daí, durante pelo menos 2 anos desde o início do tratamento.
 - Para os parâmetros ALT (SGPT) com subidas entre 2 a 3 vezes o limite superior do normal (LSN), deve ser efetuada uma monitorização semanal.
- Devem ser realizadas contagens completas das células sanguíneas com base em sinais e sintomas clínicos (p. ex., infeções) durante o tratamento.

Procedimento de eliminação acelerada

A teriflunomida é eliminada lentamente do plasma. Sem um procedimento de eliminação acelerada, são necessários, em média, 8 meses para que as concentrações plasmáticas atinjam valores inferiores a 0,02 mg/l, embora a eliminação da substância possa chegar a demorar 2 anos devido à variabilidade entre indivíduos. Pode ser utilizado um procedimento de eliminação acelerada, em qualquer momento, após a interrupção da teriflunomida (para detalhes de procedimento, ver secções 4.6 e 5.2).

Efeitos hepáticos

Foram observados aumentos das enzimas hepáticas nos doentes em tratamento com teriflunomida (ver secção 4.8). Estas subidas ocorreram sobretudo nos 6 meses iniciais do tratamento.

Foram observados casos de lesão hepática induzida por medicamentos (DILI) durante o tratamento com teriflunomida, por vezes com risco de vida. A maioria dos casos de DILI ocorreu com o tempo de início de várias semanas ou vários meses após o início do tratamento com teriflunomida, mas DILI também pode ocorrer com o uso prolongado.

O risco de aumento das enzimas hepáticas e DILI com teriflunomida pode ser maior em doentes com doença hepática preexistente, tratamento concomitante com outros medicamentos hepatotóxicos e/ou consumo de quantidades substanciais de álcool. Os doentes devem, portanto, ser monitorizados atentamente quanto a sinais e sintomas de lesão hepática.

A terapêutica com teriflunomida deve ser descontinuada e deve considerar-se a utilização do procedimento de eliminação acelerada se houver suspeita de lesão hepática. Caso sejam confirmadas enzimas hepáticas elevadas (mais de 3 vezes o LSN), a terapêutica com teriflunomida deve ser descontinuada.

Em caso de descontinuação do tratamento, devem ser realizados testes hepáticos até à normalização dos níveis de transaminases.

Hipoproteïnemia

Uma vez que a teriflunomida tem uma elevada afinidade de ligação às proteínas, e esta ligação depende da concentração de albumina, são esperadas maiores concentrações de teriflunomida livre no plasma em doentes com hipoproteïnemia, p. ex., no síndrome nefrótico. A teriflunomida não deve ser utilizada em doentes com condições de hipoproteïnemia grave.

Tensão arterial

Pode ocorrer elevação da tensão arterial durante o tratamento com teriflunomida (ver secção 4.8). A tensão arterial deve ser verificada antes do início do tratamento com teriflunomida e periodicamente desde esse momento. Uma elevação da tensão arterial deverá ser gerida adequadamente, antes e durante o tratamento com teriflunomida.

Infeções

O início do tratamento com teriflunomida deve ser diferido em doentes com infeção ativa grave, até à resolução da infeção.

Nos estudos controlados com placebo, não foi observado um aumento das infeções graves com teriflunomida (ver secção 4.8).

Foram notificados casos de infeções pelo vírus do herpes, incluindo herpes oral e herpes zoster, com teriflunomida (ver secção 4.8), sendo alguns deles graves, incluindo meningoencefalite herpética e disseminação do herpes. Podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento.

Com base no efeito imunomodulador da teriflunomida, se um doente desenvolver qualquer infeção grave, deverá ser considerada a interrupção do tratamento com teriflunomida e os riscos e benefícios devem ser ponderados antes de reiniciar a terapêutica. Devido à semivida prolongada, deve ser considerada a eliminação acelerada com colestiramina ou carvão.

Os doentes a tomar teriflunomida devem ter instruções para comunicar os sintomas de infeções a um médico. Os doentes com infeções agudas ou crónicas ativas não devem iniciar o tratamento com teriflunomida antes da resolução das infeções.

Não é conhecida a segurança da teriflunomida em indivíduos com infeção de tuberculose latente, visto que não foi realizado um rastreio sistemático da tuberculose nos estudos clínicos. Doentes com teste positivo no rastreio da tuberculose, devem ser tratados por tratamentos médicos convencionais antes da terapêutica.

Reações respiratórias

Foi notificada doença pulmonar intersticial (DPI), bem como casos de hipertensão pulmonar com teriflunomida na experiência de pós-comercialização. O risco pode ser maior em doentes com antecedentes de DPI.

A DPI pode ocorrer de forma aguda a qualquer altura durante o tratamento com uma apresentação clínica variável.

A DPI pode ser fatal. O aparecimento ou agravamento de sintomas pulmonares, p. ex., tosse persistente e dispneia, pode justificar a interrupção da terapêutica e exigir um exame mais aprofundado, se necessário. Se a interrupção do medicamento for necessária, deverá ser considerada a iniciação de um procedimento de eliminação acelerado.

Efeitos hematológicos

Foi observada uma diminuição no número médio de leucócitos, inferior a 15%, em relação ao nível inicial (ver secção 4.8). Como medida de precaução, deve ser obtida uma contagem completa recente do número de células sanguíneas, incluindo uma contagem e fórmula leucocitária e das plaquetas, antes de iniciar o tratamento e a contagem completa das células sanguíneas deve ser avaliada durante a terapêutica, conforme indicado por sinais clínicos e sintomas (p. ex., infeções).

Nos doentes com anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia pré-existentes, bem como em doentes com uma função reduzida da medula óssea ou em risco de supressão da medula óssea, existe um maior risco de perturbações hematológicas. Se estes efeitos ocorrerem, deve considerar-se o procedimento de eliminação acelerada (ver acima) para reduzir os níveis de teriflunomida no plasma. Em casos de reações hematológicas graves, incluindo pancitopenia, o tratamento com teriflunomida e qualquer tratamento mielossupressor concomitante devem ser interrompidos e considerar-se o procedimento de eliminação acelerada de teriflunomida.

Reações cutâneas

Foram notificados com teriflunomida casos de reações cutâneas graves, por vezes fatais, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).

Se forem observadas reações cutâneas e/ou nas mucosas (estomatite ulcerativa) que indiciem reações cutâneas generalizadas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica – síndrome de Lyell ou reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos), o tratamento com teriflunomida e qualquer outro tratamento possivelmente associado devem ser interrompidos e iniciar-se o procedimento de eliminação acelerada imediatamente. Nestes casos, os doentes não devem ser novamente expostos à teriflunomida (ver secção 4.3).

Durante a utilização de teriflunomida, foram notificados casos de recorrência e agravamento de psoríase preexistente (incluindo psoríase pustular). A interrupção do tratamento e o início de um procedimento de eliminação acelerada deverão ser considerados, tendo em conta a doença e a história clínica do doente.

Neuropatia periférica

Foram notificados casos de neuropatia periférica nos doentes em tratamento com teriflunomida (ver secção 4.8). A maioria dos doentes melhorou após a interrupção de teriflunomida. No entanto, verificou-se uma grande variabilidade no resultado final, por exemplo, alguns doentes recuperaram da neuropatia e outros doentes ficaram com sintomas persistentes. Se um doente em tratamento com teriflunomida desenvolver uma neuropatia periférica confirmada, a interrupção da terapêutica com teriflunomida e a realização do procedimento de eliminação acelerada devem ser consideradas.

Vacinação

Dois estudos clínicos demonstraram que as vacinas com neoantígenos inativados (primeira vacinação) ou as de reexposição antigénica foram seguras e eficazes durante o tratamento com teriflunomida. A utilização de vacinas vivas atenuadas pode implicar um risco de infeções, devendo ser evitada.

Terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras

Uma vez que a leflunomida é o composto de origem da teriflunomida, a coadministração de teriflunomida com leflunomida não é recomendada.

A coadministração com terapêuticas antineoplásicas ou imunossupressoras utilizadas no tratamento de EM não foi avaliada. Os estudos de segurança realizados, em que a teriflunomida foi administrada em conjunto com interferão beta ou com acetato de glatirâmero durante um máximo de um ano, não revelaram qualquer problema de segurança específico, embora tenha sido observada uma maior taxa de acontecimentos adversos em comparação com a monoterapia com teriflunomida. A segurança a longo prazo destas combinações no tratamento da esclerose múltipla não foi estabelecida.

Mudar para ou de teriflunomida

Com base nos dados clínicos relacionados com a administração concomitante de teriflunomida com interferão beta ou com acetato de glatirâmero, não é necessário um período de espera para iniciar a administração de teriflunomida após o interferão beta ou acetato de glatirâmero, nem para iniciar a administração de interferão beta ou acetato de glatirâmero após a teriflunomida.

Devido à semivida longa do natalizumab, a exposição concomitante e, conseqüentemente, efeitos imunitários concomitantes, podem ocorrer até 2-3 meses após a interrupção de natalizumab se a administração de teriflunomida for iniciada de imediato. Por este motivo, é necessário precaução ao mudar os doentes de natalizumab para teriflunomida.

Com base na semivida de fingolimod, é necessário um intervalo de 6 semanas sem terapêutica para atingir a eliminação do fármaco na circulação e um período de 1 a 2 meses para que os linfócitos regressem aos níveis normais após a interrupção de fingolimod. O início da administração de teriflunomida durante este intervalo resultará na exposição concomitante com fingolimod. Esta situação pode resultar num efeito aditivo sobre o sistema imunitário e, por este motivo, exigir maiores cuidados.

Nos doentes com EM, o valor $t_{1/2z}$ mediano foi de aproximadamente 19 dias após doses repetidas de 14 mg. Se for tomada a decisão de interromper o tratamento com teriflunomida durante o intervalo de 5 semividas (cerca de 3,5 meses, ou mais em alguns doentes), o início de outras terapêuticas poderá resultar em exposição concomitante com teriflunomida. Esta situação pode resultar num efeito aditivo sobre o sistema imunitário e, por este motivo, exigir maiores cuidados.

Interferência com a determinação dos níveis de cálcio ionizado

A medição dos níveis de cálcio ionizado poderá apresentar valores falsamente diminuídos durante o tratamento com leflunomida e/ou teriflunomida (o metabolito ativo da leflunomida), dependendo do tipo de analisador de cálcio ionizado utilizado (por exemplo, analisador de gases no sangue). Por conseguinte, é necessário questionar a plausibilidade dos níveis diminuídos de cálcio ionizado observados nos doentes com tratamento com leflunomida ou teriflunomida. Em caso de medições dúbias, é recomendado determinar a concentração sérica de cálcio ajustada pela albumina total.

População pediátrica

Pancreatite

Num ensaio clínico pediátrico, foram observados casos de pancreatite, alguns agudos, em doentes em tratamento com teriflunomida (ver secção 4.8). Os sintomas clínicos incluíam dor abdominal, náuseas e/ou vômitos. A amilase e lipase sérica estavam elevadas nestes doentes. O tempo de início variou entre alguns meses a três anos. Os doentes devem ser informados dos sintomas característicos da pancreatite. Se houver suspeita de pancreatite, as enzimas pancreáticas e os parâmetros laboratoriais relacionados devem ser obtidos. Se a pancreatite for confirmada, a teriflunomida deverá ser descontinuada e deve ser iniciado um procedimento de eliminação acelerada (ver secção 5.2).

Excipientes com efeito conhecido

Lactose

Uma vez que os comprimidos de Teriflunomida Accord contêm lactose, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas de outras substâncias sobre a teriflunomida

A hidrólise é a via de biotransformação principal da teriflunomida, podendo também sofrer oxidação numa via secundária.

Indutores potentes do citocromo P450 (CYP) e de proteínas de transporte

A coadministração de doses repetidas (600 mg uma vez por dia durante 22 dias) de rifampicina (um indutor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), assim como de um indutor da bomba de efluxo glicoproteína-P [P-gp] e da proteína resistente do cancro da mama [BCRP] com teriflunomida (dose única de 70 mg), resultou numa redução de aproximadamente 40% na exposição à teriflunomida. A rifampicina e outros indutores potentes conhecidos do CYP e das proteínas transportadores, como a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hipericão (erva de S. João), devem ser utilizados com precaução durante o tratamento com teriflunomida.

Colestiramina ou carvão ativado

Recomenda-se que os doentes a tomar teriflunomida não recebam tratamento com colestiramina ou carvão ativado, visto que isso resultaria numa diminuição rápida e significativa na concentração plasmática, a não ser que seja pretendida uma eliminação acelerada. Pensa-se que o mecanismo consista na interrupção da reciclagem enterohepática e/ou na diálise gastrointestinal da teriflunomida.

Interações farmacocinéticas da teriflunomida sobre outras substâncias

Efeito da teriflunomida sobre o substrato do CYP2C8: repaglinida

Foi observado um aumento na C_{max} média e AUC (de 1,7x e 2,4x, respetivamente) da repaglinida após doses repetidas de teriflunomida, sugerindo que a teriflunomida é um inibidor do CYP2C8 *in vivo*. Por este motivo, os medicamentos metabolizados pela CYP2C8, p. ex., a repaglinida, paclitaxel, pioglitazona ou rosiglitazona, devem ser utilizados com precaução durante o tratamento com teriflunomida.

Efeito da teriflunomida sobre contraceptivos orais: 0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel

Foi observado um aumento na C_{max} média e AUC_{0-24} (de 1,58 e 1,54 vezes, respetivamente) do etinilestradiol e na C_{max} e AUC_{0-24} (de 1,33 e 1,41 vezes, respetivamente) de levonorgestrel após doses repetidas de teriflunomida. Embora não se considere que esta interação da teriflunomida prejudique a eficácia dos contraceptivos orais, a seleção ou ajuste da terapêutica contraceptiva oral utilizada em conjunto com teriflunomida, deve ser ponderada.

Efeito da teriflunomida sobre o substrato do CYP1A2: cafeína

A administração de doses repetidas de teriflunomida diminuiu a C_{max} média e AUC da cafeína (substrato do CYP1A2) em 18% e 55%, respetivamente, sugerindo que a teriflunomida pode ser um indutor fraco do CYP1A2 *in vivo*. Por este motivo, os medicamentos metabolizados pela CYP1A2 (p. ex., duloxetine, alosetron, teofilina e tizanidina) devem ser utilizados com precaução durante o tratamento com teriflunomida, uma vez que esta pode reduzir a eficácia destes medicamentos.

Efeito da teriflunomida sobre a varfarina

A administração de doses repetidas de teriflunomida não teve efeito na farmacocinética da S-varfarina, indicando que a teriflunomida não é um inibidor nem um indutor do CYP2C9. No entanto, foi observada uma redução de 25% na relação normalizada internacional (INR) máxima quando a teriflunomida foi coadministrada com varfarina, em comparação com a administração individual de varfarina. Por este motivo, quando a varfarina é coadministrada com teriflunomida, recomenda-se um acompanhamento e monitorização da INR.

Efeito da teriflunomida sobre substratos do transportador de aniões orgânicos 3 (OAT3)

Foi observado um aumento na C_{max} média e AUC (de 1,43x e 1,54x, respetivamente) da cefaclor após doses repetidas de teriflunomida, sugerindo que a teriflunomida é um inibidor da OAT3 *in vivo*. Por este motivo, recomenda-se precaução quando a teriflunomida é coadministrada com substratos da OAT3, tais como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, cetoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Efeito da teriflunomida sobre substratos da BCRP e/ou do polipéptido transportador de aniões orgânicos B1 e B3 (OATP1B1/B3)

Foi observado um aumento na C_{max} média e AUC (de 2,65 e 2,51 vezes, respetivamente) da rosuvastatina após doses repetidas de teriflunomida. No entanto, não foi observado um impacto aparente deste aumento sobre a exposição plasmática da rosuvastatina na atividade da HMB-CoA redutase. Para a rosuvastatina, recomenda-se uma redução de dose de 50% para coadministração com teriflunomida. Com outros substratos da BCRP (p. ex., metotrexato, topotecano, sulfasalazina, daunorrubicina, doxorubicina) e da família de OATP, especialmente os inibidores da HMG-Co redutase (p. ex., sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), a administração concomitante de teriflunomida também deve ser realizada com precaução. Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de uma exposição excessiva aos fármacos, devendo ser considerada a redução da dose destes fármacos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Utilização em doentes do sexo masculino

O risco de toxicidade mediada pelo pai para o embrião/feto, associado ao tratamento com teriflunomida, é considerado baixo (ver secção 5.3).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de teriflunomida em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Teriflunomida pode provocar defeitos congénitos graves quando administrada durante a gravidez. Teriflunomida é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e após o tratamento enquanto a concentração de teriflunomida no plasma estiver acima de 0,02 mg/l. Durante este período, as mulheres devem falar com o seu médico acerca de qualquer plano para interromper ou alterar a contraceção. As crianças do sexo feminino e/ou pais/cuidadores das crianças do sexo feminino devem ser informados sobre a necessidade de contactar o médico prescriptor, assim que a criança do sexo feminino em tratamento com teriflunomida tiver a primeira menstruação. Deve ser fornecido aconselhamento às novas doentes com potencial para engravidar sobre a contraceção e o risco potencial para o feto. A referência a um médico ginecologista deve ser considerada.

Se ocorrer um atraso na menstruação ou existir qualquer outro motivo para suspeitar de uma gravidez, a doente terá de descontinuar teriflunomida e avisar o médico imediatamente para realizar um teste de gravidez; se o teste for positivo, o médico e a doente deverão discutir o risco para a gravidez. É

possível que a diminuição rápida do nível de teriflunomida no sangue através da utilização do procedimento de eliminação acelerada descrito abaixo, assim que for observado o atraso da menstruação, possa diminuir o risco para o feto.

No caso de mulheres que recebem tratamento com teriflunomida e que pretendem engravidar, o medicamento deve ser interrompido e recomenda-se a utilização do procedimento de eliminação acelerada para atingir mais rapidamente uma concentração inferior a 0,02 mg/l (ver abaixo).

Se não for utilizado um procedimento de eliminação acelerada, os níveis de teriflunomida no plasma deverão manter-se acima de 0,02 mg/l durante, em média, 8 meses; no entanto, alguns doentes podem demorar 2 anos a alcançar concentrações no plasma abaixo de 0,02 mg/l. Por este motivo, as concentrações de teriflunomida no plasma devem ser medidas antes da mulher tentar engravidar. Quando for confirmada uma concentração de teriflunomida no plasma abaixo de 0,02 mg/l, a concentração plasmática deve ser determinada novamente após, pelo menos, 14 dias. Se as duas medições da concentração plasmática estiverem abaixo de 0,02 mg/l, não é esperado qualquer risco para o feto.

Para obter mais informações sobre o teste das amostras, contacte o Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou o respetivo representante local (ver secção 7).

Procedimento de eliminação acelerada

Depois de interromper o tratamento com teriflunomida:

- administrar 8 g de colestiramina 3 vezes por dia durante 11 dias, ou 4 g de colestiramina três vezes por dia, se a dose de 8 g de colestiramina três vezes por dia não for bem tolerada.
- em alternativa, é possível administrar 50 g de carvão ativado em pó de 12 em 12 horas durante 11 dias.

Contudo, após a utilização de qualquer um dos procedimentos de eliminação acelerada, continua a ser necessário realizar 2 testes de verificação separados com 14 dias de intervalo e aplicar um período de espera de um mês e meio entre a primeira ocorrência de uma concentração plasmática inferior a 0,02 mg/l e a fertilização.

A colestiramina e o carvão em pó ativado podem influenciar a absorção de estrogénios e progestagénios, podendo interferir com a fiabilidade de contraceptivos orais durante o procedimento de eliminação acelerada com colestiramina ou carvão em pó ativado. Recomenda-se a utilização de outros métodos contraceptivos.

Amamentação

Os estudos em animais revelaram excreção de teriflunomida no leite. A teriflunomida é contraindicada durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Os resultados dos estudos em animais não demonstraram um efeito na fertilidade (ver secção 5.3). Embora existam dados limitados para o ser humano, não se antecipa qualquer efeito na fertilidade feminina ou masculina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Teriflunomida Accord sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Caso ocorram efeitos indesejáveis como, por exemplo, tonturas, observadas com a administração de leflunomida, o composto de origem, a capacidade de concentração e de reação do doente pode ser afetada. Nestes casos, os doentes devem evitar conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas nos doentes tratados com teriflunomida (7 mg e 14 mg) foram: cefaleias (17,8%; 15,7%), diarreia (13,1%; 13,6%), ALT aumentada (13%; 15%), náuseas (8%; 10,7%) e alopecia (9,8%; 13,5%). De uma forma geral, os casos de cefaleias, diarreia, náuseas e alopecia foram ligeiros ou moderados, transitórios e raramente conduziram à interrupção do tratamento.

A teriflunomida é o principal metabolito da leflunomida. O perfil de segurança da leflunomida em doentes com artrite reumatoide ou artrite psoriática pode ser relevante durante a prescrição de teriflunomida a doentes com EM.

Lista tabulada de reações adversas

A teriflunomida foi avaliada num total de 2.267 doentes expostos a teriflunomida (1.155 a teriflunomida 7 mg e 1.112 a teriflunomida 14 mg) uma vez por dia, durante um período mediano de 672 dias, em quatro estudos controlados com placebo (1.045 e 1.002 doentes para teriflunomida 7 mg e 14 mg, respetivamente) e um estudo com comparador ativo (110 doentes em cada um dos grupos de tratamento com teriflunomida) em doentes adultos com formas recorrentes de EM (esclerose múltipla surto-remissão, EMSR).

São listadas abaixo as reações adversas observadas nos estudos com teriflunomida controlados com placebo em doentes adultos, notificadas para teriflunomida 7 mg ou 14 mg em estudos clínicos em doentes adultos. As frequências foram definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são indicadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Infeções e infestações		Gripe, Infeção das vias respiratórias superiores, Infeção do trato urinário, Bronquite, Sinusite, Faringite, Cistite, Gastroenterite viral, Infeções pelo vírus do herpes ^b , Infeção dentária, Laringite, Tinha do pé	Infeções graves incluindo sepsis ^a			
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia ^b Anemia	Trombocitopenia ligeira (plaquetas $< 100G/l$)			
Doenças do sistema imunitário		Reações anafiláticas ligeiras	Reações de hipersensibilidade (imediatas ou retardadas) incluindo			

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
			anafilaxia e angioedema			
Perturbações do foro psiquiátrico		Ansiedade				
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Parestesia, Ciática, Síndrome do canal cárpico	Hiperestesias, Nevralgia, Neuropatia periférica			
Cardiopatias		Palpitações				
Vasculopatias		Hipertensão ^b				
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Doença pulmonar intersticial			Hipertensão pulmonar
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Náuseas	Pancreatite ^{b,c} , Dor abdominal superior, Vômitos, Dor de dentes	Estomatite, Colite			
Afeções hepatobiliares	Alanina aminotransferase (ALT) aumentada ^b	Gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada ^b , Aspartataminotransferase aumentada ^b		Hepatite aguda		Lesão hepática induzida por medicamentos (DILI)
Doenças do metabolismo e da nutrição			Dislipidemia			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia	Erupção cutânea, Acne	Doenças ungueais, Psoríase (incluindo psoríase pustular ^{a,b}), Reações cutâneas graves ^a			
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor musculoesquelética, Mialgias, Artralgias				
Doenças renais e urinárias		Poliúria				
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Menorragia				
Perturbações gerais e		Dor, Astenia				

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
alterações no local de administração						
Exames complementares de diagnóstico		Diminuição do peso, Número de neutrófilos diminuído ^b , Número de leucócitos diminuído ^b , Elevação da creatina-fosfoquinase sérica				
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Dor pós-traumática			

a: ver descrição detalhada na respetiva secção

b: ver secção 4.4

c: a frequência é “frequente” em crianças, baseado em estudos clínicos controlados em pediatria; a frequência é “pouco frequente” em adultos

Descrição de reações adversas selecionadas

Alopecia

A alopecia foi observada como enfraquecimento, diminuição da densidade ou perda de pelos/cabelo, com ou sem alteração da textura dos pelos ou cabelo, em 13,9% dos doentes tratados com teriflunomida 14 mg em comparação com 5,1% dos doentes tratados com placebo.

A maioria dos casos foi descrita como difusa ou generalizada no couro cabeludo (não foi observada uma perda total de cabelo) e ocorreu sobretudo durante os primeiros 6 meses, tendo-se resolvido em 121 de 139 doentes (87,1%) tratados com teriflunomida 14mg. A interrupção do tratamento devido a alopecia foi de 1,3% nos grupos de teriflunomida 14 mg, em comparação com 0,1% no grupo de placebo.

Efeitos hepáticos

Os seguintes parâmetros foram detetados em doentes adultos, durante os estudos controlados com placebo:

ALT aumentada (com base nos dados laboratoriais) em comparação com o estado no início do estudo - População de segurança nos estudos controlados com placebo		
	Placebo (N=997)	Teriflunomida 14 mg (N=1002)
>3 LSN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 LSN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 LSN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 LSN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 LSN e TBILI >2 LSN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Foram observados aumentos ligeiros das transaminases, com ALT abaixo ou igual a 3 vezes o LSN, com maior frequência nos grupos tratados com teriflunomida em comparação com o grupo placebo. A frequência das elevações acima de 3 vezes o LSN, e superiores, mostraram-se equilibradas entre os grupos de tratamento. Estas elevações das transaminases ocorreram sobretudo nos primeiros 6 meses de tratamento e mostraram-se reversíveis após a interrupção do tratamento. O tempo de recuperação variou entre meses e anos.

Efeitos na tensão arterial

Os seguintes valores foram determinados durante os estudos controlados com placebo em doentes adultos:

- tensão arterial sistólica foi >140 mm Hg em 19,9% dos doentes a receber 14 mg/dia de teriflunomida, em comparação com 15,5% dos doentes a receber placebo;
- tensão arterial sistólica foi >160 mm Hg em 3,8% dos doentes a receber 14 mg/dia de teriflunomida, em comparação com 2,0% dos doentes a receber placebo;
- tensão arterial diastólica foi >90 mm Hg em 21,4% dos doentes a receber 14 mg/dia de teriflunomida, em comparação com 13,6% dos doentes a receber placebo.

Infeções

Nos estudos controlados com placebo em doentes adultos, não foi observado aumento das infeções graves com teriflunomida 14 mg (2,7%) em comparação com o placebo (2,2%). Ocorreram infeções oportunistas graves em 0,2% de cada grupo. Foram notificadas infeções graves por vezes fatais, incluindo sépsis, pós-comercialização.

Efeitos Hematológicos

Foi observada uma diminuição no número médio de leucócitos (<15% em relação ao nível inicial, sobretudo uma diminuição do número de neutrófilos e linfócitos) nos estudos controlados com placebo com teriflunomida em doentes adultos, embora tenha sido observada uma diminuição maior em alguns doentes. A diminuição no número médio em relação ao nível inicial ocorreu durante as primeiras 6 semanas, tendo estabilizado ao longo do tempo durante o tratamento, mas a níveis reduzidos (inferior a uma redução de 15% em relação ao valor inicial). O efeito no número de eritrócitos (<2%) e de plaquetas (<10%) foi menos acentuado.

Neuropatia periférica

Nos estudos controlados com placebo em doentes adultos, a neuropatia periférica, incluindo polineuropatia e mononeuropatia (p. ex., síndrome do canal cárpico), foi observada com maior frequência nos doentes a tomar teriflunomida do que nos doentes que tomaram placebo. Nos estudos principais controlados com placebo, a incidência de neuropatia periférica confirmada por estudos da condução nervosa foi de 1,9% (17 doentes em 898) no grupo a receber 14 mg de teriflunomida, em comparação com 0,4% (4 doentes em 898) dos doentes com placebo. O tratamento foi interrompido em 5 doentes com neuropatia periférica no grupo de teriflunomida 14 mg. Após a interrupção do tratamento, foi observada uma recuperação em 4 destes doentes.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)

Não parece existir um maior risco de desenvolvimento maligno com teriflunomida nos dados dos estudos clínicos. O risco de malignidade, especialmente de doenças linfoproliferativas, é aumentado com a utilização de outros agentes com efeito no sistema imunitário (efeito classe).

Reações cutâneas graves

Foram notificados casos de reações cutâneas graves com teriflunomida pós-comercialização (ver secção 4.4).

Astenia

Nos estudos controlados com placebo em doentes adultos, as frequências para astenia foram de 2,0%, 1,6% e 2,2% nos grupos placebo, teriflunomida 7 mg e teriflunomida 14 mg, respetivamente.

Psoríase

Nos estudos controlados com placebo, as frequências para psoríase foram 0,3%, 0,3% e 0,4% nos grupos placebo, teriflunomida 7 mg e teriflunomida 14 mg, respetivamente.

Doenças gastrointestinais

Foram notificados, com pouca frequência, casos de pancreatite com teriflunomida em adultos em contexto de pós-comercialização, incluindo casos de pancreatite necrosante e pseudoquisto pancreático. Os acontecimentos de pancreatite podem ocorrer em qualquer momento do tratamento com teriflunomida, podendo levar à hospitalização e/ou requerer tratamento corretivo.

População pediátrica

O perfil de segurança observado em doentes pediátricos (dos 10 aos 17 anos de idade) em tratamento com teriflunomida diariamente foi, em geral, semelhante ao observado em doentes adultos. No entanto, num estudo pediátrico (166 doentes: 109 no grupo de teriflunomida e 57 no grupo placebo), foram notificados casos de pancreatite em 1,8% (2/109) dos doentes tratados com teriflunomida em comparação com nenhum doente do grupo placebo, na fase de dupla ocultação. Um desses acontecimentos levou à hospitalização e requereu tratamento corretivo. Em doentes pediátricos tratados com teriflunomida na fase aberta do estudo, foram notificados 2 casos adicionais de pancreatite (um foi notificado como acontecimento grave, o outro como acontecimento não grave, de intensidade ligeira) e um caso de pancreatite aguda grave (com pseudo-papiloma). Em dois destes 3 doentes, a pancreatite levou à hospitalização. Os sintomas clínicos nestes doentes incluíram a dor abdominal, náuseas e/ou vómitos e níveis séricos elevados de amilase e lipase. Todos os doentes recuperaram após a descontinuação do tratamento, o procedimento de eliminação acelerada (ver secção 4.4) e tratamento corretivo.

As seguintes reações adversas foram mais frequentemente notificadas na população pediátrica do que na população adulta:

- Foi notificada alopecia em 22,0% dos doentes tratados com teriflunomida *versus* 12,3% em doentes tratados com placebo.
- Foram notificadas infeções em 66,1% dos doentes tratados com teriflunomida *versus* 45,6% em doentes tratados com placebo. Entre eles, a nasofaringite e infeções do trato respiratório superior foram mais frequentemente notificadas com teriflunomida.
- Foi notificado o aumento de CK em 5,5% dos doentes tratados com teriflunomida *versus* 0% em doentes tratados com placebo. A maioria dos casos foi associada a exercício físico documentado.
- Foi notificada parestesia em 11,0% dos doentes tratados com teriflunomida *versus* 1,8% em doentes tratados com placebo.
- Foi notificada dor abdominal em 11,0% dos doentes tratados com teriflunomida *versus* 1,8% em doentes tratados com placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Não existem observações relativamente a sobredosagem ou intoxicação com teriflunomida no ser humano. Foi administrada uma dose diária de 70 mg de teriflunomida a indivíduos saudáveis durante

um período máximo de 14 dias. As reações adversas foram consistentes com o perfil de segurança para a teriflunomida nos doentes com EM.

Tratamento

Em caso de sobredosagem ou toxicidade relevante, recomenda-se o tratamento com colestiramina ou carvão ativado para acelerar a eliminação. O procedimento de eliminação recomendado consiste em doses de 8 mg de colestiramina, três vezes por dia durante 11 dias. Se este regime não for bem tolerado, pode ser utilizada uma dose de 4 g de colestiramina três vezes por dia durante 11 dias. Em alternativa, se não for possível utilizar colestiramina, podem ser administradas doses de 50 g de carvão ativado, duas vezes por dia durante 11 dias. Em caso de problemas de tolerância, a administração de colestiramina ou de carvão ativado não tem de ocorrer em dias consecutivos (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores. Imunossuppressores seletivos, Código ATC: L04AA31.

Mecanismo de ação

A teriflunomida é um agente imunomodulador com propriedades anti-inflamatórias que inibe, de forma seletiva e reversível, a enzima mitocondrial dihidroorotato desidrogenase (DHO-DH) que está funcionalmente ligada à cadeia respiratória. Como consequência da inibição, a teriflunomida geralmente reduz a proliferação de células em divisão rápida, cuja expansão depende da síntese *de novo* de pirimidina. O mecanismo exato do efeito terapêutico da teriflunomida sobre a EM não é totalmente compreendido, mas é mediado pela diminuição do número de linfócitos T.

Efeitos farmacodinâmicos

Sistema imunitário

Efeitos nos números de células imunitárias no sangue: Nos estudos controlados com placebo, uma dose diária de 14 mg de teriflunomida resultou numa diminuição média ligeira no número de linfócitos, inferior a $0,3 \times 10^9/l$, observada ao longo dos primeiros 3 meses de tratamento e com manutenção destes níveis até ao final do tratamento.

Potencial de prolongamento do intervalo QT

Num estudo exaustivo do intervalo QT, controlado com placebo, em indivíduos saudáveis, a teriflunomida a concentrações médias estáveis não apresentou qualquer potencial de prolongamento do intervalo QTcF em comparação com o placebo: a maior diferença média de tempo ajustado entre a teriflunomida e o placebo foi de 3,45 ms, com o limite superior do IC de 90% correspondente a 6,45 ms.

Efeito na função tubular renal

Nos estudos controlados com placebo, foram observadas diminuições médias do ácido úrico sérico entre 20 a 30% nos doentes tratados com teriflunomida em comparação com o placebo. A diminuição média do fósforo sérico no grupo de teriflunomida foi de 10%, em comparação com o placebo. Estes efeitos consideram-se relacionados com um aumento da excreção tubular renal e não relacionados com alterações da função glomerular.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da teriflunomida foi demonstrada em dois estudos controlados com placebo, os estudos TEMSO e o TOWER, os quais avaliaram doses diárias únicas de 7 mg e de 14 mg de teriflunomida em doentes adultos com EM.

Um total de 1.088 doentes com EMSR, foram aleatorizados no estudo TEMSO para receber 7 mg (n=366) ou 14 mg (n=359) de teriflunomida ou placebo (n= 363) durante 108 semanas. Todos os doentes apresentaram um diagnóstico comprovado de EM (com base nos critérios de McDonald (2001)), um percurso clínico recidivante, com ou sem progressão, e tinham apresentado pelo menos 1 surto no ano anterior ao estudo, ou pelo menos 2 surtos nos 2 anos anteriores ao estudo. No momento de entrada no estudo, os doentes apresentaram um valor na escala expandida de estado de incapacidade (EDSS) $\leq 5,5$.

A idade média da população do estudo foi de 37,9 anos. A maioria dos doentes tinham Esclerose Múltipla Surto-Remissão (91,5%), mas um subgrupo tinha Esclerose Múltipla Progressiva Secundária (4,7%) ou Esclerose Múltipla Recidivante Progressiva (3,9%). A média do número de surtos durante o ano antes da inclusão no estudo foi de 1,4 em que 36,2% dos doentes tinham lesões realçadas por gadolínio no início do estudo. A mediana das classificações EDSS no início do estudo foi 2,50; 249 doentes (22,9%) apresentaram $> 3,5$ na escala EDSS, no momento da entrada no estudo. A duração média da doença, desde os primeiros sintomas, foi de 8,7 anos. Durante um período de 2 anos antes do início do estudo, a maioria dos doentes (73%), não recebeu terapêutica modificadora da doença. Os resultados do estudo são apresentados na Tabela 1.

Os resultados de segurança no seguimento da extensão do estudo TEMSO de longo prazo (duração mediana do tratamento de aproximadamente 5 anos, duração máxima do tratamento de aproximadamente 8,5 anos) não apresentaram resultados de segurança novos ou inesperados.

Um total de 1169 doentes com EMSR foram aleatorizados no estudo TOWER para receber 7 mg (n=408) ou 14 mg (n=372) de teriflunomida ou placebo (n=389) durante um período de tratamento variável que terminou 48 semanas após a aleatorização do último doente. Todos os doentes apresentaram um diagnóstico comprovado de EM (com base nos critérios de McDonald (2005)), um percurso clínico recidivante, com ou sem progressão, e tinham apresentado pelo menos 1 surto no ano anterior ao estudo, ou pelo menos 2 surtos nos 2 anos anteriores ao estudo. No momento de entrada no estudo, os doentes apresentaram um valor na escala expandida de estado de incapacidade (EDSS) $\leq 5,5$. A idade média da população do estudo foi de 37,9 anos. A maioria dos doentes tinham esclerose múltipla surto-remissão (97,5%), mas um subgrupo tinha esclerose múltipla progressiva secundária (0,8%) ou esclerose múltipla recidivante progressiva (1,7%). A média do número de surtos durante o ano antes da inclusão no estudo foi de 1,4, lesões realçadas por gadolínio: sem dados. A mediana das classificações EDSS no início do estudo foram respetivamente de 2,50: 298 doentes (25,5%) apresentaram $> 3,5$ na escala EDSS, no momento da entrada no estudo. A duração média da doença, desde os primeiros sintomas, foi de 8,0 anos. Durante um período de 2 anos antes do início do estudo, a maioria dos doentes (67,2%), não recebeu terapêutica modificadora da doença. Os resultados do estudo são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 Resultados principais (para a dose aprovada, população ITT)

	Estudo TEMSO		Estudo TOWER	
	Teriflunomida 14 mg	Placebo	Teriflunomida 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Resultados Clínicos				
Taxa de surtos anual	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Diferença de risco (IC_{95%})</i>	-0,17 (-0,26; -0,08) ^{***}		-0,18 (-0,27; -0,09) ^{****}	
Doentes Sem surtos <small>semana 108</small>	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Razão de risco (IC _{95%})	0,72 (0,58; 0,89) ^{**}		0,63 (0,50; 0,79) ^{****}	
Progressão sustentada de incapacidade de 3 meses <small>semana 108</small>	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Razão de risco (IC_{95%})</i>	0,70 (0,51; 0,97) [*]		0,68 (0,47; 1,00) [*]	
Progressão sustentada de incapacidade de 6 meses <small>semana 108</small>	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Razão de risco (IC_{95%})</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	

	Estudo TEMSO		Estudo TOWER	
	Teriflunomida 14 mg	Placebo	Teriflunomida 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Parâmetros finais de RM			Não foi medido	
Alteração em BOD ₁₀₈ ⁽¹⁾ semana	0,72	2,21		
<i>Alteração em comparação com Placebo</i>	67%***			
Média do Nº de lesões realçadas por Gd _{semana 108}	0,38	1,18		
<i>Alteração em comparação com Placebo (IC_{95%})</i>	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Número de lesões individuais ativas por teste	0,75	2,46		
<i>Alteração em comparação com Placebo (IC_{95%})</i>	69% (59%; 77%)****			

**** p<0.0001 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 em comparação com placebo

(1) Carga da doença (BOD: *burden of disease*): volume total de lesão (T2 e T1 hipointenso) em ml

Eficácia em doentes com elevada atividade da doença:

Foi observado um efeito consistente do tratamento nos surtos e no tempo para a progressão sustentada de incapacidade de 3 meses num subgrupo de doentes no estudo TEMSO (n=127) com elevada atividade da doença. Devido ao desenho do estudo, a elevada atividade da doença foi definida como dois ou mais surtos durante um ano, e com uma ou mais lesões realçadas por Gd sobre o cérebro de RM. Não foram realizadas análises semelhantes no estudo TOWER, uma vez que não foram obtidos dados de RM.

Não existem dados disponíveis para os doentes que não responderam de forma completa e adequada a um ciclo de interferão beta-1a (normalmente, pelo menos, um ano de tratamento), que tiveram pelo menos 1 surto no ano anterior durante o tratamento e, pelo menos, 9 lesões T2 hipotensas na RM craniana ou pelo menos 1 lesão realçada por Gd, ou doentes com uma taxa de surtos inalterada ou com um aumento de taxa de surtos no ano anterior, em comparação com os 2 anos anteriores.

TOPIC foi um estudo com dupla ocultação, controlado por placebo, que avaliou doses diárias únicas de 7 mg e de 14 mg de teriflunomida, até 108 semanas, em doentes com um primeiro acontecimento clínico desmielinizante (idade média 32,1 anos). O parâmetro final primário foi o tempo para um segundo acontecimento clínico (surto). Um total de 618 doentes foram aleatorizados para receber 7 mg (n = 205) ou 14 mg (n = 216) de teriflunomida ou placebo (n = 197). O risco de um segundo ataque clínico durante 2 anos foi de 35,9% no grupo placebo e 24,0% no grupo de tratamento com teriflunomida 14 mg (razão de risco: 0,57, intervalo de confiança de 95%: 0,38 a 0,87; p=0,0087). Os resultados do estudo TOPIC confirmaram a eficácia de teriflunomida em EMSR (incluindo EMSR com um primeiro acontecimento clínico desmielinizante e lesões de RM disseminadas no tempo e espaço).

A eficácia da teriflunomida foi comparada com a do interferão beta-1a administrado por via subcutânea (na dose recomendada de 44 µg três vezes por semana) em 324 doentes aleatorizados num estudo (TENERE) com uma duração mínima de tratamento de 48 semanas (máximo de 114 semanas). O risco de insucesso (surto confirmado ou interrupção permanente do tratamento, independentemente de qual surgiu primeiro) foi o parâmetro final primário. O número de doentes com interrupção permanente do tratamento no grupo de 14 mg de teriflunomida foi de 22 em 111 (19,8%), devido a efeitos adversos (10,8%), falta de eficácia (3,6%), outras razões (4,5%) e sem seguimento (0,9%). O número de doentes com interrupção permanente do tratamento no grupo do interferão beta-1a administrado por via subcutânea foi de 30 em 104 (28,8%), devido a efeitos adversos (21,2%), falta de eficácia (1,9%), outras razões (4,8%) e fraca adesão ao protocolo (1%). A dose de 14 mg/dia de teriflunomida não mostrou ser estatisticamente superior ao interferão beta-1a para o parâmetro final primário: a percentagem de doentes com insucesso do tratamento após 96 semanas, calculada pelo

método de Kaplan-Meier, foi de 41,1% versus 44,4% (teriflunomida 14 mg versus grupo interferon beta-1a, p=0,595).

População pediátrica

Crianças e adolescentes (10 aos 17 anos de idade)

O estudo EFC11759/TERIKIDS foi um estudo internacional com dupla ocultação, controlado por placebo em doentes pediátricos dos 10 aos 17 anos com EM surto-remissão que avaliou doses diárias de teriflunomida (ajustadas para atingir uma exposição equivalente à dose de 14 mg em adultos) durante 96 semanas, seguido por uma extensão sem ocultação. Todos os doentes tiveram, pelo menos, 1 surto durante 1 ano ou, pelo menos, 2 surtos nos 2 anos anteriores ao estudo. As avaliações neurológicas foram realizadas na triagem e a cada 24 semanas até à conclusão, e em visitas não programadas por suspeita de surto. Os doentes com surto clínico ou alta atividade de ressonância magnética (RM) de pelo menos 5 lesões em T2 novas ou aumentadas em 2 exames consecutivos foram alocados, antes das 96 semanas, à extensão sem ocultação para garantir o tratamento ativo. O parâmetro final primário consistiu no tempo até primeiro surto clínico após a aleatorização. O tempo para o primeiro surto clínico confirmado ou alta atividade de RM, o que ocorrer primeiro, foi predefinido como uma análise de sensibilidade, uma vez que inclui as condições clínicas e de RM que se qualificam para a alocação no período sem ocultação.

Um total de 166 doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber teriflunomida (n=109) ou placebo (n=57). À entrada, os doentes do estudo tinham uma pontuação EDSS $\leq 5,5$; a média de idade foi de 14,6 anos; o peso médio foi de 58,1 kg; a duração média da doença desde o diagnóstico foi de 1,4 anos; e a média das lesões em T1 captantes de Gd avaliadas por RM foi de 3,9 lesões no início do estudo. Todos os doentes tiveram EM Surto-Remissão com a pontuação mediana de EDSS de 1,5 no início do estudo. O tempo médio de tratamento foi de 362 dias com o placebo e 488 dias com a teriflunomida. A transição do período de dupla ocultação para o tratamento sem ocultação devido à alta atividade de RM foi mais frequente do que o previsto, e mais frequente e precoce no grupo de placebo do que no grupo de teriflunomida (26% no placebo, 13% na teriflunomida).

A teriflunomida reduziu o risco de surto clínico em 34% em relação ao placebo, sem atingir significância estatística (p=0,29) (Tabela 2). Na análise de sensibilidade predefinida, a teriflunomida atingiu uma redução estatisticamente significativa no risco combinado de surto clínico ou alta atividade de RM em 43% em relação ao placebo (p=0,04) (Tabela 2).

A teriflunomida reduziu significativamente o número de lesões em T2 novas e aumentadas por imagem em 55% (p=0,0006) (análise *post-hoc* também ajustada para contagens iniciais de T2: 34%, p=0,0446), e o número de lesões em T1 captantes de Gadolínio por imagem em 75% (p <0,0001) (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados clínicos e RM de EFC11759/TERIKIDS

População IIT EFC11759	Teriflunomida (N=109)	Placebo (N=57)
Marcadores clínicos		
Tempo para o primeiro surto clínico, Probabilidade (IC 95%) de surto confirmado na Semana 96	0,39 (0,29; 0,48)	0,53 (0,36; 0,68)
Probabilidade (IC 95%) de surto confirmado na Semana 48	0,30 (0,21; 0,39)	0,39 (0,30; 0,52)
Razão de risco (IC de 95%)	0,66 (0,39; 1,11) [^]	

População ITT EFC11759	Teriflunomida (N=109)	Placebo (N=57)
Tempo para o primeiro surto clínico confirmada ou alta atividade de RM, Probabilidade (IC 95%) de surto confirmado ou alta atividade de RM na semana 96 <i>Probabilidade (IC 95%) de surto confirmado ou alta atividade de ressonância magnética na semana 48</i>	0,51 (0,41; 0,60) 0,38 (0,29; 0,47)	0,72 (0,58; 0,82) 0,56 (0,42; 0,68)
Razão de risco (IC de 95%)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Principais marcadores de RM		
Número ajustado de lesões em T2 novas ou aumentadas, Estimativa (IC 95%) <i>Estimativa (IC de 95%), análise post-hoc também ajustada para contagens iniciais de T2</i>	4,74 (2,12; 10,57) 3,57 (1,97; 6,46)	10,52 (4,71; 23,50) 5,37 (2,84; 10,16)
Risco relativo (IC 95%) Risco relativo (IC 95%), <i>análise post-hoc analysis também ajustada para contagens iniciais em T2</i>	0,45 (0,29; 0,71)** 0,67 (0,45; 0,99)*	
Número ajustado de lesões em T1 captantes de gadolínio, Estimativa (IC 95%)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Risco relativo (IC 95%)	0,25 (0,13; 0,51)***	
[^] p≥0,05 comparado com o placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 A probabilidade foi baseada no estimador Kaplan-Meier e a Semana 96 foi o fim do tratamento do estudo (EOT).		

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o medicamento de referência contendo teriflunomida em crianças com idade desde o nascimento até menos de 10 anos em tratamento para esclerose múltipla (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O tempo mediano necessário para alcançar a concentração máxima no plasma situou-se entre 1 a 4 horas pós-dose, após uma administração repetida de teriflunomida por via oral, com elevada biodisponibilidade (aproximadamente 100%).

A ingestão de alimentos não parece ter um efeito clinicamente relevante na farmacocinética da teriflunomida.

A partir dos parâmetros farmacocinéticos médios previstos calculados com base na análise da farmacocinética da população (PopPK) utilizando dados de voluntários saudáveis e de doentes com EM, ocorre uma evolução lenta para a concentração estável (ou seja, aproximadamente 100 dias (3,5 meses) para atingir 95% das concentrações do estado estacionário) e a razão de acumulação de AUC calculada é de aproximadamente 34x.

Distribuição

A teriflunomida liga-se extensivamente a proteínas plasmáticas (>99%), provavelmente à albumina, e distribui-se principalmente no plasma. O volume de distribuição é de 11 l após uma única administração por via intravenosa (IV). No entanto, este valor é provavelmente maior do que o estimado, visto que foi observada uma distribuição extensiva nos órgãos em ratos.

Biotransformação

A teriflunomida é moderadamente metabolizada e é o único componente detetado no plasma. A via de biotransformação principal da teriflunomida é a hidrólise, podendo também sofrer oxidação numa via secundária. As vias secundárias envolvem a oxidação, N-acetilação e conjugação com sulfatos.

Eliminação

A teriflunomida é excretada no trato gastrointestinal sobretudo através da biliar como uma substância ativa não alterada, provavelmente por secreção direta. A teriflunomida é um substrato da bomba de efluxo BCRP, a qual pode estar envolvida na secreção direta. Ao longo de 21 dias, 60,1% da dose administrada é excretada nas fezes (37,5%) e urina (22,6%). Após um procedimento de eliminação rápida com colestiramina, foi obtida uma quantidade adicional de 23,1% (sobretudo nas fezes). Com base na previsão individual de parâmetros farmacocinéticos com o modelo PopPK da teriflunomida em voluntários saudáveis e doentes com EM o valor $t_{1/2z}$ mediano foi de aproximadamente 19 dias após doses repetidas de 14 mg. Após uma única administração por via intravenosa, a eliminação total de teriflunomida do corpo foi de 30,5 ml/h.

Procedimento de eliminação acelerada: colestiramina e carvão ativado

A eliminação de teriflunomida na circulação pode ser acelerada pela administração de colestiramina ou carvão ativado, possivelmente através da interrupção dos processos de reabsorção ao nível do intestino. As concentrações de teriflunomida medidas durante um procedimento de 11 dias, para aceleração da eliminação de teriflunomida com 8 g de colestiramina três vezes por dia, 4 g de colestiramina três vezes por dia ou 50 g de carvão ativado duas vezes por dia, após a interrupção do tratamento com teriflunomida, demonstraram que estes regimes são eficazes na aceleração da eliminação de teriflunomida, resultando numa diminuição de mais de 98% da concentração de teriflunomida no plasma, com a colestiramina a apresentar um efeito mais rápido do que o carvão. Após a interrupção de teriflunomida e a administração de 8 mg de colestiramina três vezes por dia, a concentração de teriflunomida no plasma diminuiu 52% no final do dia 1, 91% no final do dia 3, 99,2% no final do dia 7 e 99,9% no final do dia 11. A escolha entre estes 3 procedimentos de eliminação deverá depender da tolerância do doente. Se a dose de 8 g de colestiramina três vezes por dia não for bem tolerada, pode ser utilizada uma dose de 4 g de colestiramina três vezes por dia. Em alternativa, pode ser utilizado carvão ativado (não é necessário que os 11 dias sejam consecutivos, a não ser que seja necessário fazer descer a concentração de teriflunomida no plasma rapidamente).

Linearidade/não linearidade

A exposição sistémica aumenta de forma proporcional à dose após a administração por via oral de doses de 7 ou 14 mg de teriflunomida.

Características em grupos específicos de doentes

Sexo e doentes idosos

Foram identificadas várias fontes de variabilidade intrínseca em indivíduos saudáveis e em doentes com EM, com base na análise da PopPK: idade, peso corporal, sexo, raça e níveis de albumina e de bilirrubina. No entanto, o impacto destes fatores é limitado ($\leq 31\%$).

Compromisso hepático

O compromisso hepático ligeiro e moderado não demonstrou ter impacto na farmacocinética da teriflunomida. Assim, não deverá ser necessário ajustar a dose para doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. No entanto, a teriflunomida é contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.3).

Compromisso renal

O compromisso renal grave não demonstrou ter impacto na farmacocinética da teriflunomida. Assim, não deverá ser necessário ajustar a dose para doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave.

População pediátrica

Em doentes pediátricos com peso corporal >40 kg tratados com 14 mg uma vez por dia, as exposições no estado estacionário situaram-se no intervalo observado em doentes adultos tratados com o mesmo regime posológico.

Em doentes pediátricos com peso corporal ≤ 40 kg tratados com 7 mg uma vez por dia (baseado nos dados clínicos limitados e simulações), as exposições no estado estacionário situaram-se no intervalo observado em doentes adultos tratados com 14 mg uma vez por dia.

As concentrações mínimas de estado estacionário observadas foram altamente variáveis entre os indivíduos, como observado para doentes adultos com EM.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

A administração repetida por via oral de teriflunomida a ratos, ratazanas e cães durante 3, 6 e 12 meses, respetivamente, revelou que os principais alvos de toxicidade são a medula óssea, órgãos linfoides, cavidade oral/trato gastrointestinal, órgãos genitais e pâncreas. Foi também detetado um efeito oxidante nos eritrócitos. A anemia, o número diminuído de plaquetas e os efeitos no sistema imunitário, incluindo leucopenia, linfopenia e infeções secundárias, foram relacionados com os efeitos na medula óssea e/ou órgãos linfoides. A maioria dos efeitos refletem o modo básico de ação do composto (inibição de células em divisão). Os animais são mais sensíveis à farmacologia e, consequentemente, à toxicidade, da teriflunomida do que o ser humano. Por este motivo, a toxicidade nos animais foi detetada a níveis de exposição equivalentes ou abaixo dos níveis terapêuticos humanos.

Potencial genotóxico e carcinogénico

A teriflunomida não demonstrou efeitos mutagénicos *in vitro* nem clastogénicos *in vivo*. A clastogenicidade observada *in vitro* foi considerada um efeito indireto relacionado com o desequilíbrio dos nucleótidos disponíveis resultante da farmacologia da inibição da DHO-DH. O metabolito secundário TFMA (4-trifluorometilanilina) teve efeitos mutagénicos e clastogénicos *in vitro*, mas não *in vivo*.

Não foram identificados efeitos carcinogénicos em ratos e murganhos.

Toxicidade reprodutiva

A fertilidade não foi afetada em ratos, apesar dos efeitos adversos da teriflunomida sobre os órgãos genitais masculinos, incluindo um número diminuído de espermatozoides. Não foram observadas malformações externas nas ninhadas de ratos do sexo masculino que receberam teriflunomida antes de acasalar com fêmeas sem tratamento. A teriflunomida mostrou efeitos embriotóxicos e teratogénicos em ratos e coelhos a doses situadas na gama terapêutica humana. Os efeitos adversos na ninhada foram também observados quando a teriflunomida foi administrada a ratos fêmeas grávidas durante a gestação e amamentação. O risco de toxicidade mediada pelo pai para o embrião/feto, associado ao tratamento com teriflunomida, é considerado baixo. A exposição calculada para o plasma feminino através do sêmen de um doente tratado é 100 vezes inferior à exposição do plasma após a administração por via oral de 14 mg de teriflunomida.

Toxicidade em animais juvenis

Ratos juvenis que receberam teriflunomida oral durante 7 semanas desde o desmame até à maturação sexual não revelaram efeitos adversos no crescimento, desenvolvimento físico ou neurológico, aprendizagem e memória, atividade locomotora, desenvolvimento sexual ou fertilidade. Os efeitos adversos incluíram anemia, redução da responsividade linfóide, resposta de anticorpos dependente de células T diminuída de forma dependente da dose e concentrações de IgM e IgG consideravelmente diminuídas, que geralmente coincidiram com observações em estudos de toxicidade de dose repetida

em ratos adultos. No entanto, o aumento de células B observado em ratos juvenis não foi observado em ratos adultos. A importância desta diferença é desconhecida, mas a reversibilidade completa foi demonstrada como para a maioria dos outros acontecimentos. Devido à elevada sensibilidade dos animais à teriflunomida, os ratos juvenis foram expostos a níveis mais baixos do que os de crianças e adolescentes na dose humana máxima recomendada (DHMR).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

lactose monohidratada
amido de milho
celulose microcristalina
glicolato de amido sódico
sílica coloidal anidra
hidroxipropilcelulose
estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Comprimidos revestidos por película de 7 mg

Hipromelose (E464)
dióxido de titânio (E171)
talco (E553b)
macrogol (E1521)
laca de alumínio índigo carmim (E132)
óxido de ferro amarelo (E172)

Comprimidos revestidos por película de 14 mg

Hipromelose (E464)
dióxido de titânio (E171)
talco (E553b)
macrogol (E1521)
laca de alumínio índigo carmim (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos revestidos por película de 7 mg

Blisters de alumínio/alumínio acondicionados em embalagens exteriores contendo 14, 28, 84 e 98 comprimidos revestidos por película.

Blisters de alumínio/alumínio perfurados de dose unitária acondicionados em embalagens exteriores contendo 14x1, 28x1, 84x1 e 98x1 comprimidos revestidos por película.

Comprimidos revestidos por película de 14 mg

Blisters de alumínio/alumínio acondicionados em embalagens exteriores contendo 28 comprimidos revestidos por película.

Blisters de alumínio/alumínio perfurados de dose unitária acondicionados em embalagens exteriores contendo 28x1 e 84x1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Comprimidos revestidos por película de 7 mg

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

Comprimidos revestidos por película de 14 mg

EU/1/22/1693/001 28 comprimidos
EU/1/22/1693/002 28 x 1 comprimidos (dose unitária)
EU/1/22/1693/003 84 comprimidos
EU/1/22/1693/004 84 x 1 comprimidos (dose unitária)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 09 de novembro de 2022.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Países Baixos

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar um programa educativo com a Autoridade Nacional Competente.

Após a discussão e concordância com as Autoridades Nacionais Competentes de cada estado Membro onde o Teriflunomida Accord é comercializado, o Titular da AIM deve assegurar, antes e depois do lançamento, que todos os Profissionais de Saúde que se espere que utilizem Teriflunomida Accord recebam os seguintes itens:

- Resumo das Características do Medicamento (RCM)
- Material Educacional para os Profissionais de Saúde
- Cartão educacional do doente

Os materiais educacionais para os Profissionais de Saúde (PS) vão incluir os seguintes elementos:

1. Os PS devem discutir com os seus doentes os problemas de segurança específicos de Teriflunomida Accord descritos em baixo, incluindo as análises e precauções necessárias para uma utilização segura na primeira prescrição e regularmente durante tratamento:
 - Risco de efeitos hepáticos
 - Efetuar testes ao funcionamento do fígado, antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento
 - Educar o doente sobre os sinais e sintomas de doença hepática e da necessidade de informar o PS caso surja algum deles
 - Risco potencial de teratogenicidade
 - Lembrar às mulheres com potencial para engravidar, incluindo adolescentes/ seus pais-cuidadores, que Teriflunomida Accord é contraindicado em mulheres grávidas e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam um método contraceptivo eficaz durante e após o tratamento.
 - Avaliar regularmente o potencial de gravidez em doentes do sexo feminino, incluindo doentes com menos de 18 anos de idade.
 - Informar as crianças do sexo feminino e/ou pais/cuidadores de crianças do sexo feminino sobre a necessidade de contactar o médico prescriptor assim que a criança do sexo feminino em tratamento com Teriflunomida Accord tiver a primeira menstruação. Deve ser fornecido aconselhamento às novas doentes com potencial para engravidar sobre a contraceção e o risco potencial para o feto.
 - Verificar gravidez antes de iniciar tratamento
 - Educar as doentes com potencial para engravidar sobre a necessidade de utilizarem métodos contraceptivos eficazes durante e depois do tratamento com teriflunomida
 - Lembrar aos doentes para informar imediatamente o seu médico se interromperem a contraceção ou antes de alterarem as medidas de contraceção
 - Se as doentes engravidarem apesar de utilizarem medidas contraceptivas, devem interromper imediatamente o tratamento com Teriflunomida Accord e contactar o médico, que deverá:
 - Considerar e discutir com a doente a utilização do procedimento de eliminação acelerada
 - Comunicar qualquer caso de gravidez à Accord Healthcare, telefonando ou contactando [para ser preenchido a nível nacional com os detalhes de contacto relevantes], independentemente dos resultados adversos observados.
 - Risco de hipertensão
 - Verificar se existe um histórico de hipertensão e que a tensão arterial deverá ser adequadamente controlada, durante o tratamento
 - Verificar a tensão arterial antes do início do tratamento com teriflunomida e periodicamente durante o tratamento.
 - Risco de efeitos hematológicos

- Discutir o risco da diminuição do número de células sanguíneas (que afeta principalmente os glóbulos brancos) e a necessidade de realizar hemograma com contagem diferencial com base em sinais e sintomas, antes do tratamento e periodicamente durante o tratamento.
- Risco de infeções/ infeções graves
 - Discutir a necessidade de contactar o médico no caso de sinais/sintomas de infeção, ou se o doente tomar outros medicamentos que afetem o sistema imunitário. Se ocorrer uma infeção grave, considere o procedimento de eliminação acelerada.
- 2. Chamada de atenção para disponibilizar aos doentes/representante legal um Cartão Educacional para os Doentes, incluindo o preenchimento dos detalhes de contacto, e disponibilizar Cartões Educacionais de substituição para os Doentes, se necessário;
- 3. Chamada de atenção para discutir regularmente com o doente/representante legal o conteúdo do cartão do doente em cada consulta, pelo menos uma vez por ano durante o tratamento.
- 4. Incentivar os doentes para contactar o seu médico de EM e/ou Clínico Geral caso ocorra algum dos sinais e sintomas discutidos no cartão educacional para o doente;
- 5. Na renovação da prescrição, são verificados os efeitos indesejáveis, são discutidos os riscos existentes e a sua prevenção e são feitas verificações de modo a assegurar a monitorização adequada.

O cartão educacional para os doentes está alinhado com as informações do folheto informativo e inclui os seguintes elementos-chave:

1. Uma chamada de atenção, tanto para os doentes como para os PS's envolvidos no seu tratamento, que o doente está a ser tratado com teriflunomida, um medicamento que:
 - Não deverá ser utilizado em mulheres grávidas
 - Necessita do uso concomitante de medidas de contraceção eficazes em mulheres com potencial para engravidar
 - Necessita de um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento
 - Afeta a função hepática
 - Afeta a contagem de células sanguíneas e o sistema imunitário
2. Informação para educar o doente sobre efeitos indesejáveis relevantes:
 - Para estar atento a certos sinais e sintomas que podem indicar doença hepática ou infeção, e para contactar imediatamente o médico/PS, caso estes ocorram
 - Recordar às doentes que devem informar os seus médicos se estiverem a amamentar
 - Um lembrete para mulheres com potencial para engravidar incluindo raparigas e os seus pais/cuidadores
 - Para a utilização de medidas de contraceção eficazes durante e após o tratamento com teriflunomida
 - Que o seu médico irá fornecer aconselhamento sobre os potenciais riscos para o feto e a necessidade de contraceção eficaz
 - Interromper imediatamente o tratamento com teriflunomida caso suspeite que possa estar grávida e para contactar imediatamente o seu médico
 - Um lembrete para pais/cuidadores ou raparigas:
 - Para contactar o seu médico quando a doente tiver a primeira menstruação a fim de obter aconselhamento sobre a contraceção e o risco potencial para o feto
 - Se mulheres com potencial para engravidar ficarem grávidas:
 - Recordar as doentes e PS's relativamente ao procedimento de eliminação acelerada
 - Recordar os doentes para mostrar o Cartão Educacional aos Médicos/PS's envolvidos no tratamento médico (especialmente no caso de uma emergência médica e/ou se novos Médicos/PS's estiverem envolvidos)
 - Registrar a data da primeira prescrição e os detalhes de contacto dos seus prescritores
3. Incentivar os doentes para ler completamente o FI

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos revestidos por película
teriflunomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 7 mg de teriflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
14x1 comprimidos revestidos por película
28x1 comprimido revestidos por película
84x1 comprimido revestidos por película
98x1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Teriflunomida Accord 7 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER E BLISTER DE DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos
teriflunomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos revestidos por película
teriflunomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 14 mg de teriflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: lactose. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
28 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
28x1 comprimido revestidos por película
84x1 comprimido revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Teriflunomida Accord 14 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER E BLISTER DE DOSE UNITÁRIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos
teriflunomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Accord

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Via oral

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos revestidos por película **Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos revestidos por película** teriflunomida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Teriflunomida Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Teriflunomida Accord
3. Como tomar Teriflunomida Accord
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Teriflunomida Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Teriflunomida Accord e para que é utilizado

O que é Teriflunomida Accord

Teriflunomida Accord contém a substância ativa teriflunomida que é um agente imunomodulador e adapta o sistema imunitário para limitar o seu ataque ao sistema nervoso.

Para que é utilizado Teriflunomida Accord

Teriflunomida Accord é utilizado em adultos e em crianças e adolescentes (10 ou mais anos de idade) para tratar esclerose múltipla surto-remissão (EM).

O que é a esclerose múltipla

A EM é uma doença de longo prazo que afeta o sistema nervoso central (SNC). O SNC é constituído pelo cérebro e medula espinal. Na esclerose múltipla, a inflamação destrói a bainha protetora (chamada mielina) que reveste os nervos no SNC. Este processo denomina-se desmielinização. Isto impede o funcionamento correto dos nervos.

As pessoas com uma forma recorrente de esclerose múltipla apresentam episódios repetidos (surtos) de sintomas físicos provocados por um funcionamento incorreto dos nervos. Estes sintomas variam de doente para doente, mas costumam envolver:

- dificuldade em andar
- problemas na visão
- problemas de equilíbrio.

Os sintomas podem desaparecer completamente depois do surto terminar, mas ao longo do tempo, podem manter-se alguns problemas entre surtos. Isto pode resultar em incapacidade física que pode interferir com a sua atividade diária.

Como funciona Teriflunomida Accord

Teriflunomida Accord ajuda a proteger o sistema nervoso central contra ataques do sistema imunitário, ao limitar o aumento de algumas células brancas no sangue (linfócitos). Isto limita a inflamação que leva à lesão do nervo na EM.

2. O que precisa de saber antes de tomar Teriflunomida Accord

Não tome Teriflunomida Accord:

- se tem alergia à teriflunomida ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
 - se alguma vez desenvolveu uma erupção cutânea grave ou descamação da pele, bolhas e/ou feridas na boca após tomar teriflunomida ou leflunomida,
 - se tem problemas de fígado graves,
 - se está grávida, se pensa estar grávida ou se está a amamentar,
 - se sofre de qualquer problema grave que afeta o seu sistema imunitário p. ex., síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA),
 - se tem qualquer problema grave na medula óssea, ou se tem um número baixo de glóbulos vermelhos ou brancos no sangue, ou um número baixo de plaquetas no sangue,
 - se sofre de uma infeção grave,
 - se tem problemas renais graves que necessitem de diálise,
 - se tem um número excessivamente baixo de proteínas no sangue (hipoproteïnemia),
- Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Teriflunomida Accord

- se tiver problemas de fígado e/ou consome uma quantidade substancial de álcool. O seu médico poderá realizar análises ao sangue para verificar o funcionamento do fígado, antes e durante o tratamento. Se os resultados da análise indicarem um problema no fígado, o seu médico poderá interromper o tratamento com Teriflunomida Accord. Consulte a secção 4.
- se tiver tensão arterial alta (hipertensão), independentemente de estar ou não controlada por medicamentos. Teriflunomida Accord pode provocar um aumento da tensão arterial. O seu médico irá verificar a sua tensão arterial antes de começar o tratamento e regularmente a partir daí. Consulte a secção 4.
- se tiver uma infeção. Antes de tomar Teriflunomida Accord, o seu médico irá assegurar-se que tem glóbulos brancos e plaquetas suficientes no sangue. Como Teriflunomida Accord diminui o número de células brancas no sangue, isto pode afetar a sua habilidade para lutar contra a infeção. O seu médico poderá realizar análises ao sangue para verificar os seus glóbulos brancos, se acha que tem uma infeção. Infeções pelo vírus do herpes, incluindo herpes oral ou herpes zoster (zona), podem ocorrer com o tratamento com teriflunomida. Em alguns casos, ocorreram complicações graves. Deve informar imediatamente o seu médico se suspeitar que tem quaisquer sintomas de infeções pelo vírus do herpes. Consulte a secção 4.
- tiver reações cutâneas graves.
- tiver sintomas respiratórios.
- tiver fraqueza, dormência e dor nas mãos e pés.
- vai ser vacinado.
- tomar leflunomida com Teriflunomida Accord.
- estiver a mudar de ou para Teriflunomida Accord.
- está prestes a fazer uma análise específica ao sangue (nível de cálcio). Podem ser detetados níveis de cálcio falsamente baixos.

Reações respiratórias

Informe o seu médico se tiver tosse inexplicável e dispneia (falta de ar). O seu médico poderá realizar testes adicionais.

Crianças e adolescentes

Teriflunomida Accord não se destina à utilização em crianças com menos de 10 anos de idade, uma vez que não foi estudado em doentes com EM nesta faixa etária.

As advertências e precauções listadas acima também se aplicam a crianças. A seguinte informação é importante para crianças e seus cuidadores:

- foi observada inflamação do pâncreas em doentes a receber teriflunomida. O médico do seu filho pode fazer exames ao sangue caso suspeite de uma inflamação do pâncreas.

Outros medicamentos e Teriflunomida Accord

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica.

Em particular, fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar um dos seguintes:

- leflunomida, metotrexato e outros medicamentos que afetam o sistema imunitário (normalmente chamados imunossuppressores ou imunomoduladores)
- rifampicina (um medicamento utilizado para o tratamento da tuberculose e outras infeções)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína para a epilepsia
- Hipericão ou erva de S. João (um medicamento homeopático para a depressão)
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida ou rosiglitazona para a diabetes
- daunorrubicina, doxorubicina, paclitaxel, ou topotecano para o cancro
- duloxetina para a depressão, incontinência urinária ou doença renal na diabetes
- alosetron para o tratamento da diarreia grave
- teofilina para a asma
- tizanidina, um relaxante muscular
- varfarina, um medicamento anticoagulante que torna o sangue mais fluido para evitar a formação de coágulos sanguíneos
- contraceptivos orais (que contenham etinilestradiol e levonorgestrel)
- cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina para infeções
- indometacina, cetoprofeno para dores ou inflamação
- furosemida para doença cardíaca
- cimetidina para redução do ácido gástrico
- zidovudina para a SIDA
- rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina para hipercolesterolemia (colesterol alto)
- sulfasalazina para a doença inflamatória do intestino e artrite reumatóide
- colestiramina para o colesterol alto ou alívio da comichão na doença do fígado
- carvão ativado para reduzir a absorção de medicamentos ou outras substâncias

Gravidez e amamentação

Não tome Teriflunomida Accord se estiver grávida ou se suspeitar que possa estar **grávida**. Se estiver grávida ou engravidar enquanto estiver a tomar Teriflunomida Accord, existe um maior risco de defeitos congénitos (defeitos de nascimento) para o bebé. As mulheres com potencial para engravidar não devem tomar este medicamento sem utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Se a sua filha tiver a primeira menstruação enquanto toma Teriflunomida Accord, deverá informar o médico, que fornecerá aconselhamento especializado relativamente à contraceção e o potencial risco em caso de gravidez.

Fale com o seu médico se planear engravidar depois de interromper o tratamento com Teriflunomida Accord, uma vez que é necessário assegurar que o nível deste medicamento no seu sangue é suficientemente baixo antes de tentar engravidar. Para ocorrer naturalmente, a eliminação da substância ativa pode demorar até 2 anos. Este período pode ser reduzido para algumas semanas ao tomar certos medicamentos que aceleram a remoção de Teriflunomida Accord do seu corpo.

Em qualquer caso, deve ser realizada uma análise ao sangue para confirmar, que a substância ativa foi suficientemente removida do seu corpo e, é necessária uma confirmação do seu médico de que o nível de Teriflunomida Accord no sangue é suficientemente baixo para permitir engravidar.

Fale com o seu médico para obter mais informações sobre as análises laboratoriais.

Se suspeitar de que está grávida enquanto tomar Teriflunomida Accord ou no período de dois anos após a interrupção do tratamento, terá de descontinuar Teriflunomida Accord e contactar o seu médico **imediatamente** para fazer um teste de gravidez. Se o teste confirmar a gravidez, o seu médico poderá sugerir o tratamento com certos medicamentos que removem Teriflunomida Accord rapidamente e suficientemente do corpo, uma vez que tal poderá diminuir o risco para o seu bebé.

Contraceção

Deve utilizar um método eficaz de contraceção durante e após o tratamento com Teriflunomida Accord. A teriflunomida permanece no sangue durante um longo período de tempo depois de interromper o tratamento. Mantenha a utilização de um método contraceetivo eficaz depois de interromper o tratamento.

- Continue a contraceção até que o nível de Teriflunomida Accord no sangue seja suficientemente baixo – o seu médico irá verificar isso.
- Fale com o seu médico para saber qual o melhor método contraceetivo para si e se for necessário uma alteração da contraceção.

Não tome Teriflunomida Accord se estiver a amamentar, uma vez que a teriflunomida é excretada no leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Teriflunomida Accord pode provocar tonturas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação. Se for afetado, não conduza nem utilize máquinas.

Teriflunomida Accord contém lactose

Teriflunomida Accord contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Teriflunomida Accord contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Teriflunomida Accord

O tratamento com Teriflunomida Accord será supervisionado por um médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Adultos

A dose recomendada é um comprimido de 14 mg por dia.

Crianças e adolescentes (10 ou mais anos de idade)

A dose depende do peso corporal:

- Crianças e adolescentes com peso corporal superior a 40 kg: um comprimido de 14 mg por dia.
- Crianças e adolescentes com peso corporal igual ou inferior a 40 kg: um comprimido de 7 mg por dia.

Crianças e adolescentes que atingem um peso corporal estável acima de 40 kg serão instruídos pelo seu médico a mudar para um comprimido de 14 mg por dia.

Via/modo de administração

Teriflunomida Accord é tomado por via oral. Teriflunomida Accord é tomado todos os dias, uma única vez por dia, a qualquer hora.

Deve engolir o comprimido inteiro com alguma água.

Teriflunomida Accord pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Teriflunomida Accord do que deveria

Se tiver tomado demasiado Teriflunomida Accord, fale com o seu médico imediatamente. Pode sentir efeitos indesejáveis semelhantes aos descritos na secção 4 em baixo.

Caso se tenha esquecido de tomar Teriflunomida Accord

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora marcada.

Se parar de tomar Teriflunomida Accord

Não deixe de tomar Teriflunomida Accord nem altere a sua dose sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis podem surgir com este medicamento.

Efeitos indesejáveis graves

Alguns efeitos indesejáveis podem ser ou tornar-se graves, se lhe ocorrer alguma destas situações, **informe imediatamente o seu médico.**

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- inflamação do pâncreas que pode incluir sintomas como dor na região abdominal, náuseas ou vômitos (a frequência é classificada como frequente em doentes pediátricos e pouco frequente em doentes adultos).

Pouco frequente (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- reações alérgicas que podem incluir sintomas de erupção cutânea, urticária, inchaço dos lábios, língua ou face ou dificuldade em respirar súbita
- reações da pele severas que podem incluir sintomas de erupção cutânea, formação de bolhas, febre ou úlceras na boca
- infeções graves ou sépsis (um tipo de infeção potencialmente fatal) que pode incluir sintomas como febre alta, tremores, arrepios, diminuição do fluxo urinário, ou confusão
- inflamação dos pulmões que pode incluir sintomas de falta de ar ou tosse persistente

Desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- doença grave no fígado que pode incluir sintomas como amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos, urina mais escura que o normal, náuseas e vômitos sem explicação, ou dor abdominal

Podem ocorrer **outros efeitos indesejáveis** com a seguinte frequência:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dor de cabeça
- Diarreia, enjojo
- Aumento da ALT (aumento nos níveis de certas enzimas hepáticas no sangue) indicado nas análises
- Adelgaçamento dos pelos/cabelo

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Gripe, infeção das vias respiratórias superiores, infeção do trato urinário, bronquite, sinusite, garganta inflamada e sensação de desconforto ao engolir, cistite, gastroenterite viral, infeção dentária, laringite, infeção fúngica do pé

- Infecções pelo vírus do herpes, incluindo herpes oral e herpes zoster (zona) com sintomas como bolhas, ardor, prurido, adormecimento ou dor na pele, normalmente num dos lados da parte superior do corpo ou face, e outros sintomas, como febre e fraqueza
- Valores laboratoriais: uma diminuição no número de glóbulos vermelhos (anemia), alterações nos resultados dos testes do fígado e nos glóbulos brancos (ver secção 2), também foram observados aumentos de uma enzima muscular (creatina fosfoquinase).
- Reações alérgicas ligeiras
- Sensação de ansiedade
- Sensação de picadas, fraqueza, dormência, formiguelo ou dor na parte inferior das costas ou nas pernas (ciática); sensação de dormência, ardor, formiguelo ou dor nas mãos e dedos (síndrome do canal cárpico);
- Sentir o coração a bater
- Aumento da tensão arterial
- Enjoo (vómitos), dor de dentes, dor abdominal superior
- Erupção cutânea, acne
- Dor nos tendões, articulações, ossos (dor musculoesquelética), dor muscular
- Necessidade de urinar com maior frequência
- Menstruações abundantes
- Dor
- Falta de energia ou sentir-se cansado (astenia)
- Perda de peso

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Diminuição no número de plaquetas (trombocitopenia ligeira)
- Sensação ou sensibilidade aumentada, especialmente na pele; dor aguda ou pulsátil em um ou mais nervos, problemas nos nervos dos braços ou pernas (neuropatia periférica)
- Doenças ungueais, reações cutâneas graves
- Dor pós-traumática
- Psoríase
- Inflamação da boca/lábios
- Níveis anormais de gordura (lípidos) no sangue
- Inflamação do cólon (colite)

Raros (pode afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- Inflamação ou lesão no fígado

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Hipertensão respiratória

Crianças (10 ou mais anos de idade) e adolescentes

Os efeitos indesejáveis listados acima também se aplicam a crianças e adolescentes. A seguinte informação adicional é importante para crianças, adolescentes e seus cuidadores:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Inflamação do pâncreas

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Te riflunomida Accord

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Teriflunomida Accord

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos revestidos por película

- A substância ativa é a teriflunomida. Cada comprimido contém 7 mg de teriflunomida.
- Os outros componentes são lactose monohidratada, amido de milho, celulose microcristalina, glicolato de amido sódico, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), macrogol (E1521), laca de alumínio índigo carmim (E132), óxido de ferro amarelo (E172).

Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos revestidos por película

- A substância ativa é a teriflunomida. Cada comprimido contém 14 mg de teriflunomida.
- Os outros componentes são lactose monohidratada, amido de milho, celulose microcristalina, glicolato de amido sódico, hidroxipropilcelulose, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), macrogol (E1521), laca de alumínio índigo carmim (E132).

Qual o aspeto de Teriflunomida Accord e conteúdo da embalagem

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos revestidos por película

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película hexagonais, de cor cinzento azulado a esverdeado claro a azul esverdeado pálido, com a gravação “T1” num lado e lisos do outro lado.

Teriflunomida Accord 7 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens exteriores contendo:

- 14, 28, 84 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio/alumínio.
- 14x1, 28x1, 84x1 e 98x1 comprimidos revestidos por película em blisters de alumínio/alumínio perfurados de dose unitária.

Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos revestidos por película

Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos revestidos por película pentagonais, de cor azul, com a gravação “T2” num lado e lisos do outro lado.

Teriflunomida Accord 14 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens exteriores contendo:

- 28 e 84 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio;
- 28x1 e 84x1 comprimidos em blisters de alumínio/alumínio perfurados de dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll De Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039, Espanha

Fabricante:

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Países Baixos

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / 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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTAÇÃO PARA A ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para a teriflunomida, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre infeções pelo vírus do herpes provenientes de ensaio(s) clínico(s), da literatura e de notificações espontâneas, incluindo, em alguns casos, uma relação temporal plausível, uma suspensão (de-challenge) e/ou reintrodução (re-challenge) positiva e, tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a teriflunomida e as infeções pelo vírus do herpes é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm teriflunomida deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à teriflunomida, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém(contêm) teriflunomida se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.