

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teriflunomide Accord 7 mg comprimate filmate
Teriflunomide Accord 14 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Teriflunomide Accord 7 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține teriflunomidă 7 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză 79 mg monohidrat.

Teriflunomide Accord 14 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține teriflunomidă 14 mg

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conține lactoză 72 mg monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Teriflunomidă Accord 7 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, de culoare gri verzui-albăstrui deschis până la albastru-verzui pal, de formă hexagonală, de aproximativ 7,3 x 6,9 mm, marcat cu „T1” pe o față și nemarcat pe cealaltă față.

Teriflunomidă Accord 14 mg comprimate filmate

Comprimat filmat pentagonal, cu dimensiunea de aproximativ 7,3 x 7,2 mm, albastru, marcat cu „T2” pe o față și nemarcat pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Teriflunomide Accord este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SM) (vă rugăm să citiți la pct. 5.1 informații importante privind grupele de pacienți la care a fost stabilită eficacitatea.)

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

Adulți

La adulți, doza recomandată pentru teriflunomidă este de 14 mg, o dată pe zi.

Copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste)

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală:

- Copii și adolescenți cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.
- Copii și adolescenți cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.

Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Teriflunomide Accord trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, din cauza datelor insuficiente referitoare la siguranță și eficacitate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, care nu efectuează ședințe de dializă.

Pacienții cu insuficiență renală severă, care efectuează ședințe de dializă, nu au fost evaluați.

Teriflunomida este contraindicată la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată.

Teriflunomida este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii (cu vârsta sub 10 ani)

Siguranța și eficacitatea teriflunomidei la copii cu vârsta sub 10 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele filmate sunt destinate administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Femei gravide sau femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu teriflunomidă și după acesta, atât timp cât concentrațiile plasmatice sunt mai mari de 0,02 mg/l (vezi pct. 4.6). Trebuie exclusă existența sarcinii înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu stări de imunodeficiență severă, de exemplu sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA).

Pacienți cu funcție medulară semnificativ deprimată sau cu anemie, leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie semnificative.

Pacienți cu infecție activă severă, până la vindecarea acesteia (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală severă, care efectuează ședințe de dializă, deoarece experiența clinică disponibilă la acest grup de pacienți este insuficientă.

Pacienți cu hipoproteinemie severă, de exemplu în cazul sindromului nefrotic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

Înainte de tratament

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidă, trebuie evaluate următoarele:

- Tensiunea arterială
- Alanin aminotransferaza/glutamopiruvat transferaza serică (ALT/GPTS)
- Hemoleucograma completă, inclusiv formula leucocitară și numărul de trombocite.

În timpul tratamentului

În timpul tratamentului cu teriflunomidă, trebuie monitorizate următoarele:

- Tensiunea arterială
 - Se verifică periodic
- Alanin aminotransferaza/glutamopiruvat transferaza serică (ALT/GPTS)
 - Enzimele hepatice trebuie evaluate la interval de cel puțin patru săptămâni pe parcursul primelor 6 luni de tratament și la intervale regulate ulterior.
 - Trebuie luată în considerare o monitorizare suplimentară atunci când teriflunomida este administrată pacienților cu afecțiuni hepatice pre-existente, în asociere cu alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau așa cum este indicat de semnele și simptomele clinice, precum greață, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie sau icter și/sau urină de culoare închisă inexplicabile. Enzimele hepatice trebuie evaluate la interval de două săptămâni în timpul primelor 6 luni de tratament și la interval de cel puțin 8 săptămâni ulterior, timp de cel puțin 2 ani de la inițierea tratamentului.
 - În cazul în care creșterile valorilor ALT (GPTS) sunt cuprinse între de 2 și până la 3 ori limita superioară a valorilor normale, monitorizarea trebuie efectuată săptămânal.
- Hemoleucograme complete trebuie efectuate pe baza semnelor și simptomelor clinice (de exemplu infecții) din timpul tratamentului.

Procedura de eliminare accelerată

Teriflunomida este eliminată lent din plasmă. În absența unei proceduri de eliminare accelerată, durează în medie 8 luni până când se ating concentrații plasmatice mai mici de 0,02 mg/l, cu toate că, din cauza variabilității individuale a clearance-ului substanței, poate dura până la 2 ani. După întreruperea tratamentului cu teriflunomidă, se poate utiliza oricând o procedură de eliminare accelerată (vezi pct. 4.6 și 5.2 pentru detalii referitoare la procedură).

Reacții hepatice

La pacienții tratați cu teriflunomidă, s-a observat creșterea valorilor enzimelor hepatice (vezi pct. 4.8). Aceste creșteri au apărut, mai ales, în primele 6 luni de tratament.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă, au fost observate cazuri de afectare hepatică indusă medicamentos (AHIM), care uneori au pus în pericol viața. Cele mai multe cazuri de AHIM au apărut cu o perioadă de timp până la debut de câteva săptămâni sau câteva luni de la inițierea tratamentului cu teriflunomidă, însă AHIM poate apărea și în cazul utilizării prelungite.

Riscul de creștere a valorilor enzimelor hepatice și de apariție a AHIM la administrarea teriflunomidei poate fi mai mare la pacienții cu afecțiuni hepatice pre-existente, tratament concomitent cu alte medicamente hepatotoxice și/sau în cazul consumului de cantități crescute de alcool etilic. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semnale și simptomele de afectare hepatică.

Dacă este suspectată afectarea hepatică, trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă și luată în considerare procedura de eliminare accelerată. În cazul în care se confirmă valorile crescute ale enzimelor hepatice (mai mari decât 3 ori LSVN), trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă.

În cazul întreruperii tratamentului, testele pentru funcția hepatică trebuie monitorizate până la normalizarea valorilor transaminazelor.

Hipoproteinemie

Deoarece teriflunomida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, iar această legare este dependentă de concentrația de albumină, este de așteptat ca valorile concentrației plasmatică a teriflunomidei libere să fie crescute la pacienții cu hipoproteinemie, de exemplu în cazul sindromului nefrotic. Teriflunomida nu trebuie utilizată la pacienții cu stări de hipoproteinemie severă.

Tensiune arterială

În timpul tratamentului cu teriflunomidă poate apărea creșterea tensiunii arteriale (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie controlată înainte de inițierea tratamentului cu teriflunomidă și, periodic, ulterior. Creșterea tensiunii arteriale trebuie tratată în mod adecvat înainte de și în timpul tratamentului cu teriflunomidă.

Infecții

La pacienții cu o infecție activă severă, inițierea tratamentului cu teriflunomidă trebuie amânată până la vindecarea acesteia.

În studiile placebo-controlate, nu a fost observată creșterea incidenței infecțiilor grave la administrarea teriflunomidei (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate cazuri de infecție cu virusul herpetic, inclusiv herpes oral și herpes zoster, în asociere cu tratamentul cu teriflunomidă (vezi pct. 4.8), unele dintre acestea fiind grave, inclusiv meningoencefalita herpetică și herpes diseminat. Acestea pot apărea oricând în timpul tratamentului. Din cauza efectului imunomodulator al teriflunomidei, dacă un pacient dezvoltă orice infecție gravă, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu teriflunomidă, iar înainte de reinițierea tratamentului trebuie reevaluate beneficiile și riscurile acestuia. Din cauza timpului de înjumătățire prelungit, poate fi avută în vedere eliminarea accelerată prin administrarea de colestiramină sau cărbune activat.

Pacienții tratați cu teriflunomidă trebuie instruiți să raporteze unui medic simptomele unor infecții. Pacienții cu infecții active acute sau cronice nu trebuie să înceapă tratamentul cu teriflunomidă până când infecția(infecțiile) nu se vindecă.

Nu este cunoscută siguranța administrării teriflunomidei la pacienți cu tuberculoză latentă, deoarece testele de depistare a tuberculozei nu au fost efectuate sistematic în cadrul studiilor clinice. Pacienții cu rezultate pozitive la testele de depistare a tuberculozei trebuie tratați conform practicii medicale standard înainte de tratament.

Reacții respiratorii

După punerea pe piață, la administrarea teriflunomidei au fost raportate boală pulmonară interstițială (BPI), precum și cazuri de hipertensiune pulmonară. Riscul poate fi crescut la pacienții care au avut BPI în antecedentele personale.

Este posibil ca boala pulmonară interstițială să prezinte un debut acut în orice moment pe parcursul tratamentului și un tablou clinic variabil. Boala pulmonară interstițială poate fi letală. Debutul recent sau agravarea simptomelor pulmonare, cum sunt tusea persistentă și dispneea, pot fi un motiv de întrerupere a tratamentului și de efectuare a unor investigații suplimentare, după cum este necesar. Dacă este necesară întreruperea tratamentului, trebuie avută în vedere inițierea unei proceduri de eliminare accelerată.

Reacții hematologice

A fost observată o scădere medie a numărului de leucocite cu mai puțin de 15% față de valorile de la momentul inițial (vezi pct. 4.8). Ca măsură de precauție, înainte de inițierea tratamentului trebuie să

fie disponibilă o hemoleucogramă completă, efectuată recent, inclusiv formula leucocitară și numărul de trombocite, iar în timpul tratamentului trebuie efectuată hemoleucograma completă în funcție de semnele și simptomele clinice (de exemplu infecții).

La pacienții cu anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie pre-existente, precum și la pacienții cu funcție medulară deprimată sau la cei cu risc de mielosupresie, riscul de tulburări hematologice este crescut. Dacă apar astfel de reacții, trebuie avută în vedere efectuarea procedurii de eliminare accelerată (vezi mai sus) pentru scăderea valorilor plasmaticice ale teriflunomidei.

În cazurile cu reacții hematologice severe, inclusiv pancitopenie, trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă și orice tratament mielosupresor concomitent și trebuie avută în vedere efectuarea procedurii de eliminare accelerată a teriflunomidei.

Reacții cutanate

La administrarea teriflunomidei, au fost raportate cazuri de reacții cutanate grave, uneori letale, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

Dacă se observă reacții cutanate și/sau la nivelul mucoaselor (stomatită ulcerativă) care ridică suspiciunea unor reacții cutanate generalizate importante și severe (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică - sindromul Lyell sau reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice), trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă și orice alt tratament asociat, posibil implicat, și trebuie inițiată imediat procedura de eliminare accelerată. În astfel de cazuri, pacienții nu trebuie expuși din nou la teriflunomidă (vezi pct. 4.3).

În timpul utilizării teriflunomidei, au fost raportate cazuri de psoriazis nou apărut (inclusiv psoriazis pustular) și cazuri de agravare a psoriazisului preexistent. Pot fi luate în considerare întreruperea tratamentului și inițierea unei proceduri de eliminare accelerată, ținându-se cont de boala pacientului și de antecedentele medicale ale acestuia.

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu teriflunomidă, au fost raportate cazuri de neuropatie periferică (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților, aceasta s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu teriflunomidă. Cu toate acestea, a existat o variabilitate mare în ceea ce privește rezultatul final; de exemplu, la anumiți pacienți neuropatia s-a remis, iar la alți pacienți simptomele au persistat. Dacă un pacient tratat cu teriflunomidă dezvoltă o neuropatie periferică confirmată, aveți în vedere întreruperea tratamentului cu teriflunomidă și efectuarea procedurii de eliminare accelerată.

Vaccinare

Două studii clinice au evidențiat că vaccinările cu neoantigen inactivat (prima vaccinare) sau cu antigen de rapel (reexpunere) au fost sigure și eficiente în timpul tratamentului cu teriflunomidă. Vaccinarea cu virusuri vii atenuate poate prezenta un risc de infecții și, prin urmare, trebuie evitată.

Terapii imunosupresoare sau imunomodulatoare

Deoarece leflunomida este precursorul teriflunomidei, nu este recomandată administrarea teriflunomidei în asociere cu leflunomida.

Nu a fost evaluată asocierea cu terapii antineoplazice sau imunosupresoare, utilizate în tratamentul SM. Studiile de evaluare a siguranței, în cadrul cărora teriflunomida a fost administrată în asociere cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer timp de până la un an, nu au evidențiat probleme specifice legate de siguranță, dar a fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, comparativ cu administrarea de teriflunomidă în monoterapie. Siguranța pe termen lung a acestor asocieri în tratamentul sclerozei multiple nu a fost stabilită.

Schimbarea tratamentului la sau de la teriflunomidă

Pe baza datelor clinice legate de administrarea teriflunomidei în asociere cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer, nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidă după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidă.

Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului, dacă administrarea de teriflunomidă este inițiată imediat, expunerea concomitentă și, prin urmare, efectele imune concomitente pot persista timp de până la 2-3 luni după întreruperea tratamentului cu natalizumab. De aceea, este necesară precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidă.

Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică al fingolimodului, după întreruperea acestuia sunt necesare un interval de 6 săptămâni fără tratament, pentru eliminarea din circulație, și o perioadă de 1 până la 2 luni pentru ca numărul de limfocite să revină în limitele valorilor normale. Inițierea administrării teriflunomidei în timpul acestui interval va determina expunerea concomitentă la fingolimod. Aceasta poate duce la un efect cumulativ asupra sistemului imunitar și, prin urmare, se recomandă precauție.

La pacienții cu SM, $t_{1/2z}$ median a fost de aproximativ 19 zile după administrarea repetată a unor doze de 14 mg. Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu teriflunomidă, inițierea altor tratamente pe perioada reprezentată de timpul de înjumătățire multiplicat cu 5 (de aproximativ 3,5 luni, deși poate fi o perioadă mai lungă la anumiți pacienți) va determina expunerea concomitentă la teriflunomidă. Aceasta poate duce la un efect cumulativ asupra sistemului imunitar și, prin urmare, se recomandă precauție.

Interferență cu determinarea valorilor serice de calciu ionic

Măsurarea valorilor serice de calciu ionic poate indica valori fals reduse în timpul tratamentului cu leflunomidă și/sau teriflunomidă (metabolitul activ al leflunomidei), în funcție de tipul de analizor al calciului ionic utilizat (de exemplu analizor pentru gazele sanguine). Prin urmare, plauzibilitatea valorilor serice reduse de calciu ionic observate trebuie pusă sub semnul întrebării la pacienții tratați cu leflunomidă sau teriflunomidă. În cazul unor măsurători nesigure, se recomandă determinarea concentrației totale de calciu seric corectate în funcție de albumină.

Copii și adolescenți

Pancreatită

În studiul clinic pediatric, la pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă au fost observate cazuri de pancreatită, unele acute (vezi pct. 4.8). Simptomele clinice au inclus dureri abdominale, greață și/sau vărsături. La acești pacienți, valorile amilazei și lipazei serice au fost crescute. Timpul până la debut a variat de la câteva luni până la trei ani. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice ale pancreatitei. Dacă se suspectează pancreatită, trebuie determinate valorile enzimelor pancreatice și ale parametrilor de laborator aferenți. Dacă pancreatita este confirmată, administrarea teriflunomidei trebuie întreruptă și trebuie inițiată procedura de eliminare accelerată (vezi pct. 5.2).

Excipienți cu efect cunoscut

Lactoză

Deoarece comprimatele de Teriflunomide Accord conțin lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice ale altor substanțe cu teriflunomida

Calea principală de metabolizare a teriflunomidei este hidroliza, oxidarea fiind o cale secundară.

Inductori puternici ai citocromului P450 (CYP) și ai transportorului

Administrarea concomitentă a teriflunomidei (în doză unică a 70 mg) cu doze repetate (600 mg o dată pe zi, timp de 22 de zile) de rifampicină (un inductor al CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), precum și cu un inductor al transportorilor de eflux glicoproteina P [gp-P] și proteina care determină rezistență la tratament în neoplasmul mamar [*Breast-Cancer-Resistance-Protein* BCRP] a determinat o scădere cu aproximativ 40% a expunerii la teriflunomidă. Rifampicina și alți inductori puternici cunoscuți ai CYP și ai transportorului, cum sunt carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și sunătoare trebuie utilizați cu precauție în timpul tratamentului cu teriflunomidă.

Colestiramină sau cărbune activat

La pacienții tratați cu teriflunomidă, se recomandă să nu se administreze colestiramină sau cărbune activat, cu excepția cazului în care se dorește o eliminare accelerată, deoarece acestea determină o scădere rapidă și semnificativă a concentrațiilor plasmatice de teriflunomidă. Mecanismul se consideră a fi întreruperea circuitului enterohepatic și/sau dializa gastro-intestinală a teriflunomidei.

Interacțiuni farmacocinetice ale teriflunomidei cu alte substanțe

Efectul teriflunomidei asupra substratului CYP2C8: repaglinidă

După administrarea unor doze repetate de teriflunomidă, a existat o creștere a valorilor medii ale $C_{\max}$ și ASC pentru repaglinidă (de 1,7 ori și, respectiv, de 2,4 ori), ceea ce sugerează că teriflunomida este un inhibitor al CYP2C8 *in vivo*. Prin urmare, medicamentele metabolizate de CYP2C8, cum sunt repaglinidă, paclitaxel, pioglitazonă sau rosiglitazonă trebuie utilizate cu precauție în timpul tratamentului cu teriflunomidă.

Efectul teriflunomidei asupra contraceptivelor orale: etinilestradiol 0,03 mg și levonorgestrel 0,15 mg

După administrarea repetată a unor doze de teriflunomidă, a existat o creștere a valorilor medii ale $C_{\max}$ și ASC_{0-24} pentru etinilestradiol (de 1,58 ori și, respectiv, de 1,54 ori) și ale $C_{\max}$ și ASC_{0-24} pentru levonorgestrel (de 1,33 ori și, respectiv, de 1,41 ori). Deși nu se anticipează ca această interacțiune a teriflunomidei să influențeze negativ eficacitatea contraceptivelor orale, trebuie avută în vedere la momentul selectării sau ajustării tratamentului contraceptiv oral utilizat concomitent cu teriflunomida.

Efectul teriflunomidei asupra substratului CYP1A2: cafeină

Dozele de teriflunomidă administrate repetat au scăzut valorile medii ale $C_{\max}$ și ASC pentru cafeină (substrat al CYP1A2) cu 18% și, respectiv, cu 55%, ceea ce sugerează că teriflunomida poate fi un inductor slab al CYP1A2 *in vivo*. Prin urmare, medicamentele metabolizate de CYP1A2 (cum sunt duloxetină, alosetron, teofilină și tizanidină) trebuie utilizate cu precauție în timpul tratamentului cu teriflunomidă, deoarece teriflunomida poate determina diminuarea eficacității acestor medicamente.

Efectul teriflunomidei asupra warfarinei

Dozele de teriflunomidă administrate repetat nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii S-warfarinei, ceea ce indică faptul că teriflunomida nu este inhibitor sau inductor al CYP2C9. Cu toate acestea, în cazul administrării teriflunomidei concomitent cu warfarina, s-a observat o scădere cu 25% a valorilor maxime ale *international normalised ratio* (INR), comparativ cu administrarea de warfarină în monoterapie. Prin urmare, în cazul administrării warfarinei concomitent cu teriflunomida, se recomandă monitorizarea atentă și în dinamică a valorilor INR.

Efectul teriflunomidei asupra substraturilor transportorului de anioni organici 3 (OAT3):

După administrarea repetată a unor doze de teriflunomidă, a existat o creștere a valorilor medii ale C_{max} și ASC pentru cefaclor (de 1,43 ori și, respectiv, de 1,54 ori), ceea ce sugerează că teriflunomida este un inhibitor al OAT3 *in vivo*. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când teriflunomida este administrată concomitent cu substraturi ale OAT3, cum sunt cefaclor, benzilpenicilină, ciprofloxacina, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidină, metotrexat, zidovudină.

Efectul teriflunomidei asupra substraturilor BCRP și/sau a polipeptidelor transportoare de anioni organici B1 și B3 (OATP1B1/B3):

După administrarea repetată a unor doze de teriflunomidă, a existat o creștere a valorilor medii ale C_{max} și ASC pentru rosuvastatină (de 2,65 ori și, respectiv, de 2,51 ori). Cu toate acestea, nu a existat, aparent, nicio influență a acestei creșteri a expunerii plasmatice la rosuvastatină asupra activității hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductazei. În cazul administrării concomitente cu teriflunomida, se recomandă o scădere cu 50% a dozei de rosuvastatină. De asemenea, în cazul altor substraturi ale BCRP (de exemplu metotrexat, topotecan, sulfasalazină, daunorubicină, doxorubicină) și ale familiei OATP, în special al inhibitorilor HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină, atorvastatină, pravastatină, metotrexat, nateglinidă, repaglinidă, rifampicină), administrarea concomitentă cu teriflunomida trebuie efectuată cu precauție. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor expunerii excesive la medicamente și trebuie avută în vedere reducerea dozelor acestor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea la bărbați

Riscul toxicității embrio-fetale mediate de bărbat, din cauza tratamentului cu teriflunomidă, este considerat a fi scăzut (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea teriflunomidei la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Teriflunomida poate determina malformații congenitale grave atunci când este administrată în timpul sarcinii. Teriflunomida este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu teriflunomidă și după tratament, atât timp cât concentrația plasmatică a teriflunomidei este mai mare de 0,02 mg/l. În această perioadă, pacientele trebuie să discute cu medicul curant despre orice intenție de a opri sau de a modifica măsurile contraceptive. Pacientele copii și adolescente și/sau părinții/persoanele care îngrijesc paciente copii și adolescente trebuie informate cu privire la necesitatea de a se adresa medicului curant atunci când copilul de sex feminin sau adolescența tratată cu teriflunomidă prezintă menarhă. Trebuie oferită consiliere noilor paciente cu potențial fertil cu privire la contracepție și la riscul potențial pentru făt. Trebuie avută în vedere recomandarea unui consult ginecologic.

Pacienta trebuie sfătuită ca, în cazul oricărei întârzieri a menstruației sau al oricărui alt motiv pentru a suspecta o sarcină, să întrerupă administrarea teriflunomidei și să informeze imediat medicul pentru a efectua un test de sarcină, iar dacă testul este pozitiv, medicul și pacienta trebuie să discute despre riscul la care este expusă sarcina. Este posibil ca, la prima întârziere a menstruației, scăderea rapidă a concentrației sanguine de teriflunomidă prin inițierea procedurii de eliminare accelerată, descrisă mai jos, să scadă riscul pentru făt.

În cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenționează să rămână gravide, administrarea medicamentului trebuie oprită și este recomandată efectuarea procedurii de eliminare accelerată, pentru a atinge mai repede o concentrație mai mică de 0,02 mg/l (vezi mai jos).

Dacă nu se utilizează o procedură de eliminare accelerată, este de așteptat ca valorile concentrației plasmatice a teriflunomidei să fie mai mari de 0,02 mg/l o perioadă medie de 8 luni; cu toate acestea, la anumiți pacienți, este posibil ca atingerea unei concentrații plasmatice mai mici de 0,02 mg/l să dureze până la 2 ani. Prin urmare, înainte ca o femeie să încerce să rămână gravidă, trebuie determinată concentrația plasmatică a teriflunomidei. După ce se constată că valoarea determinată a concentrației plasmatice a teriflunomidei este mai mică de 0,02 mg/l, aceasta trebuie determinată din nou, după un interval de cel puțin 14 zile. Dacă ambele valori ale concentrației plasmatice sunt mai mici de 0,02 mg/l, nu este de așteptat un risc pentru făt.

Pentru informații suplimentare referitoare la testarea probelor, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață sau reprezentanța locală a acestuia (vezi pct. 7).

Procedura de eliminare accelerată

După oprirea tratamentului cu teriflunomidă:

- se administrează doza de colestiramină 8 g, de 3 ori pe zi, timp de 11 zile sau se poate utiliza doza de colestiramină 4 g de trei ori pe zi, în cazul în care doza de colestiramină 8 g, administrată de trei ori pe zi, nu este bine tolerată,
- alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat 50 g la interval de 12 ore, timp de 11 zile.

Cu toate acestea, după oricare dintre procedurile de eliminare accelerată este necesară și verificarea concentrațiilor plasmatice prin 2 teste separate, efectuate la interval de cel puțin 14 zile, și respectarea unei perioade de așteptare de o lună și jumătate între prima apariție a unei concentrații plasmatice cu valori mai mici de 0,02 mg/l și momentul concepției.

Atât colestiramina, cât și pulberea de cărbune activat pot influența absorbția estrogenilor și progestativelor, astfel încât utilizarea contraceptivelor orale nu poate garanta o contracepție sigură în cursul procedurii de eliminare accelerată prin administrarea colestiraminei sau a cărbunelui activat pulbere. Se recomandă utilizarea unor metode alternative de contracepție.

Alăptarea

Studiile la animale au evidențiat excreția teriflunomidei în lapte. Teriflunomida este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Rezultatele studiilor la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Deși nu există date la om, nu este anticipat niciun efect asupra fertilității la bărbat și la femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Teriflunomide Accord nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În cazul apariției unor reacții adverse, cum este amețeala, care a fost raportată pentru leflunomidă, precursorul acestui medicament, poate fi afectată capacitatea pacientului de a se concentra și de a reacționa corespunzător. În astfel de situații, pacienții trebuie să evite conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții tratați cu teriflunomidă (7 mg și 14 mg) au fost: cefalee (17,8%, 15,7%), diaree (13,1%, 13,6%), valori serice crescute ale ALT (13%, 15%), greață (8%, 10,7%) și alopecie (9,8%, 13,5%). În general, cefaleea, diareea, greața și alopecia au fost ușoare sau moderate, tranzitorii și, rareori, au determinat întreruperea tratamentului.

Teriflunomida este metabolitul principal al leflunomidei. Profilul de siguranță al leflunomidei la pacienții cu poliartrită reumatoidă sau artrită psoriazică poate fi pertinent atunci când se prescrie teriflunomidă la pacienții cu SM.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Teriflunomida a fost evaluată la un total de 2267 pacienți expuși la teriflunomidă (1155 la teriflunomidă în doză de 7 mg și 1112 teriflunomidă în doză de 14 mg), administrată o dată pe zi, pentru o durată mediană de aproximativ 672 zile în cadrul a patru studii placebo-controlate (1045 cu teriflunomidă în doză de 7 mg și 1002 pacienți cu teriflunomidă în doză de 14 mg) și a unui studiu cu comparator activ (110 pacienți în fiecare dintre grupurile de tratament cu teriflunomidă) efectuat la pacienți adulți cu forme recurente de SM (scleroză multiplă recurentă, SMR).

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse raportate pentru teriflunomidă în studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, raportate pentru doza de 7 mg sau de 14 mg teriflunomidă, provenite din studii clinice efectuate la pacienți adulți. Frecvențele au fost definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Gripă, Infecții ale tractului respirator superior, Infecții ale tractului urinar, Bronșită, Sinuzită, Faringită, Cistită, Gastroenterită virală, Infecții cu virus herpetic ^b , Infecții dentare, Laringită, Micoza piciorului	Infecții severe, inclusiv sepsis ^a			
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie ^b , Anemie	Trombocitopenie ușoară (număr de trombocite sub 100 G/l)			

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice ușoare	Reacții de hipersensibilitate (imediată sau întârziată), inclusiv anafilaxie și angioedem			
Tulburări psihice		Anxietate				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Parestezie, Sciatică, Sindrom de tunel carpian	Hiperestezie, Nevralgie, Neuropatie periferică			
Tulburări cardiace		Palpitații				
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială ^b				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Boală pulmonară interstițială			Hipertensiune pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Greață	Pancreatită ^{b,c} , Dureri abdominale superioare, Vărsături, Dureri dentare	Stomatită Colită			
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT)	Creștere ^b a concentrațiilor plasmatice ale gama-glutamyltransferazei (GGT), Creștere ^b a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei		Hepatită acută		Afectare hepatică indusă medicamentos (AHIM)
Tulburări metabolice și de nutriție			Dislipidemie			

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Erupții cutanate, Acnee	Modificări la nivelul unghiilor, Psoriazis (inclusiv psoriazis pustular) ^{a,b} , Reacții cutanate severe ^a			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri musculo-scheletice, Mialgii, Artralгии				
Tulburări renale și ale căilor urinare		Polakiurie				
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Menoragii				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere, Astenie ^a				
Investigații diagnostice		Scădere ponderală, Scădere a numărului de neutrofile ^b , Scădere a numărului de leucocite ^b , Creștere a valorilor plasmatice ale creatin fosfokinazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Durere post-traumatică			

a: vă rugăm să citiți paragraful cu descrierea detaliată

b: vezi pct. 4.4

c: la copii și adolescenți, frecvența este „frecvente” pe baza unui studiu clinic controlat, efectuat la copii și adolescenți; la adulți, frecvența este „mai puțin frecvente”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Alopecie

Alopecia, manifestată sub formă de subțiere a firului de păr, scădere a densității părului, cădere a părului, asociate sau nu cu modificarea texturii părului, a fost raportată la 13,9% din pacienții tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg, comparativ cu 5,1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai multe cazuri au descris căderea difuză sau generalizată pe tot scalpul (nu a fost raportată căderea completă a părului), au apărut cel mai frecvent în primele 6 luni de tratament și s-au remis la 121 din 139 de pacienți (87,1%) tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg. Întreruperea tratamentului din cauza alopeciei a fost de 1,3% în grupul tratat cu teriflunomidă în doză de 14 mg, comparativ cu 0,1% în grupul la care s-a administrat placebo.

Reacții hepatice

În cadrul studiilor placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, au fost depistate următoarele:

Creștere a valorilor serice ale ALT (pe baza datelor de laborator), față de valorile de la momentul inițial – Populație de evaluare a siguranței din studiile placebo-controlate		
	Placebo (N=997)	Teriflunomidă 14 mg (N=1002)
>3 LSVN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 LSVN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 LSVN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 LSVN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 LSVN și bilirubinemia totală		
>2 LSVN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Creșteri ușoare ale valorilor serice ale transaminazelor, valori serice ale ALT mai mici sau egale cu de 3 ori LSVN au fost mai frecvent observate în grupurile de tratament cu teriflunomidă, comparativ cu placebo. Frecvența creșterilor de peste 3 ori LSVN sau mai mari a fost echilibrată în cadrul grupurilor de tratament. Aceste creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor au apărut, mai ales, în primele 6 luni de tratament și au fost reversibile după oprirea acestuia. Timpul de remitere a variat între luni și ani.

Reacții asupra tensiunii arteriale

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, au fost stabilite următoarele:

- tensiunea arterială sistolică a fost mai mare de 140 mmHg la 19,9% din pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg/zi, comparativ cu 15,5% din pacienții cărora li s-a administrat placebo;
- tensiunea arterială sistolică a fost mai mare de 160 mmHg la 3,8% din pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg/zi, comparativ cu 2,0% din pacienții cărora li s-a administrat placebo;
- tensiunea arterială diastolică a fost mai mare de 90 mmHg la 21,4% din pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg/zi, comparativ cu 13,6% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Infecții

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, nu a fost observată creșterea incidenței infecțiilor grave la administrarea teriflunomidei în doză de 14 mg (2,7%), comparativ cu placebo (2,2%). Infecții oportuniste grave au apărut la 0,2% din subiecții fiecărui grup. După punerea pe piață, au fost raportate infecții severe, inclusiv sepsis, uneori letale.

Reacții hematologice

În studiile placebo-controlate efectuate cu teriflunomidă la pacienți adulți, a fost observată o scădere medie a numărului de leucocite (WBC) (sub 15% față de valorile la momentul inițial, în principal scăderea neutrofilelor și limfocitelor), cu toate că la anumiți pacienți a fost observată o scădere mai mare. Această scădere a numărului mediu față de momentul inițial a apărut în timpul primelor 6 săptămâni, apoi s-a stabilizat în timp, pe parcursul tratamentului, dar la valori scăzute (o scădere cu mai puțin de 15% față de momentul inițial). Efectul asupra numărului eritrocitelor (RBC) (sub 2%) și trombocitelor (sub 10%) a fost mai puțin pronunțat.

Neuropatie periferică

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, neuropatia periferică, incluzând atât polineuropatia, cât și mononeuropatia (de exemplu sindrom de tunel carpian), a fost raportată mai frecvent la pacienții tratați cu teriflunomidă, decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile placebo-controlate tip pivot, incidența neuropatiei periferice diagnosticată prin teste de determinare a vitezei de conducere nervoasă a fost de 1,9% (17 pacienți din 898) pentru teriflunomidă în doză de 14 mg, comparativ cu 0,4% (4 pacienți din 898) pentru placebo. Tratamentul a fost întrerupt la 5 pacienți cu neuropatie periferică, tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg. Recuperarea a fost raportată la 4 dintre acești pacienți, după întreruperea tratamentului.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

În experiența din studiile clinice nu pare să existe un risc crescut de afecțiuni maligne la administrarea teriflunomidei. Riscul afecțiunilor maligne, în special al afecțiunilor limfoproliferative, este crescut la utilizarea unor alte medicamente care influențează sistemul imunitar (efect de clasă).

Reacții cutanate severe

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții cutanate severe la administrarea teriflunomidei (vezi pct. 4.4).

Astenie

În studiile controlate cu placebo efectuate la pacienți adulți, frecvența asteniei a fost 2,0%, 1,6% și 2,2% în cazul grupurilor de studiu cărora li s-a administrat placebo, teriflunomidă 7 mg și respectiv teriflunomidă 14 mg.

Psoriazis

În studiile controlate cu placebo, frecvența psoriazisului a fost de 0,3%, 0,3% și 0,4% în grupurile cu placebo, teriflunomidă 7 mg și, respectiv, teriflunomidă 14 mg.

Tulburări gastro-intestinale

În cadrul utilizării după punerea pe piață a teriflunomidei la adulți, a fost raportată rareori pancreatită, inclusiv cazuri de pancreatită necrozantă și pseudochist pancreatic. Evenimentele pancreatice pot apărea în orice moment în timpul tratamentului cu teriflunomidă, ceea ce poate duce la spitalizare și/sau poate necesita tratament corectiv.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță observat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 ani și 17 ani) cărora li s-a administrat teriflunomidă zilnic a fost, în general, similar cu cel observat la pacienții adulți. Cu toate acestea, în studiul pediatric (166 pacienți: 109 în grupul cu teriflunomidă și 57 în grupul cu placebo), au fost raportate cazuri de pancreatită la 1,8% (2/109) dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, comparativ cu niciunul din grupul cu placebo, în faza dublu-orb. Unul dintre aceste evenimente a dus la spitalizare și a necesitat tratament corectiv. La copii și adolescenți tratați cu teriflunomidă în faza deschisă a studiului, au fost raportate 2 cazuri suplimentare de pancreatită (unul a fost raportat ca eveniment grav, celălalt a fost un eveniment non-grav, de intensitate ușoară) și un caz de pancreatită acută gravă (cu pseudo-papilom). La doi dintre acești 3 pacienți, pancreatita a dus la spitalizare. Simptomele clinice au inclus dureri abdominale, greață și/sau vărsături, iar valorile amilazei și lipazei serice au fost crescute la acești pacienți. Toți pacienții și-au revenit după întreruperea tratamentului și efectuarea procedurii de eliminare accelerată (vezi pct. 4.4) și instituirea tratamentului corectiv.

Următoarele reacții adverse au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți decât la populația adultă:

- Alopecia a fost raportată la 22,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 12,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Infecțiile au fost raportate la 66,1% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 45,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dintre acestea, rinofaringita și infecțiile tractului respirator superior au fost raportate mai frecvent pentru teriflunomidă.

- Creșterea valorilor creatinfosfochinazei a fost raportată la 5,5% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea cazurilor au fost asociate cu exerciții fizice documentate.
- Parestezia a fost raportată la 11,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Durerea abdominală a fost raportată la 11,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență referitoare la supradozajul sau intoxicația cu teriflunomidă la om. La subiecți sănătoși s-a administrat teriflunomidă în doză de 70 mg pe zi, timp de până la 14 zile. Reacțiile adverse au fost în concordanță cu profilul de siguranță al teriflunomidei la pacienții cu SM.

Abordare terapeutică

În cazul unui supradozaj sau al unei toxicități semnificative, se recomandă administrarea colestiraminei sau a cărbunelui activat pentru a accelera eliminarea. Procedura de eliminare recomandată este administrarea de colestiramină în doză de 8 g, de trei ori pe zi, timp de 11 zile. Dacă această doză nu este bine tolerată, se poate administra colestiramină în doză de 4 g, de trei ori pe zi, timp de 11 zile. Alternativ, atunci când colestiramina nu este disponibilă, se poate administra, de asemenea, cărbune activat 50 g de două ori pe zi, timp de 11 zile. În plus, dacă este necesar din motive de tolerabilitate, nu este nevoie ca administrarea de colestiramină sau cărbune activat să se efectueze în zile consecutive (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA31.

Mecanism de acțiune

Teriflunomida este un medicament imunomodulator, cu proprietăți antiinflamatorii, care inhibă selectiv și reversibil enzima mitocondrială dihidroorotat dehidrogenaza (DHO-DH), care este legată funcțional de lanțul respirator. Ca o consecință a inhibării, teriflunomida scade, în general, proliferarea celulelor care se divid rapid și care depind de sinteza *de novo* a pirimidinei pentru a se dezvolta. Mecanismul exact prin care teriflunomida își exercită efectul terapeutic în SM nu este complet înțeles, dar este mediat de scăderea numărului de limfocite T.

Efecte farmacodinamice

Sistemul imunitar

Efecte asupra numărului de celule ale sistemului imunitar din sânge: în studiile placebo-controlate, administrarea de teriflunomidă în doză de 14 mg o dată pe zi a determinat o scădere medie ușoară a numărului de limfocite, cu mai puțin de $0,3 \times 10^9/l$, care a apărut în primele 3 luni de tratament, iar valorile s-au menținut până la încheierea tratamentului.

Potențial de prelungire a intervalului QT

Într-un studiu placebo-controlat de evaluare aprofundată a efectului asupra intervalului QT, efectuat la subiecți sănătoși, teriflunomida nu a demonstrat niciun potențial de prelungire a intervalului QTcF la concentrațiile plasmatice medii de la starea de echilibru, comparativ cu placebo: cea mai mare diferență dintre timpii medii comparați pentru teriflunomidă și placebo a fost de 3,45 ms, limita superioară a ÎÎ 90% fiind de 6,45 ms.

Efect asupra funcțiilor tubulare renale

În studiile placebo-controlate, la pacienții tratați cu teriflunomidă au fost observate scăderi medii ale valorilor acidului uric seric într-un interval cuprins între 20% și 30%, comparativ cu placebo. Scăderea medie a valorilor fosforului seric a fost de aproximativ 10% în grupul de tratament cu teriflunomidă, comparativ cu placebo. Se consideră că aceste efecte sunt legate de creșterea excreției tubulare renale și nu de modificări ale funcțiilor glomerulare.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea teriflunomidei a fost demonstrată în două studii placebo-controlate, studiile TEMSO și TOWER, care au evaluat dozele de teriflunomidă de 7 mg și 14 mg, administrate o dată pe zi, la pacienții adulți cu SMR.

Rezultatele obținute la monitorizarea pe o perioadă îndelungată în studiul de extensie TEMSO privind siguranța pe termen lung (durata mediană totală a tratamentului de aproximativ 5 ani, durata maximă a tratamentului de aproximativ 8,5 ani) nu au prezentat date noi sau neașteptate privind siguranța.

Un total de 1088 de pacienți cu SMR au fost randomizați în studiul TEMSO pentru a li se administra teriflunomidă în doză de 7 mg (n=366) sau de 14 mg (n=359) sau placebo (n=363), timp de 108 săptămâni. Toți pacienții au avut un diagnostic cert de SM (bazat pe criteriile McDonald (2001)), au prezentat o evoluție clinică însoțită de recăderi, cu sau fără progresie, și au prezentat cel puțin o recădere în anul precedent studiului sau cel puțin două recăderi în timpul celor 2 ani anteriori studiului. La includerea în studiu, pacienții au avut un scor $\leq 5,5$ pe Scala extinsă de evaluare a gradului de dizabilitate (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS).

Vârsta medie a populației din studiu a fost de 37,9 ani. Majoritatea pacienților au avut scleroză multiplă recurent-remisivă (91,5%), dar un subgrup de pacienți au avut scleroză multiplă secundar progresivă (4,7%) sau scleroză multiplă progresivă în pusee (3,9%). Numărul mediu de recăderi din timpul anului dinaintea includerii în studiu a fost de 1,4, iar 36,2% din pacienți au avut leziuni evidențiate cu gadolinium la momentul inițial. Scorul EDSS median la momentul inițial a fost 2,50; 249 de pacienți (22,9%) au avut un scor EDSS peste 3,5 la momentul inițial. Durata medie a bolii, de la apariția primelor simptome, a fost de 8,7 ani. Majorității pacienților (73%) nu li s-a administrat terapie modulatorie în timpul celor 2 ani anteriori includerii în studiu. Rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 1.

Un total de 1169 de pacienți cu SMR au fost randomizați în studiul TOWER, pentru a li se administra teriflunomidă în doză de 7 mg (n=408) sau de 14 mg (n=372) sau placebo (n=389), pe o perioadă variabilă de tratament, care se încheia la 48 de săptămâni după randomizarea ultimului pacient. Toți pacienții au avut un diagnostic cert de SM (bazat pe criteriile McDonald (2005)), au prezentat o evoluție clinică însoțită de recăderi, cu sau fără progresie, și au manifestat cel puțin o recădere în anul precedent studiului sau cel puțin două recăderi în timpul celor 2 ani anteriori studiului. La includerea în studiu, pacienții au avut un scor $\leq 5,5$ pe scala extinsă de evaluare a gradului de dizabilitate (EDSS). Vârsta medie a populației din studiu a fost de 37,9 ani. Majoritatea pacienților au avut scleroză multiplă recurent-remisivă (97,5%), dar un subgrup de pacienți au avut scleroză multiplă secundar progresivă (0,8%) sau scleroză multiplă progresivă în pusee (1,7%). Numărul mediu de recăderi apărute pe parcursul anului anterior includerii în studiu a fost de 1,4. Leziuni evidențiate cu gadolinium la momentul inițial: nu există date. Scorul EDSS median la momentul inițial a fost 2,50; 298 de pacienți (25,5%) au avut un scor EDSS peste 3,5 la momentul inițial. Durata medie a bolii, de la apariția primelor simptome, a fost de 8,0 ani. La majoritatea pacienților (67,2%) nu s-a administrat

terapie modificatoare a evoluției bolii în timpul celor 2 ani anteriori includerii în studiu. Rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1 - Rezultate principale (pentru doza aprobată, populație în intenție de tratament)

	Studiul TEMSO		Studiul TOWER	
	Teriflunomidă 14 mg	Placebo	Teriflunomidă 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Rezultate clinice				
Frecvența recăderilor ajustată în funcție de ani	0,37	0,54	0,32	0,50
Diferența riscului (Î 95%)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Fără recăderi săptămâna 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Risc relativ (Î 95%)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
Progresie susținută a dizabilității la 3 luni săptămâna 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Risc relativ (Î 95%)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
Progresie susținută a dizabilității la 6 luni săptămâna 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Risc relativ (Î 95%)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Criterii finale de evaluare IRM			Nu a fost determinată	
Modificare a ÎL săptămâna 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Modificare față de placebo	67%***			
Număr mediu de leziuni evidențiate cu gadolinium la săptămâna 108	0,38	1,18		
Modificare față de placebo (Î 95%)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Număr de leziuni unice active/investigație	0,75	2,46		
Modificare față de placebo (Î 95%)	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 comparativ cu placebo

(1) ÎL: „încărcătură” lezională: volumul total al leziunilor (hipointense în secvențele T2 și T1), exprimat în ml

Eficacitate la pacienți cu activitate crescută a bolii:

În studiul TEMSO, la un subgrup de pacienți (n=127) a fost observat un efect terapeutic constant asupra recăderilor și a timpului până la progresia susținută a dizabilității la 3 luni. Datorită protocolului studiului, activitatea crescută a bolii a fost definită ca două sau mai multe recăderi într-un an și asociate cu una sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinium la IRM cerebral. În studiul TOWER, nu a fost efectuată o analiză similară pe subgrupe de pacienți, deoarece nu au fost obținute date IRM.

Nu sunt disponibile date la pacienții care nu au răspuns la un ciclu de tratament complet și adecvat (în mod obișnuit, cel puțin un an de tratament) cu interferon beta, care au avut cel puțin o recădere în anul anterior în timp ce se aflau în tratament și cel puțin 9 leziuni hiperintense în secvența T2 la IRM cerebral sau cel puțin o leziune evidențiată cu gadolinium, sau la pacienții cu o frecvență nemodificată a recăderilor sau crescută în anul anterior, comparativ cu cei 2 ani anteriori.

TOPIC a fost un studiu placebo-controlat, dublu-orb, care a evaluat dozele de teriflunomidă de 7 mg și 14 mg, administrate o dată pe zi, timp de până la 108 săptămâni, la pacienți cu un prim episod clinic de demielinizare (vârsta medie de 32,1 ani). Criteriul final principal de evaluare a fost intervalul de

timp până la al doilea episod clinic (recădere). În total, 618 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra teriflunomidă în doză de 7 mg (n=205) sau 14 mg (n=216) sau placebo (n=197). Riscul unui al doilea episod clinic pe parcursul a 2 ani a fost de 35,9% în grupul cu administrare de placebo și de 24,0% în grupul de tratament cu teriflunomidă în doză de 14 mg (risc relativ: 0,57, interval de încredere 95%: între 0,38 și 0,87, p=0,0087). Rezultatele din studiul TOPIC au confirmat eficacitatea teriflunomidei în SMRR (inclusiv în SMRR incipientă, cu un prim eveniment clinic de demielinizare și leziuni diseminate în timp și spațiu la IRM).

Eficacitatea teriflunomidei a fost comparată cu cea a interferonului beta-1a administrat subcutanat (în doza recomandată de 44 µg de trei ori pe săptămână) la 324 de pacienți randomizați într-un studiu (TENERE), cu o durată minimă a tratamentului de 48 de săptămâni (maximum 114 săptămâni). Criteriul final principal de evaluare a fost riscul de eșec al tratamentului (recădere confirmată sau întreruperea definitivă a tratamentului, oricare dintre acestea a survenit prima). Numărul de pacienți din grupul tratat cu teriflunomidă în doză de 14 mg la care s-a oprit tratamentul a fost de 22 din 111 (19,8%), motivele fiind reacțiile adverse (10,8%), absența eficacității (3,6%), alt motiv (4,5%) și pierderea din urmărire (0,9%). Numărul de pacienți din grupul tratat cu interferon beta-1a administrat subcutanat la care s-a întrerupt definitiv tratamentul a fost de 30 din 104 (28,8%), motivele fiind reacțiile adverse (21,2%), absența eficacității (1,9%), alt motiv (4,8%) și complianța scăzută la protocol (1%). Teriflunomida în doză de 14 mg/zi nu a fost superioară față de interferonul beta-1a în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare: procentul estimat de pacienți cu eșec al tratamentului la 96 de săptămâni, utilizând metoda Kaplan-Meier, a fost de 41,1%, comparativ cu 44,4% (grupul de tratament cu teriflunomidă în doză de 14 mg, comparativ cu grupul de tratament cu interferon beta-1a, p=0,595).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 ani și 17 ani)

Studiul EFC11759/TERIKIDS a fost un studiu internațional, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 ani și 17 ani, cu SM recurent-remisivă, care a evaluat dozele de teriflunomidă administrate o dată pe zi (ajustate pentru a ajunge la o expunere echivalentă cu doza de 14 mg la adulți), timp de până la 96 săptămâni, urmat de o extensie deschisă. Toți pacienții au prezentat cel puțin 1 recădere pe parcursul a 1 an sau cel puțin 2 recăderi pe parcursul a 2 ani anterior studiului. Au fost efectuate evaluări neurologice la screening și la fiecare 24 săptămâni, până la finalizare, și la vizite neprogramate în cazul suspectării unei recăderi. Pacienții cu recădere clinică sau cu activitate IRM crescută, de cel puțin 5 leziuni T2 noi sau mărite la două examene consecutive, au fost trecuți înainte de 96 săptămâni la extensia deschisă, pentru a se asigura tratament activ. Criteriul final principal de evaluare a fost timpul până la prima recădere clinică după randomizare. Timpul până la prima recădere clinică confirmată sau activitatea IRM crescută, oricare dintre acestea a survenit prima, a fost predefinit ca analiză de sensibilitate, deoarece include atât condiția clinică, cât și cea IRM care califică pentru trecerea la perioada deschisă.

Un total de 166 pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra teriflunomidă (n=109) sau placebo (n=57). La înrolare, pacienții din studiu au avut un scor EDSS ≤5,5; vârsta medie a fost de 14,6 ani; greutatea medie a fost de 58,1 kg; durata medie a bolii de la diagnosticare a fost de 1,4 ani; și leziunile medii evidențiate cu gadolinium per examen IRM în secvența T1 au fost de 3,9 leziuni la momentul inițial. Toți pacienții au avut SM recurent-remisivă, cu un scor EDSS median de 1,5 la momentul inițial. Durata medie a tratamentului a fost de 362 zile pentru placebo și 488 zile pentru teriflunomidă. Trecerea de la perioada dublu-orb la tratamentul deschis din cauza activității IRM crescute a fost mai frecventă decât se anticipase și mai frecventă și instalată mai devreme în grupul cu placebo decât în grupul cu teriflunomidă (26% pentru placebo, 13% pentru teriflunomidă).

Teriflunomida a scăzut riscul de recădere clinică cu 34% în raport cu placebo, fără a atinge semnificația statistică (p = 0,29) (Tabelul 2). În analiza de sensibilitate predefinită, teriflunomida a obținut o scădere semnificativă statistic a riscului compus din recidiva clinică sau activitate IRM crescută cu 43% comparativ cu placebo (p = 0,04) (tabelul 2).

Teriflunomida a scăzut semnificativ numărul de leziuni în secvența T2 noi și mărite per examen, cu 55% ($p=0,0006$) (analiză post-hoc ajustată și pentru numărul inițial în secvența T2: 34%, $p=0,0446$), și numărul de leziuni evidențiate cu gadolinium în secvența T1 per examen, cu 75% ($p < 0,0001$) (tabelul 2).

Tabelul 2 – Rezultate clinice și IRM provenite din EFC11759/TERIKIDS

Populația ITT din EFC11759	Teriflunomidă (N=109)	Placebo (N=57)
Criterii clinice finale de evaluare		
Perioada de timp până la prima recădere clinică confirmată, Probabilitatea (ÎI 95%) de recădere confirmată în săptămâna 96 <i>Probabilitatea (ÎI 95%) de recădere confirmată în săptămâna 48</i>	0,39 (0,29, 0,48) <i>0,30 (0,21, 0,39)</i>	0,53 (0,36, 0,68) <i>0,39 (0,30, 0,52)</i>
Rata de risc (ÎI 95%)	0,66 (0,39, 1,11)^	
Perioada de timp până la prima recădere clinică confirmată sau activitate IRM crescută, Probabilitatea (ÎI 95%) de recădere confirmată sau activitate IRM crescută în săptămâna 96 <i>Probabilitatea (ÎI 95%) de recădere confirmată sau activitate IRM crescută în săptămâna 48</i>	0,51 (0,41, 0,60) <i>0,38 (0,29, 0,47)</i>	0,72 (0,58, 0,82) <i>0,56 (0,42, 0,68)</i>
Rata de risc (ÎI 95%)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Criterii finale de evaluare IRM cheie		
Număr ajustat de leziuni noi sau mărite în secvența T2, Estimare (ÎI 95%) <i>Estimare (ÎI 95%), analiză post-hoc ajustată, de asemenea, pentru numărul în secvența T2 de la momentul inițial</i>	4,74 (2,12, 10,57) <i>3,57 (1,97, 6,46)</i>	10,52 (4,71, 23,50) <i>5,37 (2,84, 10,16)</i>
Risc relativ (ÎI 95%) Risc relativ (ÎI 95%), <i>analiză post-hoc ajustată, de asemenea, pentru numărul în secvența T2 de la momentul inițial</i>	0,45 (0,29, 0,71) ** <i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Număr ajustat de leziuni evidențiate cu gadolinium în secvența T1, Estimare (ÎI 95%)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Risc relativ (ÎI 95%)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0,05 comparativ cu placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Probabilitatea s-a bazat pe estimarea Kaplan-Meier, iar săptămâna 96 a fost sfârșitul perioadei de tratament din studiu (end of treatment - EOT).		

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință ce conține teriflunomidă la copii, începând de la naștere și până la vârsta de sub 10 ani, în tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime este cuprinsă între 1 oră și 4 ore de la administrarea dozei, în cazul administrării orale repetate de doze de teriflunomidă, cu o biodisponibilitate mare (aproximativ 100%).

Alimentele nu au un efect relevant clinic asupra farmacocineticii teriflunomidei.

Valorile medii prezise ale parametrilor farmacocinetici, calculate pe baza analizei farmacocinetice populaționale (PopPK), utilizând date obținute la voluntari sănătoși și pacienți cu SM, arată că există o creștere lentă până la concentrația plasmatică de la starea de echilibru (adică aproximativ 100 de zile (3,5 luni) pentru a atinge o valoare de 95% din concentrațiile plasmatice de la starea de echilibru), iar coeficientul de acumulare ASC estimat este de aproximativ 34 ori.

Distribuție

Teriflunomida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99%), probabil de albumină, și este distribuită, în principal, în plasmă. Volumul de distribuție după o singură administrare intravenoasă (i.v.) este de 11 l. Cu toate acestea, cel mai probabil, acest volum este subestimat, deoarece la șobolan a fost observată o distribuție largă în organe.

Metabolizare

Teriflunomida este metabolizată moderat și este singura substanță depistată în plasmă. Calea principală de metabolizare a teriflunomidei este hidroliza, oxidarea fiind o cale secundară. Căile secundare implică oxidarea, N-acetilarea și conjugarea cu sulfat.

Eliminare

Teriflunomida se excretă în tractul gastro-intestinal, în principal prin bilă, sub formă de substanță activă nemodificată, și cel mai probabil prin secreție directă. Teriflunomida este un substrat al transportorului de eflux BCRP, care poate fi implicat în secreția directă. După 21 de zile, 60,1% din doza administrată este eliminată prin materiile fecale (37,5%) și urină (22,6%). După procedura de eliminare rapidă cu colestiramină, s-a recuperat o cantitate suplimentară de 23,1% (cea mai mare parte în materiile fecale). Pe baza predicției individuale a parametrilor farmacocinetici, utilizând modelul PopPK al teriflunomidei la voluntarii sănătoși și pacienții cu SM, $t_{1/2z}$ median a fost de aproximativ 19 zile după administrarea repetată a unor doze de 14 mg. După o singură administrare intravenoasă, clearance-ul total al teriflunomidei din organism este de 30,5 ml/oră.

Procedura de eliminare accelerată: colestiramină și cărbune activat

Eliminarea teriflunomidei din circulație poate fi accelerată prin administrarea de colestiramină sau cărbune activat, probabil prin întreruperea proceselor de reabsorbție de la nivel intestinal.

Concentrațiile de teriflunomidă determinate în timpul unei proceduri de eliminare accelerată a teriflunomidei, cu durata de 11 zile, efectuată după oprirea tratamentului cu teriflunomidă, fie cu colestiramină în doză de 8 g, administrată de trei ori pe zi, fie cu colestiramină în doză de 4 g, administrată de trei ori pe zi, fie cu cărbune activat în doză de 50 g, administrat de două ori pe zi, au demonstrat că aceste scheme de tratament au fost eficiente în accelerarea eliminării teriflunomidei, determinând o scădere cu peste 98% a concentrațiilor plasmatice ale teriflunomidei, efectul colestiraminei fiind mai rapid decât cel al cărbunelui activat. După întreruperea tratamentului cu teriflunomidă și administrarea de colestiramină în doză de 8 g de trei ori pe zi, concentrația plasmatică de teriflunomidă a scăzut cu 52% la sfârșitul primei zile, cu 91% la sfârșitul zilei a 3-a, cu 99,2% la sfârșitul zilei a 7-a și cu 99,9% la sfârșitul zilei a 11-a. Alegerea uneia dintre cele trei proceduri de eliminare trebuie să depindă de tolerabilitatea pacientului. În cazul în care colestiramina în doză de 8 g, administrată de trei ori pe zi, nu este bine tolerată, se poate utiliza colestiramină în doză de 4 g, administrată de trei ori pe zi. Alternativ, se poate administra, de asemenea, cărbune activat (nu este necesar ca cele 11 zile să fie consecutive, cu excepția cazului în care este nevoie să se scadă rapid concentrația plasmatică a teriflunomidei).

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea sistemică se mărește în mod dependent de doză, după administrarea orală de teriflunomidă în doze de la 7 mg la 14 mg.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Sex și vârstnici

La subiecții sănătoși și la pacienții cu SM, pe baza analizei PopPK, au fost identificate câteva surse de variabilitate intrinsecă: vârsta, greutatea corporală, sexul, rasa și valorile albuminiei și bilirubiniei. Cu toate acestea, influența acestora rămâne limitată ($\leq 31\%$).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară și moderată nu au avut nicio influență asupra farmacocineticii teriflunomidei. Prin urmare, nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Cu toate acestea, teriflunomida este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală

Insuficiența renală severă nu a avut nicio influență asupra farmacocineticii teriflunomidei. Prin urmare, nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu greutate corporală > 40 kg tratați cu 14 mg o dată pe zi, expunerile la starea de echilibru au fost în intervalul observat la pacienții adulți tratați cu aceeași schemă de tratament.

La copii și adolescenți cu greutate corporală ≤40 kg, tratamentul cu 7 mg o dată pe zi (pe baza datelor clinice limitate și a simulărilor) a condus la expuneri la starea de echilibru în intervalul observat la pacienții adulți tratați cu 14 mg o dată pe zi.

Concentrațiile minime observate la starea de echilibru au fost foarte variabile între indivizi, așa cum s-a observat la pacienții adulți cu SM.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

Administrarea orală repetată de teriflunomidă la șoarece, șobolan și câine, timp de până la 3 luni, 6 luni și, respectiv, 12 luni a evidențiat faptul că țintele majore ale toxicității sunt măduva osoasă, organele limfoide, cavitatea bucală/tractul gastro-intestinal, aparatul reproducător și pancreasul. De asemenea, a fost evidențiat un efect oxidativ asupra eritrocitelor. Anemia, scăderea numărului de trombocite și efectele asupra sistemului imunitar, inclusiv leucopenia, limfopenia și infecțiile secundare au fost asociate cu efectele asupra măduvei osoase și/sau a organelor limfoide. Majoritatea efectelor reflectă modul principal de acțiune a medicamentului (inhibarea celulelor care se divid). Animalele sunt mai sensibile decât oamenii la efectele farmacologice ale teriflunomidei și, prin urmare, la toxicitatea acesteia. În consecință, toxicitatea la animale a fost evidențiată la expuneri echivalente sau mai mici decât valorile terapeutice la om.

Potențial genotoxic și carcinogen

Teriflunomida nu a fost mutagenă *in vitro* sau clastogenă *in vivo*. Efectul clastogen observat *in vitro* a fost considerat a fi un efect indirect legat de dezechilibrul nucleotidic determinat de efectul farmacologic de inhibare a DHO-DH. Metabolitul secundar TFMA (4-trifluorometilanilină) a determinat efecte mutagene și clastogene *in vitro*, dar nu *in vivo*.

Nu au fost evidențiate efecte carcinogene la șobolan și șoarece.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Fertilitatea nu a fost afectată la șobolan, în ciuda reacțiilor adverse ale teriflunomidei asupra aparatului reproducător la masculi, inclusiv scăderea numărului spermatozoizilor. Nu au existat malformații externe la puii de șobolan obținuți din masculi la care s-a administrat teriflunomidă înainte de împerecherea cu femele de șobolan netratate. Teriflunomida a fost embriotoxică și teratogenă la șobolan și iepure la doze situate în intervalul terapeutic la om. Reacțiile adverse asupra puilor au fost observate, de asemenea, atunci când teriflunomida a fost administrată la femele gestante, în timpul perioadei de gestație și al alăptării. Riscul toxicității embrio-fetale mediate de bărbat, din cauza tratamentului cu teriflunomidă, este considerat a fi scăzut. La femeie, este de așteptat ca expunerea plasmatică estimată, după contactul cu sperma unui pacient aflat în tratament, să fie de 100 de ori mai mică decât expunerea plasmatică după administrarea orală a dozei de teriflunomidă 14 mg.

Toxicitate juvenilă

Progeniturile tinere de șobolan cărora li s-a administrat teriflunomidă timp de 7 săptămâni, de la înțarcare până la maturitate sexuală, nu au manifestat reacții adverse asupra creșterii, dezvoltării fizice sau neurologice, capacității de învățare și memoriei, activității locomotorii, dezvoltării sexuale sau fertilității. Reacțiile adverse au cuprins anemie, scăderea responsivității sistemului limfoid, scăderea răspunsului prin formare de anticorpi dependent de limfocitele T, în funcție de doză, și scăderea considerabilă a concentrațiilor de IgM și IgG, care au coincis în general cu observațiile din studiile de toxicitate la doze repetate, efectuate la șobolani adulți. Cu toate acestea, creșterea numărului de limfocite B observată la șobolani tineri nu a fost observată la șobolani adulți. Semnificația acestei diferențe nu este cunoscută dar, ca pentru majoritatea celorlalte constatări, a fost demonstrată reversibilitatea completă. Ca urmare a sensibilității crescute a animalelor la teriflunomidă, șobolani tineri au fost expuși la concentrații mai scăzute decât cele la copii și adolescenți pentru doza maximă recomandată la om (*maximum recommended human dose* MRHD).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

lactoză monohidrat
amidon de porumb
celuloză microcristalină
amidonglicolat de sodiu
siliciu coloidal anhidru
hidroxipropilceluloză
stearat de magneziu

Film

Comprimate filmate 7 mg

hipromeloză (E464)
dioxid de titan (E171)
talc (E553b)
macrogol (E1521)
indigotină (E132)
oxid galben de fer (E172)

Comprimate filmate 14 mg

hipromeloză (E464)
dioxid de titan (E171)
talc (E553b)
macrogol (E1521)
indigotină (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimate filmate 7 mg

Blistere din aluminiu-aluminiu ambalate în cutii a câte 14, 28, 84 și 98 de comprimate filmate.

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din Al/Al, ambalate în cutii cu 14x1, 28x1, 84x1 și 98x1 comprimate filmate.

Comprimate filmate 14 mg

Blistere din Al/Al ambalate în cutii a câte 28 și 84 de comprimate filmate.

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate, din aluminiu-aluminiu ambalate în cutii cu 28x1 și 84x1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Comprimate filmate 7 mg

EU/1/22/1693/005	14 comprimate
EU/1/22/1693/006	14 x 1 comprimat (doză unitară)
EU/1/22/1693/007	28 comprimate
EU/1/22/1693/008	28 x 1 comprimate (doză unitară)
EU/1/22/1693/009	84 comprimate
EU/1/22/1693/010	84 x 1 comprimate (doză unitară)
EU/1/22/1693/011	98 comprimate
EU/1/22/1693/012	98 x 1 comprimate (doză unitară)

Comprimate filmate 14 mg

EU/1/22/1693/001	28 comprimate
EU/1/22/1693/002	28 x 1 comprimate (doză unitară)
EU/1/22/1693/003	84 comprimate
EU/1/22/1693/004	84 x 1 comprimate (doză unitară)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 09 noiembrie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Țările de Jos

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS coincide cu actualizarea PMR, acestea pot fi depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

În fiecare Stat Membru, înainte de punerea pe piață, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină împreună cu Autoritatea Națională Competentă asupra unui program educațional.

DAPP trebuie să se asigure că, după dezbateră împreună cu Autoritatea competentă din fiecare Stat Membru în care este comercializat Teriflunomide Accord și acordul Autorității, în momentul punerii pe piață și după punerea pe piață, le vor fi furnizate următoarele materiale tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății pentru care se estimează că vor utiliza Teriflunomide Accord:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)
- Material educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Card educațional pentru pacienți

Materialul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) va include următoarele elemente cheie:

1. PDS trebuie să discute cu pacienții lor despre problemele specifice referitoare la siguranță ale Teriflunomide Accord, detaliate mai jos, inclusiv analizele și măsurile de precauție necesare pentru utilizarea în condiții de siguranță, la prima prescripție și în mod regulat în timpul tratamentului, după cum urmează:
 - Risc de reacții hepatice
 - înainte de începerea tratamentului și, periodic, în timpul tratamentului, sunt necesare analize ale funcției hepatice
 - să educe pacientul referitor la semnele și simptomele afectării hepatice și la necesitatea raportării acestora PDS lor, în cazul în care prezintă oricare dintre ele
 - Risc potențial teratogen
 - să reamintească femeilor aflate la vârsta fertilă (FAVF), inclusiv adolescentelor/părinților-persoanelor care le îngrijesc, că Teriflunomide Accord este contraindicat la femeile gravide și la FAVF care nu utilizează o metodă eficientă de contracepție în timpul și după tratament.
 - să evalueze regulat potențialul de apariție a sarcinii la paciente, inclusiv la pacientele cu vârsta sub 18 ani.
 - să informeze adolescentele și copii de sex feminin și/sau părinții/persoanele care le îngrijesc despre necesitatea de a contacta medicul prescriptor odată ce adolescenta sau copilul de sex feminin tratate cu Teriflunomide Accord prezintă menarhă. Trebuie oferită consiliere noilor paciente aflate la vârsta fertilă cu privire la contracepție și la riscul potențial pentru făt.
 - să verifice prezența sarcinii înainte de începerea tratamentului
 - să educe pacientele aflate la vârsta fertilă referitor la necesitatea utilizării de metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și după acesta
 - să reamintească pacientelor să își informeze imediat medicul dacă opresc utilizarea metodelor contraceptive sau înainte de a schimba metodele contraceptive
 - dacă pacientele rămân gravide în ciuda utilizării metodelor contraceptive, trebuie să oprească tratamentul cu Teriflunomide Accord și să se adreseze imediat medicului, iar acesta trebuie:
 - să ia în considerare și să discute cu pacienta despre efectuarea procedurii de eliminare accelerată,
 - să raporteze orice caz de sarcină către Accord Healthcare apelând telefonic sau contactând [a se completa la nivel național cu datele de contact relevante], indiferent de rezultatele adverse observate.
 - Risc de hipertensiune arterială

- să verifice existența unor antecedente personale de hipertensiune arterială, iar tensiunea arterială trebuie tratată în mod adecvat în timpul tratamentului
 - înaintea tratamentului și, periodic, în timpul tratamentului, sunt necesare verificări ale tensiunii arteriale
- Risc de reacții hematologice
 - să discute despre riscul scăderii numărului de elemente figurate sanguine (care afectează, în principal, leucocitele) și despre necesitatea efectuării unor hemoleucograme complete înaintea tratamentului și, periodic, în timpul tratamentului, în funcție de semne și simptome
 - Risc de infecții/infecții grave
 - să discute despre necesitatea de a se adresa medicului în cazul apariției de semne/simptome de infecție sau în cazul în care pacientul utilizează alte medicamente care afectează sistemul imunitar. Dacă apare o infecție gravă, trebuie luată în considerare efectuarea procedurii de eliminare accelerată.
2. O atenționare pentru a le reaminti că trebuie să furnizeze pacienților/tutorei Cardul educațional pentru pacient, inclusiv să completeze detaliile de contact și să înlocuiască Cardul educațional pentru pacient, atunci când este necesar;
 3. O atenționare pentru a le reaminti că trebuie să discute cu pacientul/tutorele conținutul Cardului educațional pentru pacient, în mod regulat, la fiecare consultație, cel puțin anual pe parcursul tratamentului;
 4. Să încurajeze pacienții să se adreseze medicului care îi tratează pentru SM și/sau medicului de familie, dacă prezintă oricare dintre semnele și simptomele prezentate în Cardul educațional pentru pacient;
 5. La reînnoirea prescripției, este verificată apariția reacțiilor adverse, sunt discutate riscurile curente și prevenirea acestora și sunt efectuate verificări pentru a se asigura că se desfășoară o monitorizare adecvată.

Cardul educațional pentru pacienți este aliniat cu informațiile despre medicament și include următoarele elemente cheie:

1. O atenționare pentru a le reaminti atât pacienților, cât și tuturor PDS implicați în tratamentul acestora, despre faptul că pacientul este tratat cu teriflunomidă, un medicament care:
 - nu trebuie utilizat la femeile gravide
 - necesită utilizarea concomitentă a unor măsuri contraceptive eficiente de către femeile aflate la vârsta fertilă
 - necesită verificarea prezenței sarcinii înainte de începerea tratamentului
 - afectează funcția ficatului
 - afectează numărul celulelor sanguine și sistemul imunitar
2. Informații pentru educarea pacientului cu privire la reacțiile adverse importante:
 - să acorde atenție anumitor semne și simptome care pot indica afectarea ficatului sau o infecție, iar dacă oricare dintre acestea apar, să se adreseze prompt medicului/PDS lor
 - să reamintească pacientelor să spună medicului dacă alăptează
 - un memento pentru femeile aflate la vârsta fertilă, inclusiv fete și părinți/persoanele care le îngrijesc:
 - să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și după tratamentul cu teriflunomidă
 - faptul că medicul va oferi consiliere cu privire la riscurile potențiale pentru făt și la necesitatea unei contracepții eficiente.
 - să oprească imediat tratamentul cu teriflunomidă dacă suspectează că ar putea fi gravide și, de asemenea, să se adreseze imediat medicului.
 - un memento pentru fete sau părinți/persoanele care le îngrijesc
 - să se adreseze medicului atunci când prezintă prima menstruație, pentru a primi sfaturi despre riscul potențial pentru făt și necesitatea de a utiliza metode contraceptive

- dacă o femeie aflată la vârstă fertilă rămâne gravidă:
 - să reamintească atât pacientelor, cât și PDS despre procedura de eliminare accelerată
- să reamintească pacienților să arate Cardul educațional pentru pacient medicilor/PDS implicați în îngrijirea lor medicală (în special în cazul urgențelor medicale și/sau dacă este implicat un medic/PDS nou.)
- să înregistreze data primei prescrieri și detaliile de contact ale medicului care a prescris

3. Să încurajeze pacienții să citească cu atenție prospectul

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Teriflunomide Accord 7 mg comprimate filmate
teriflunomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține teriflunomidă 7 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
84 comprimate filmate
98 comprimate filmate
14x1 comprimate filmate
28x1 comprimate filmate
84x1 comprimate filmate
98x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Teriflunomide Accord 7 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE ȘI BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teriflunomide Accord 7 mg comprimate
teriflunomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare orală

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Teriflunomide Accord 14 mg comprimate filmate
teriflunomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține teriflunomidă 14 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și: lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
28 comprimate filmate
84 comprimate filmate
28x1 comprimate filmate
84x1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Teriflunomide Accord 14 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER PENTRU ELIBERAREA UNEI UNITĂȚI DOZATE ȘI BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teriflunomide Accord 14 mg comprimate
teriflunomidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Administrare orală

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Teriflunomide Accord 7 mg comprimate filmate Teriflunomide Accord 14 mg comprimate filmate teriflunomidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Teriflunomide Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Teriflunomide Accord
3. Cum să luați Teriflunomide Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Teriflunomide Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Teriflunomide Accord și pentru ce se utilizează

Ce este Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord conține substanța activă teriflunomidă, care este un agent imunomodulator și acționează asupra sistemului imunitar pentru a-i limita atacul asupra sistemului nervos.

Pentru ce se utilizează Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord este utilizat la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 10 ani și mai mare) pentru tratarea sclerozei multiple recurent-remisive (SM).

Ce este scleroza multiplă

SM este o boală de lungă durată, care afectează sistemul nervos central (SNC). SNC este format din creier și măduva spinării. În scleroza multiplă, inflamația distruge învelișul protector (denumit mielină) din jurul nervilor din SNC. Această pierdere a mielinei este denumită demielinizare. Aceasta împiedică nervii să funcționeze în mod adecvat.

Persoanele cu forma recurentă de scleroză multiplă vor avea episoade repetate (recăderi) de simptome fizice, determinate de nervii care nu funcționează în mod adecvat. Aceste simptome diferă de la un pacient la altul, dar implică, de obicei:

- dificultate la mers
- probleme de vedere
- probleme de echilibru.

Simptomele pot dispărea complet după ce episodul de recădere se încheie, dar cu trecerea timpului, anumite probleme pot persista între episoadele de recădere. Aceasta poate determina dizabilități fizice, care pot să influențeze activitățile dumneavoastră zilnice.

Cum acționează Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord ajută la protejarea sistemului nervos central de atacurile sistemului imunitar, prin limitarea creșterii numărului anumitor celule albe din sânge (limfocite). Această acțiune limitează inflamația care determină leziuni ale nervilor în SM.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Teriflunomide Accord

Nu luați Teriflunomide Accord:

- dacă sunteți alergic la teriflunomidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
- dacă ați avut vreodată o erupție severă pe piele sau desprindere a pielii, vezicule și/sau afte în gură după ce ați luat teriflunomidă sau leflunomidă,
- dacă aveți probleme severe cu ficatul,
- dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau alăptați,
- dacă aveți o problemă gravă, care vă afectează sistemul imunitar (de exemplu sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA),
- dacă aveți o problemă gravă cu măduva osoasă sau dacă aveți un număr scăzut de celule roșii sau albe în sânge sau un număr scăzut de plachete în sânge,
- dacă aveți o infecție gravă,
- dacă aveți probleme severe cu rinichii, pentru care este necesar să efectuați ședințe de dializă,
- dacă aveți valori foarte scăzute ale proteinelor în sânge (hipoproteinemie).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Teriflunomide Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți probleme cu ficatul și/sau dacă dumneavoastră consumați cantități crescute de alcool etilic. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte și în timpul tratamentului, pentru a controla cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră. Dacă rezultatele analizelor arată o problemă cu ficatul, este posibil ca medicul dumneavoastră să oprească tratamentul cu Teriflunomide Accord. Vă rugăm să citiți punctul 4.
- aveți tensiune arterială mare (hipertensiune arterială), indiferent dacă este ținută sub control cu medicamente sau nu. Teriflunomide Accord poate determina o creștere a tensiunii arteriale. Medicul dumneavoastră vă va verifica tensiunea arterială înainte de începerea tratamentului și în mod regulat după. Vă rugăm să citiți punctul 4.
- aveți o infecție. Înainte să luați Teriflunomide Accord, medicul dumneavoastră se va asigura că aveți un număr suficient de celule albe și plachete în sânge. Deoarece Teriflunomide Accord scade numărul de celule albe din sânge, vă poate afecta capacitatea de a lupta împotriva infecției. În cazul în care credeți că aveți orice infecție, medicul dumneavoastră vă poate efectua analize de sânge pentru a verifica numărul de celule albe din sânge. În cazul tratamentului cu teriflunomidă pot apărea infecții cu virusul herpetic, inclusiv herpes oral sau herpes zoster (zona zoster). În unele cazuri, au apărut complicații grave. Trebuie să vă informați imediat medicul dacă suspectați că aveți orice simptome de infecție cu virusul herpetic. Vă rugăm să citiți punctul 4.
- aveți reacții severe la nivelul pielii.
- aveți simptome respiratorii.
- aveți o senzație de slăbiciune, amorțeală și durere la nivelul mâinilor și picioarelor.
- urmează să vă vaccinați.
- luați leflunomidă împreună cu Teriflunomide Accord.
- schimbați tratamentul la sau de la Teriflunomide Accord.
- urmează să faceți o analiză de sânge specifică (determinarea concentrației de calciu). Pot fi detectate valori fals reduse ale concentrațiilor de calciu.

Reacții respiratorii

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți tuse sau dispnee (senzație de lipsă de aer) fără o explicație. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze investigații suplimentare.

Copii și adolescenți

Teriflunomide Accord nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 10 ani, deoarece nu a fost studiat la pacienți cu SM din această grupă de vârstă.

Atenționările și precauțiile enumerate mai sus se aplică și copiilor și adolescenților. Următoarele informații sunt importante pentru copii și adolescenți și persoanele care îi îngrijesc:

- la pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă, a fost observată inflamația pancreasului. Este posibil ca medicul copilului dumneavoastră să îi efectueze analize de sânge dacă suspectează inflamația pancreasului.

Teriflunomide Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ și medicamente eliberate fără prescripție medicală.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- leflunomidă, metotrexat și alte medicamente care afectează sistemul imunitar (denumite adesea imunosupresoare sau imunomodulatoare)
- rifampicină (un medicament utilizat pentru tratamentul tuberculozei și al altor infecții)
- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină pentru tratamentul epilepsiei
- sunătoare (un preparat din plante medicinale pentru tratamentul depresiei)
- repaglinidă, pioglitazonă, nateglinidă sau rosiglitazonă pentru tratamentul diabetului zaharat
- daunorubicină, doxorubicină, paclitaxel sau topotecan pentru tratamentul cancerului
- duloxetină pentru tratamentul depresiei, incontinenței urinare sau al bolii de rinichi la pacienții cu diabet zaharat
- alosetron pentru tratamentul diareei severe
- teofilină pentru tratamentul astmului bronșic
- tizanidină, un relaxant muscular
- warfarină, un medicament anticoagulant, utilizat pentru subțierea sângelui (adică pentru a fi mai fluid), pentru a evita formarea cheagurilor de sânge
- contraceptive orale (care conțin etinilestradiol și levonorgestrel)
- cefaclor, benzilpenicilină (penicilină G), ciprofloxacină pentru tratamentul infecțiilor
- indometacin, ketoprofen pentru tratamentul durerilor sau inflamației
- furosemid pentru tratamentul unor boli de inimă
- cimetidină pentru reducerea acidității din stomac
- zidovudină pentru tratamentul infecției cu HIV
- rosuvastatină, simvastatină, atorvastatină, pravastatină pentru tratamentul hipercolesterolemiei (valori mari ale colesterolului)
- sulfasalazină pentru tratamentul bolii inflamatorii intestinale sau al poliartritei reumatoide
- colestiramină pentru tratamentul valorilor mari ale colesterolului sau pentru ameliorarea mâncărimei în bolile de ficat
- cărbune activat pentru reducerea absorbției medicamentelor sau a altor substanțe.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Teriflunomide Accord dacă sunteți **gravidă** sau credeți că ați putea fi **gravidă**. Dacă sunteți gravidă sau rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Teriflunomide Accord, riscul de a avea un copil cu malformații este crescut. Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să ia acest medicament fără să utilizeze măsuri de contracepție sigure.

Dacă fiica dumneavoastră are prima menstruație în timp ce utilizează Teriflunomide Accord, trebuie să informați medicul, care vă va oferi consiliere de specialitate cu privire la contracepție și riscurile potențiale în caz de sarcină.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă după ce ați încetat tratamentul cu Teriflunomide Accord, deoarece este nevoie să vă asigurați că cea mai mare parte din acest medicament a fost eliminată din organism înainte de a încerca să rămâneți gravidă. Eliminarea substanței active, dacă se efectuează în mod natural, poate dura până la 2 ani. Perioada poate fi scăzută la câteva săptămâni prin utilizarea anumitor medicamente care accelerează îndepărtarea teriflunomidei din organismul dumneavoastră.

În oricare dintre situații, trebuie confirmat printr-o analiză de sânge faptul că substanța activă a fost îndepărtată suficient din organismul dumneavoastră, iar dumneavoastră aveți nevoie de confirmarea medicului curant că valoarea concentrației de teriflunomidă în sânge este suficient de scăzută pentru a vă permite să rămâneți gravidă.

Pentru informații suplimentare referitoare la analizele de laborator, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

În cazul în care credeți că ați rămas gravidă în timpul tratamentului cu Teriflunomide Accord sau în următorii doi ani după ce ați încetat tratamentul, trebuie să întrerupeți administrarea Teriflunomide Accord și să vă adresați **imediat** medicului dumneavoastră, pentru a vă face un test de sarcină. Dacă testul confirmă că sunteți gravidă, medicul dumneavoastră vă poate recomanda un tratament cu anumite medicamente pentru a elimina teriflunomidă rapid și suficient din organismul dumneavoastră, deoarece acest tratament poate scădea riscul la care este expus copilul.

Contracepția

Trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficace în timpul tratamentului cu Teriflunomide Accord și după acesta.

Teriflunomida rămâne în sângele dumneavoastră o perioadă lungă de timp după ce ați încetat administrarea sa. Continuați să utilizați metode de contracepție eficace și după ce ați încetat tratamentul.

- Procedați astfel până când valoarea concentrației de teriflunomidei în sânge este suficient de scăzută - medicul dumneavoastră va verifica aceasta.
- Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de contracepție pentru dumneavoastră și despre orice posibilă nevoie de a schimba metoda de contracepție.

Nu luați Teriflunomide Accord dacă alăptați, deoarece teriflunomida trece în lapte.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Teriflunomide Accord vă poate face să vă simțiți amețit, ceea ce poate afecta capacitatea dumneavoastră de a vă concentra și de a reacționa. Dacă sunteți afectat, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Teriflunomide Accord conține lactoză

Teriflunomide Accord conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, adresați-vă acestuia înainte de a lua acest medicament.

Teriflunomide Accord conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Teriflunomide Accord

Tratamentul cu Teriflunomide Accord va fi supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Adulți

Doza recomandată este de un comprimat a 14 mg pe zi.

Copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste)

Doza depinde de greutatea corporală:

- Copii și adolescenți cu greutatea mai mare de 40 kg: un comprimat a 14 mg pe zi.
- Copii și adolescenți cu greutatea mai mică sau egală cu 40 kg: un comprimat a 7 mg pe zi.

Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg vor fi instruiți de medicul acestora să treacă la administrarea a unui comprimat de 14 mg pe zi.

Calea/modul de administrare

Teriflunomide Accord se administrează pe cale orală. Teriflunomide Accord se administrează în fiecare zi, sub forma unei doze unice zilnice, în orice moment al zilei.

Trebuie să înghițiți comprimatul întreg, cu apă.

Teriflunomide Accord poate fi luat împreună cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Teriflunomide Accord decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Teriflunomide Accord, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să prezentați reacții adverse similare celor descrise la punctul 4, mai jos.

Dacă uitați să luați Teriflunomide Accord

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat. Luați următoarea doză la momentul programat.

Dacă încetați să luați Teriflunomide Accord

Nu încetați să luați Teriflunomide Accord și nu modificați doza fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse pot apărea la administrarea acestui medicament.

Reacții adverse grave

Unele reacții adverse pot fi sau pot deveni grave; dacă prezentați oricare dintre aceste reacții, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.

Frecvente (pot apărea până la 1 din 10 persoane)

- inflamație a pancreasului care poate include simptome de durere în zona abdominală, greață sau vărsături (la copii și adolescenți, frecvența este frecventă, iar la pacienții adulți este mai puțin frecventă).

Mai puțin frecvente (pot apărea până la 1 din 100 persoane)

- reacții alergice care pot include simptome de erupție trecătoare pe piele, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței sau dificultate la respirație apărută brusc
- reacții severe la nivelul pielii care pot include simptome de erupție pe piele, apariția unor vezicule cu lichid, febră sau ulceratii la nivelul gurii.
- infecții severe sau septicemie (un tip de infecție care poate pune viața în pericol) care pot include simptome cum sunt febră mare, tremurături, frisoane, cantitate redusă de urină sau stare confuzională.
- inflamație pulmonară care poate include simptome cum sunt dificultate la respirație sau tuse persistentă.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- boală gravă a ficatului, care poate include simptome cum sunt îngălbenire a pielii sau a zonei albe a ochilor, urină mai închisă la culoare decât în mod normal, greață și vărsături fără explicație sau dureri abdominale.

Alte reacții adverse pot apărea cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- diaree, senzație de rău
- creștere a valorii ALT (creștere a valorilor anumitor enzime ale ficatului în sânge), evidențiată la analize
- rărire a părului.

Frecvente (pot apărea până la 1 din 10 persoane)

- gripă, infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar, bronșită, sinuzită, dureri în gât și disconfort la înghițire, cistită, gastroenterită virală, infecții la nivelul dinților, laringită, infecție cu ciuperca piciorului
- infecții cu virusul herpetic, inclusiv herpes oral și herpes zoster (zona zoster), cu simptome cum ar fi pustule, senzație de arsură, mâncărime, amorțeală sau durere la nivelul pielii, de obicei pe o parte a părții superioare a corpului sau feței și alte simptome, cum ar fi febra și slăbiciunea
- valori ale analizelor de laborator: au fost observate scăderea numărului de globule roșii din sânge (anemie), modificări ale rezultatelor la analizele ficatului și ale numărului de globule albe din sânge (vezi punctul 2), precum și creșteri ale valorilor unei enzime (creatin fosfokinază) de la nivelul mușchilor.
- reacții alergice ușoare
- stare de anxietate
- senzație de înțepături și furnicături, stare de slăbiciune, amorțeală, furnicături sau dureri în partea de jos a spatelui sau la nivelul piciorului (sciatică); senzație de amorțeală, arsuri, furnicături sau dureri la nivelul mâinilor și degetelor (sindrom de tunel carpian)
- percepția bătăilor inimii
- creștere a tensiunii arteriale
- vărsături (stare de rău), dureri de dinți, durere în partea de sus a abdomenului
- erupții trecătoare pe piele, acnee
- dureri la nivelul tendoanelor, articulațiilor, oaselor, mușchilor (dureri musculo-scheletice)
- nevoia de a urina mai frecvent decât de obicei
- sângeri menstruale abundente
- durere
- lipsă de energie sau senzație de slăbiciune (astenie)
- scădere în greutate.

Mai puțin frecvente (pot apărea până la 1 din 100 de persoane)

- scădere a numărului de plachete din sânge (trombocitopenie ușoară)
- senzație sau sensibilitate crescute, mai ales la nivelul pielii; dureri sub formă de junghi sau pulsatile de-a lungul unui sau mai multor nervi, probleme ale nervilor de la nivelul brațelor sau picioarelor (neuropatie periferică)
- modificări la nivelul unghiilor, reacții severe la nivelul pielii
- durere post-traumatică
- psoriazis
- inflamație a gurii/buzelor
- valori anormale ale grăsimilor (lipidelor) din sânge
- inflamație a colonului (colită).

Rare (pot apărea până la 1 din 1000 de persoane)

- inflamație sau afectare a ficatului.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Hipertensiune pulmonară.

Copii (cu vârsta de 10 ani și peste) și adolescenți

Reacțiile adverse enumerate mai sus sunt valabile și în cazul copiilor și adolescenților. Următoarele informații suplimentare sunt importante pentru copii, adolescenți și persoanele care îi îngrijesc:

Frecvente (pot apărea până la 1 din 10 persoane)

- inflamație a pancreasului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Teriflunomide Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord 7 mg comprimate filmate

- Substanța activă este teriflunomidă. Fiecare comprimat conține teriflunomidă 7 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, amidon de porumb, celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, siliciu coloidal anhidru, hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), talc (E553b), macrogol (E1521), indigotină (E132), oxid galben de fer (E172)

Teriflunomide Accord 14 mg comprimate filmate

- Substanța activă este teriflunomidă. Fiecare comprimat conține teriflunomidă 14 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, amidon de porumb, celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu, hidroxipropilceluloză, stearat de magneziu, siliciu coloidal anhidru, hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), talc (E553b), macrogol (E1521), indigotină (E132).

Cum arată Teriflunomide Accord și conținutul ambalajului

Teriflunomide Accord 7 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate de Teriflunomide Accord 7 mg (comprimate) sunt hexagonale, de culoare gri verzui-albăstrui deschis până la albastru-verzui pal, marcate cu „T1” pe o față și nemarcate pe cealaltă față.

Teriflunomide Accord este disponibil în cutii care conțin:

- 14, 28, 84 și 98 de comprimate în blistere din aluminiu-aluminiu;
- 14x1, 28x1, 84x1 și 98x1 comprimate în blistere perforate din Al/Al pentru eliberarea unei unități dozate.

Teriflunomide Accord 14 mg comprimate filmate

Comprimatele filmate de Teriflunomide Accord 14 mg (comprimate) sunt pentagonale, albastre, marcate cu „T2” pe o față și nemarcate pe cealaltă față.

Teriflunomide Accord este disponibil în cutii care conțin:

- 28 și 84 comprimate în blistere din aluminiu-aluminiu;
- 28x1 și 84x1 comprimate în blistere perforate din Al/Al pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Țările de Jos

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tηλ: +30 210 74 88 821

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru teriflunomidă, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind infecțiile cu virus herpetic reieșite din studiile clinice, literatura de specialitate și raportările spontane, inclusiv unele cazuri cu o relație temporală plauzibilă, care se remit la încetarea utilizării (positive de-challenge) și/sau reapar la reluarea tratamentului (positive rechallenge) și având în vedere un mecanism plauzibil de acțiune, raportul PRAC consideră că o relație cauzală între teriflunomidă și infecțiile cu virus herpetic reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. Raportul PRAC a concluzionat că informațiile despre produs referitoare la medicamentele care conțin teriflunomidă trebuie modificate corespunzător.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificare a condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru teriflunomidă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin teriflunomidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.