

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Teriflunomid Accord 7 mg filmsko obložene tablete
Teriflunomid Accord 14 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Teriflunomid Accord 7 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7 mg teriflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 79 mg laktoze monohidrata.

Teriflunomid Accord 14 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 72 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Teriflunomid Accord 7 mg filmsko obložene tablete

Svetlo zelenkasto-modrikasto siva do blede zelenkasto-modra šestkotna filmsko obložena tableta velikosti približno 7,3 x 6,9 mm z vtisnjeno oznako »T1« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Teriflunomid Accord 14 mg filmsko obložene tablete

Modra petkotna filmsko obložena tableta velikosti približno 7,3 x 7,2 mm z vtisnjeno oznako »T2« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Teriflunomid Accord je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 10 let ali več, z recidivno remitentno multiplo sklerozo (MS) (za pomembne informacije o populaciji, za katero je bila dokazana učinkovitost, glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri obravnavi multiple skleroze.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek teriflunomida pri odraslih je 14 mg enkrat na dan.

Pediatrična populacija (10 let in več)

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike (stare 10 let ali več) je odvisen od telesne mase:

- Pediatrični bolniki s telesno maso > 40 kg: 14 mg enkrat na dan.
- Pediatrični bolniki s telesno maso ≤ 40 kg: 7 mg enkrat na dan.

Pediatrični bolniki, ki dosežejo stabilno telesno maso nad 40 kg, morajo preiti na 14 mg enkrat na dan.

Posebne populacije

Starostniki

Zdravilo Teriflunomid Accord se mora uporabljati previdno pri bolnikih, starih 65 let in več, zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic, ki se ne zdravijo z dializo, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic, ki se zdravijo z dializo, ni bila preučena. Teriflunomid je v tej populaciji kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna.

Teriflunomid je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija (starost manj kot 10 let)

Varnost in učinkovitost teriflunomida pri otrocih, starih manj kot 10 let, nista bili dokazani.

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete so za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode. Lahko se jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C lestvice po Child-Pugh-u).

Nosečnice ali ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem s teriflunomidom in po njem, dokler so ravni zdravila v plazmi nad 0,02 mg/l (glejte poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti nosečnost (glejte poglavje 4.6).

Doječe matere (glejte poglavje 4.6).

Bolniki s stanji hude imunske pomanjkljivosti, npr. sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (acquired immunodeficiency syndrome AIDS).

Bolniki s pomembno okvaro funkcije kostnega mozga ali pomembno anemijo, levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo.

Bolniki s hudo, aktivno okužbo do resolucije (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s hudo ledvično okvaro, ki se zdravijo z dializo, ker je premalo kliničnih izkušenj v tej skupini bolnikov.

Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. nefrotskim sindromom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje

Pred zdravljenjem

Pred zdravljenjem s teriflunomidom je treba oceniti naslednje:

- krvni tlak,
- raven alanin-aminotransferaze/serumske glutamat piruvat transaminaze (ALT/SGPT),
- celotno krvno sliko z diferencialno sliko levkocitov in številom trombocitov.

Med zdravljenjem

Med zdravljenjem s teriflunomidom je treba spremljati naslednje:

- krvni tlak
 - redno preverjanje
- raven alanin-aminotransferaze/serumske glutamat piruvat transaminaze (ALT/SGPT)
 - Jetrne encime je treba določiti najmanj vsake štiri tedne v prvih 6 mesecih zdravljenja in redno potem.
 - Razmislite o dodatnem spremljanju, če se teriflunomid daje bolnikom z že obstoječimi jetrnimi boleznimi ali z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili ali ob pojavu kliničnih znakov in simptomov, kot so nepojasnjena navzea, bruhanje, trebušne bolečine, utrujenost, anoreksija ali zlatenica in/ali temno obarvan urin. Jetrne encime je treba oceniti vsaka dva tedna v prvih 6 mesecih zdravljenja, nato pa najmanj vsakih 8 tednov še najmanj 2 leti po začetku zdravljenja.
 - V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2 - in 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, je treba spremljanje izvajati vsak teden.
- celotno krvno sliko, ki se izvaja glede na klinične znake in simptome (npr. okužbe) med zdravljenjem.

Postopek pospešenega izločanja

Teriflunomid se iz plazme izloča počasi. Brez postopka pospešenega izločanja traja v povprečju 8 mesecev, da koncentracije v plazmi padejo pod 0,02 mg/l, čeprav lahko to zaradi individualnih razlik v očistku učinkovine traja do 2 let. Postopek pospešenega izločanja se lahko izvede kadar koli po prekinitvi jemanja teriflunomida (za podrobnosti postopka glejte poglavji 4.6 in 5.2).

Učinki na jetra

Pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, so ugotovili zvišanje ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8.). Do teh zvišanj je večinoma prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Med zdravljenjem s teriflunomidom so opažali primere z zdravilom povzročene poškodbe jeter (DILI - drug induced liver injury), ki je bila včasih življenjsko nevarna. Večina primerov DILI se je pojavila v nekaj tednih ali nekaj mesecih po začetku zdravljenja s teriflunomidom, vendar se DILI lahko pojavi tudi med dolgotrajno uporabo.

Tveganje za zvišanje jetrnih encimov in za DILI s teriflunomidom je lahko večje pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter, ob sočasni uporabi drugih hepatotoksičnih zdravil in/ali pitju znatnih količin alkohola. Bolnike je treba zato natančno spremljati glede znakov in simptomov poškodbe jeter.

V primeru suma na poškodbo jeter je treba z zdravljenjem s teriflunomidom prenehati in razmisliti o uporabi postopka za pospešeno izločanje. V primeru potrjenega zvišanja jetrnih encimov (več kot 3-kratna ULN) je zdravljenje s teriflunomidom treba prekiniti.

V primeru prenehanja zdravljenja je treba jetrne teste izvajati, dokler se vrednosti transaminaz ne normalizirajo.

Hipoproteinemija

Ker je teriflunomid izrazito vezan na beljakovine in ker je vezava odvisna od koncentracije albumina, se pričakuje, da se plazemske koncentracije nevezanega teriflunomida zvišajo pri bolnikih s hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu. Teriflunomid se ne sme uporabljati pri bolnikih s stanji hude hipoproteinemije.

Krvni tlak

Med zdravljenjem s teriflunomidom se lahko pojavi zvišan krvni tlak (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak morate preveriti pred začetkom zdravljenja s teriflunomidom in redno med zdravljenjem. Zvišanje krvnega tlaka je treba ustrezno obvladati pred in med zdravljenjem s teriflunomidom.

Okužbe

Pri bolnikih s hudo aktivno okužbo je treba zdravljenje s teriflunomidom odložiti, dokler se okužba ne pozdravi.

V s placebom nadzorovanih študijah pri teriflunomidu niso opazili povečanega števila resnih okužb (glejte poglavje 4.8).

Pri uporabi teriflunomida so poročali o primerih okužb s herpesvirusom, vključno z oralnim herpesom in herpesom zoster (glejte poglavje 4.8). Nekatere od teh okužb so bile resne, vključno s herpetičnim meningoencefalitisom in diseminacijo herpesa. Pojavijo se lahko kadar koli med zdravljenjem.

V primeru pojava kakršne koli resne okužbe pri bolniku je treba zaradi imunomodulatornega učinka teriflunomida razmisлити o začasni prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom ter pred ponovnim začetkom zdravljenja ponovno pretehtati koristi in tveganja. Zaradi podaljšanega razpolovnega časa je treba preučiti možnost pospešenega izločanja s holestiraminom ali ogljem.

Bolnikom, ki prejemajo teriflunomid, je treba naročiti, da zdravniku poročajo o simptomih okužbe. Pri bolnikih z aktivnimi akutnimi ali kroničnimi okužbami je treba zdravljenje s teriflunomidom odložiti, dokler okužba(e) ni(so) pozdravljena(e).

Varnost teriflunomida pri posameznikih z latentno tuberkulozo ni znana, saj presejalni test za tuberkulozo ni bil sistematično izvajen v kliničnih študijah. Bolnike s pozitivnim presejalnim testom za tuberkulozo, je treba pred zdravljenjem zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso.

Okužbe dihal

V obdobju po začetku trženja teriflunomida so poročali o intersticijski pljučni bolezni (ILD-interstitial lung disease), pa tudi o primerih pljučne hipertenzije.

Tveganje je lahko povečano pri bolnikih z ILD v anamnezi.

ILD se lahko pojavi akutno, kadar koli med zdravljenjem in z raznoliko klinično sliko.

ILD je lahko smrtna. Novo nastali pljučni simptomi, kot je dalj časa trajajoče kašljanje in dispneja, ali poslabšanje pljučnih simptomov so lahko razlog za prekinitve zdravljenja in nadaljnje preiskave, če je primerno. Če je treba uporabo zdravila prekiniti, pride v poštev uvedba postopka pospešenega izločanja.

Hematološki učinki

Opazili so povprečno zmanjšanje števila levkocitov $< 15\%$ od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.8). Kot previdnostni ukrep mora biti pred uvedbo zdravljenja na voljo nedavna celotna krvna slika, vključno z diferencialno krvno sliko levkocitov in trombocitov, nato pa se celotna krvna slika določa med zdravljenjem glede na znake in simptome (npr. okužbe).

Tveganje za hematološke bolezni je povečano pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo ter pri bolnikih z okvarjeno funkcijo kostnega mozga in bolnikih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se ti učinki pojavijo, je treba preučiti možnost uporabe postopka pospešenega izločanja (glejte predhodno besedilo), da se znižajo plazemske ravni teriflunomida.

V primerih hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti zdravljenje s teriflunomidom in vsa sočasna imunosupresivna zdravljenja. Treba je preučiti možnost uporabe postopka pospešenega izločanja.

Kožne reakcije

Pri uporabi teriflunomida so poročali o resnih kožnih reakcijah, včasih s smrtnim izidom, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN – toxic epidermal necrolysis) ter neželeno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Če ugotovite kožne in/ali sluznične reakcije (ulcerativni stomatitis), ki vzbudijo sum hudih generaliziranih poglavitnih kožnih reakcij (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza-Lyellov sindrom ali neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi), je treba prekiniti zdravljenje s teriflunomidom in drugimi možno povezanimi zdravljenji. Nemudoma je treba začeti postopek pospešenega izločanja. V teh primerih se bolnikov ne sme več izpostaviti teriflunomidu (glejte poglavje 4.3).

Ob uporabi teriflunomida so poročali o novem pojavu psoriaze (vključno s pustulozno psoriazom) in poslabšanju že obstoječe psoriaze. Ob upoštevanju bolnikove bolezni in anamneze je smiselno razmisliti o ukinitvi zdravljenja in začetku postopka pospešenega izločanja.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, so ugotovili primere periferne nevropatije (glejte poglavje 4.8). Vendar pa obstaja velika variabilnost v končnem izidu, tj. pri nekaterih bolnikih nevropatija izzveni, nekateri bolniki pa imajo stalne simptome. Stanje večine bolnikov se je izboljšalo po prekinitvi jemanja teriflunomida. Če se pri bolniku, ki jemlje teriflunomid, pojavi potrjen primer periferne nevropatije, je potrebno preučiti možnost prekinitve zdravljenja s teriflunomidom in opraviti postopek pospešenega izločanja.

Cepljenje

Dve klinični študiji sta pokazali, da sta bili cepljenji z inaktiviranim neoantigenom (prvo cepljenje) in priklicem antigena (ponovna izpostavljenost) med zdravljenjem s teriflunomidom varni in učinkoviti. Uporaba živih oslavljenih cepiv je lahko povezana s tveganjem za okužbe in se ji je treba izogniti.

Imunosupresivno ali imunomodulirajoče zdravljenje

Ker je leflunomid starševska spojina teriflunomida, sočasna uporaba teriflunomida in leflunomida ni priporočljiva.

Sočasna uporaba z antineoplastičnimi ali imunosupresivnimi zdravljenji, ki se uporabljajo za zdravljenje MS, ni bila ocenjena. Varnostne študije, v katerih je bil teriflunomid sočasno uporabljen z interferonom beta ali glatiramer acetatom do enega leta, niso pokazale posebnih varnostnih zadržkov, vendar se je pokazala višja stopnja neželenih učinkov v primerjavi z monoterapijo s teriflunomidom. Dolgoročna varnost teh kombinacij pri zdravljenju multiple skleroze ni bila raziskana.

Prehod na teriflunomid ali prehod s teriflunomida na drugo zdravilo

Na osnovi kliničnih podatkov v zvezi s sočasno uporabo teriflunomida in interferona beta ali glatiramer acetata ni potrebno čakati, če želite uvesti teriflunomid po zdravljenju z interferonom beta ali glatiramer acetatom ali če želite uvesti interferon beta ali glatiramer acetat po zdravljenju s teriflunomidom.

Če po prekinitvi zdravljenja z natalizumabom nemudoma začnete z dajanjem teriflunomida, lahko zaradi dolge razpolovne dobe natalizumaba do sočasne izpostavljenosti in s tem sočasnih imunskih

učinkov prihaja do 2-3 mesece po prekinitvi zdravljenja z natalizumabom. Zato je potrebna previdnost pri prehajanju bolnikov z natalizumaba na teriflunomid.

Na osnovi razpolovne dobe fingolimoda je po prekinitvi zdravljenja s fingolimodom potreben 6-tedenski presledek brez zdravljenja za očistek iz krvnega obtoka in 1- do 2-mesečno obdobje, da se število limfocitov vrne v normalno območje. Če se zdravljenje s teriflunomidom začne v tem obdobju, bo bolnik sočasno izpostavljen fingolimodu. To lahko privede do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z MS je povprečna vrednost $t_{1/2z}$ približno 19 dni po ponavljajočih se odmerkih 14 mg. V primeru odločitve za prekinitve zdravljenja s teriflunomidom, bo sočasna izpostavljenost teriflunomidu možna, če se drugo zdravljenje začne v obdobju 5 razpolovnih dob (približno 3,5 mesecev, vendar je lahko pri določenih bolnikih to obdobje daljše). To lahko privede do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je potrebna previdnost.

Moteno določanje koncentracije ioniziranega kalcija

Med zdravljenjem z leflunomidom in/ali teriflunomidom (aktivnim presnovkom leflunomida) se lahko pojavijo lažno nizke vrednosti meritev koncentracije ioniziranega kalcija, odvisno od vrste analizatorja, uporabljenega za določanje ioniziranega kalcija (npr. analizator krvnih plinov). Zato se je treba pri bolnikih, ki prejemajo leflunomid ali teriflunomid, v primeru izmerjene znižane koncentracije ioniziranega kalcija vprašati o verodostojnosti dobljenega izvida. V primeru negotovih meritev je priporočljivo določiti koncentracijo kalcija v serumu, prilagojeno na celokupni albumin.

Pediatrična populacija

Pankreatitis

V pediatričnih kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejemali teriflunomid, opažali primere pankreatitisa, v nekaterih primerih akutnega (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi simptomi so bili bolečine v trebuhu, navzea in/ali bruhanje. Serumska amilaza in lipaza sta bili pri teh bolnikih zvišani. Čas do začetka je segal od nekaj mesecev do treh let. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi pankreatitisa. V primeru suma na pankreatitis je treba opraviti meritve pankreatičnih encimov in povezanih laboratorijskih vrednosti. V primeru potrjenega pankreatitisa je treba zdravljenje s teriflunomidom prenehati in uvesti postopek pospešenega izločanja (glejte poglavje 5.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Laktoza

Ker tablete zdravila Teriflunomid Accord vsebujejo laktozo, bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije drugih snovi na teriflunomid

Primarna pot biotransformacije teriflunomida je hidroliza, manj pomembna presnovna pot je oksidacija.

Močni induktorji citokroma P450 (CYP) in transporterjev

Sočasno dajanje ponavljajočih se odmerkov (600 mg enkrat dnevno 22 dni) rifampicina (induktorja CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) in induktorja iztočnih transporterjev glikoproteina P [P-gp] in beljakovine, odporne za raka dojke [BCRP], skupaj s teriflunomidom (70 mg enkratni odmerek) je privedlo do približno 40 % nižje izpostavljenosti teriflunomidu. Rifampicin in druge znane močne

induktorje CYP in transporterjev, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in šentjanževka, je treba med zdravljenjem s teriflunomidom uporabljati previdno.

Holestiramin ali aktivirano oglje

Priporočljivo je, da se bolniki, ki prejema teriflunomid, ne zdravijo s holestiraminom ali aktiviranim ogljem, ker to povzroči hiter in pomemben upad plazemske koncentracije, razen če je pospešeno izločanje zaželeno. Mehanizem naj bi bil prekinitve enterohepatične cirkulacije in/ali gastrointestinalne dialize teriflunomida.

Farmakokinetične interakcije teriflunomida na druge snovi

Učinek teriflunomida na substrat CYP2C8: repaglinid

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (1,7-krat) in AUC (2,4-krat) repaglinida, kar nakazuje, da je teriflunomid zaviralec CYP2C8 *in vivo*. Zato je treba zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C8, kot so repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ali rosiglitazon, med zdravljenjem s teriflunomidom uporabljati previdno.

Učinek teriflunomida na peroralna kontracepcijska sredstva: 0,03 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (1,58-krat) in AUC_{0-24} (1,54-krat) za etinilestradiol in $C_{\max}$ (1,33-krat) in AUC_{0-24} (1,41-krat) za levonorgestrel. Čeprav se ne pričakuje negativnega vpliva te interakcije s teriflunomidom na učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev, je to treba upoštevati ob izbiri ali prilagajanju zdravljenja s peroralnim kontraceptivom, uporabljenim v kombinaciji s teriflunomidom.

Učinek teriflunomida na substrat CYP1A2: kofein

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili znižanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (za 18 %) in AUC (za 55 %) za kofein (substrat CYP1A2), kar nakazuje, da je teriflunomid šibek induktor CYP1A2 *in vivo*. Zato je treba zdravila, ki se presnavljajo s CYP1A2 (kot so duloksetin, alosetron, teofilin in tizanidin), med zdravljenjem s teriflunomidom uporabljati previdno, saj lahko sočasna uporaba privede do zmanjšanja učinkovitosti navedenih zdravil.

Učinek teriflunomida na varfarin

Ponavljajoči se odmerki teriflunomida niso imeli učinka na farmakokinetiko S-varfarina, kar kaže, da teriflunomid ni zaviralec ali induktor CYP2C9. Vendar so pri sočasnem jemanju teriflunomida in varfarina ugotovili 25-odstotno znižanje vrha internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) v primerjavi z jemanjem varfarina samega. Zato je priporočljivo natančno spremljanje vrednosti INR, če se sočasno uporabljata varfarin in teriflunomid.

Učinek teriflunomida na substrate transporterja organskih anionov 3 (OAT3)

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (1,43-krat) in AUC (1,54-krat) cefaklora, kar nakazuje, da je teriflunomid zaviralec OAT3 *in vivo*. Zato je pri jemanju teriflunomida sočasno s substrati OAT3, kot so cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat in zidovudin, priporočljiva previdnost.

Učinek teriflunomida na BCRP in/ali substrate transportnega polipeptida B1 in B3 za organske anione (OATP1B1/B3)

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (2,65-krat) in AUC (2,51-krat) rosuvastatina. Vendar ni bilo opaziti učinka tega povečanja plazemske izpostavitve rosuvastatinu na aktivnost HMG-CoA-reduktaze. Pri sočasnem jemanju teriflunomida in rosuvastatina je priporočljivo zmanjšanje odmerka rosuvastatina za 50 %. Pri drugih substratih BCRP (npr. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu, doksorubicinu) in družine OATP, zlasti zaviralci HMG-Co-reduktaze, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi s teriflunomidom. Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov in simptomov čezmerne izpostavljenosti zdravilom in preučiti možnost zmanjšanja odmerka teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba pri moških

Tveganje za zarodek-plod, ki ga posreduje moški, ki se zdravi s teriflunomidom, se šteje za nizko (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatki o uporabi teriflunomida pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Teriflunomid lahko povzroči resne prirojene okvare, če se jemlje med nosečnostjo. Teriflunomid je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in po njem, dokler so plazemske ravni teriflunomida nad 0,02 mg/l. V tem obdobju se morajo ženske o vseh načrtih za prekinitev ali spremembo kontracepcije posvetovati z lečečim zdravnikom. Deklicam in/ali staršem/skrbnikom deklic je treba naročiti, da se morajo z lečečim zdravnikom posvetovati o kontracepciji, ko se deklici, zdravljeni s teriflunomidom, pojavi prva menstruacija. Novim bolnicam v rodni dobi je treba zagotoviti nasvete o kontracepciji in možnih tveganjih za plod. Potrebno je razmisliti o napotitvi k ginekologu.

Bolnico je treba poučiti, da v primeru zakasnitve pri pojavu menstruacije ali drugega razloga, ob katerem posumi na nosečnost, nemudoma preneha jemati teriflunomid in obvesti zdravnika zaradi preiskave za nosečnost. V primeru potrjene nosečnosti se morata zdravnik in bolnica posvetovati o tveganju za nosečnost. Možno je, da lahko hiter upad ravni teriflunomida v krvi po uvedbi postopka pospešenega izločanja, ki je opisan v nadaljevanju, ob prvi zakasneni menstruaciji zniža tveganje za plod.

Če ženska, ki jemlje teriflunomid, želi zanositi, je priporočljiva prekinitev zdravljenja in uvedba postopka pospešenega izločanja, da se hitreje doseže upad koncentracije pod 0,02 mg/l (glejte nadaljevanje).

Brez postopka pospešenega izločanja se lahko pričakuje, da bodo koncentracije teriflunomida v plazmi v povprečju 8 mesecev nad 0,02 mg/l, čeprav lahko pri določenih bolnikih koncentracije v plazmi upadejo pod 0,02 mg/l šele po 2 letih. Zato je treba pri ženski, preden poskusi zanositi, določiti plazemske koncentracije teriflunomida. Ko se ugotovi, da je plazemska koncentracija teriflunomida pod 0,02 mg/l, je treba plazemsko koncentracijo še enkrat določiti po presledku vsaj 14 dni. Če sta obe določitvi plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l, tveganja za plod ni pričakovati.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o preskušanju vzorcev se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (glejte poglavje 7).

Postopek pospešenega izločanja

Po prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom:

- se daje holestiramin 8 g trikrat dnevno, 11 dni oz. 4 g trikrat dnevno, če odmerjanja 8 g trikrat dnevno bolnik ne prenaša dobro,
- druga možnost je dajanje 50 g aktiviranega oglja v prahu vsakih 12 ur za obdobje 11 dni.

Vendar je tudi po opravljenem katerem koli postopku pospešenega izločanja potrebno preverjanje z 2 ločenima preiskavama s presledkom vsaj 14 dni in čakalna doba enega in pol meseca od prve določitve plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l in zanositvijo.

Holestiramin in aktivirano oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progestogenov tako, da zanesljiva kontracepcija s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi med postopkom pospešenega izločanja s holestiraminom in aktiviranim ogljem v prahu, ni zajamčena. Priporočljiva je uporaba drugih metod kontracepcije.

Dojenje

V študijah na živalih so dokazali izločanje teriflunomida v materino mleko. Jemanje teriflunomida med dojenjem je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Rezultati študij na živalih niso pokazali učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3). Čeprav podatkov pri ljudeh ni, se učinki na plodnost pri moških in ženskah ne pričakujejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Teriflunomid Accord nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

V primeru neželenih učinkov, kot je omotica, o kateri so poročali pri uporabi leflunomida, starševske spojine, je lahko bolnikova sposobnost koncentracije in ustrezne reakcije zmanjšana. V takšnih primerih bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s teriflunomidom (7 mg in 14 mg), so bili: glavobol (17,8 %, 15,7 %), driska (13,1 %, 13,6 %), zvišana raven ALT (13 %, 15 %), navzea (8 %, 10,7 %) in alopecija (9,8 %, 13,5 %). Na splošno so bili glavobol, driska, navzea in alopecija blagi do zmerni, prehodni in so občasno privedli do prekinitve zdravljenja.

Teriflunomid je glavni presnovek leflunomida. Varnostni profil leflunomida pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ali psoriatičnim artritisom je lahko pomemben pri predpisovanju teriflunomida bolnikom z MS.

Preglednica neželenih učinkov

Teriflunomid je bil preučevan pri skupno 2.267 bolnikih izpostavljenih teriflunomidu (1.155 bolnikov odmerku 7 mg teriflunomida in 1.112 bolnikov odmerku 14 mg teriflunomida) enkrat dnevno v obdobju z mediano trajanja približno 672 dni v štirih s placebom kontroliranih študijah (1.045 bolnikov z odmerkom 7 mg teriflunomida in 1.002 bolnika z odmerkom 14 mg teriflunomida) in eni študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom (110 bolnikov v vsaki skupini, ki je prejela teriflunomid) pri odraslih bolnikih z recidivnimi oblikami MS (recidivna multipla skleroza, RMS – Relapsing Multiple Sclerosis).

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali po uporabi teriflunomida pri odraslih bolnikih, v s placebom kontroliranih študijah, ki so bile poročane za teriflunomid 7 mg ali 14 mg pri kliničnih študijah pri odraslih bolnikih. Pogostnosti so določene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni s padajočo resnostjo.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		gripa, okužba zgornjih dihal, okužba sečil, bronhitis, sinusitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis okužbe s herpesvirusom ^b , zobna okužba, laringitis, tinea pedis	hude okužbe, vključno s sepsom ^a			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija ^b , anemija	blaga trombocitopenija (trombociti <100 g/l)			
Bolezni imunskega sistema		blage alergijske reakcije	preobčutljivostne reakcije (takojšnje ali z zakasnitvijo), vključno z anafilaksijo in angioedemom			
Psihiatrične motnje		tesnoba				
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija, išias, sindrom karpalnega kanala	hiperestezija, nevralgija, periferna nevropatija			
Žilne bolezni		hipertenzija ^b				
Srčne bolezni		palpitacije				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			intersticijska pljučna bolezen			pljučna hipertenzija
Bolezni prebavil	driska, navzea	pankreatitis ^{b,c} , bolečina v zgornjem delu trebuha, bruhanje, zobobol	stomatitis, kolitis			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven alanin-aminotransferaze (ALT) ^b	zvišana raven gama-glutamilttransferaze (GGT) ^b , zvišana raven aspartat-		Akutni hepatitis		z zdravilom povzročene poškodbe

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
		aminotransferaze ^b				jeter (DILI)
Presnovne in prehranske motnje			dislipidemija			
Bolezni kože in podkožja	alopecija	izpuščaj, akne	bolezni nohtov, psoriza (vključno s pustulozno psorizo) ^{a,b} , hude kožne reakcije ^a			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletne bolečine, mialgija, artralgija				
Bolezni sečil		polakisurija				
Motnje reprodukcije in dojk		menoragija				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečine, astenija ^a				
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zmanjšanje števila nevtrofilcev ^b , zmanjšanje števila levkocitov ^b , zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			posttravmatska bolečina			

a: prosimo glejte poglavje s podrobnim opisom

b: glejte poglavje 4.4

c: pogostnost je pri otrocih "pogosti" na podlagi kontrolirane klinične študije pri pediatričnih bolnikih; pri odraslih je pogostnost "občasni".

Opis izbranih neželenih učinkov

Alopecija

Alopecijo so navedli kot tanjšanje las, redčenje gostote las, izpadanje las, ki so bili povezani s spremembo teksture las ali ne, pri 13,9 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 14 mg teriflunomida, ter pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V večini primerov so bili ti učinki opisani kot difuzni ali generalizirani po lasišču (poročil o popolni izgubi las ni bilo). Do teh učinkov je večinoma prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja, pri 121 od 139 bolnikov (87,1 %), zdravljenih s teriflunomidom 14 mg, pa je prišlo do resolucije. Alopecija je privedla do prekinitve pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida, v primerjavi z 0,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Učinki na jetra

V s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih so ugotovili naslednje:

Zvišanje ravni ALT (na osnovi laboratorijskih podatkov) glede na izhodiščno raven - populacija za oceno varnosti v s placebom kontroliranih študijah		
	placebo (N=997)	teriflunomid 14 mg (N=1002)
> 3 ULN	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
> 5 ULN	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
> 10 ULN	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
> 20 ULN	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALT > 3 ULN in TBILI > 2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Blago zvišanje ravni transaminaz, ALT nižji ali enak 3-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti (ULN – Upper limit of Normal), so pogosteje ugotovili pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pogostnost zvišanj nad 3-kratnik ULN ali višje je bila uravnotežena med zdravljema skupinama. Ta zvišanja transaminaz so se pojavljala zlasti v prvih 6 mesecih zdravljenja in so bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. Trajanje okrevanja je bilo od nekaj mesecev do let.

Učinki na krvni tlak

V s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih so ugotovili naslednje:

- sistolični krvni tlak je bil > 140 mm Hg pri 19,9 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida na dan, in pri 15,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo;
- sistolični krvni tlak je bil >160 mm Hg pri 3,8 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida na dan, ter pri 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo;
- diasistolični krvni tlak je bil > 90 mm Hg pri 21,4 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida na dan, in pri 13,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Okužbe

V s placebom nadzorovanih študijah pri teriflunomidu pri odraslih bolnikih pri odmerku 14 mg (2,7 %) niso opazili nikakršnega povečanja resnih okužb v primerjavi s placebom (2,2 %). Resne oportunistične okužbe so se v obeh skupinah pojavile pri 0,2 % bolnikov. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o hudih okužbah, vključno s sepsa, ki so bile včasih smrtno.

Hematološki učinki

V s placebom kontroliranih študijah teriflunomida pri odraslih bolnikih so ugotovili povprečno zmanjšanje števila levkocitov (< 15 % z izhodiščnih ravni, zlasti zmanjšanje nevtrofilcev in limfocitov), čeprav so pri določenih bolnikih ugotovili večji upad. Povprečno število se je iz izhodišča znižalo v prvih 6 tednih, nato pa se je s časom med zdravljenjem stabiliziralo na znižanih ravneh (na ravni manj kot 15 % pod izhodiščem). Učinek na eritrocite (< 2 %) in trombocite (< 10 %) je bil manj izrazit.

Periferna nevropatija

V s placebom kontroliranih študijah so pri odraslih bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, poročali o periferni nevropatiji, vključno s polinevropatijo in mononevropatijo (npr. sindromom karpalnega kanala). V ključnih s placebom kontroliranih študijah so

s preiskavami prevajanja živcev potrdili periferno nevropatijo pri 1,9 % bolnikov (17 od 898), ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida, in pri 0,4 % bolnikov (4 od 898), ki so prejeli placebo. Zdravljenje je bilo prekinjeno pri 5 bolnikih s periferno nevropatijo, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida. O okrevanju po prekinitvi zdravljenja so poročali pri 4 od teh bolnikov.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Na osnovi izkušenj v kliničnih preskušanjih ne izgleda, da teriflunomid poveča tveganja za maligne bolezni. Tveganje za maligne bolezni, zlasti za limfoproliferativne bolezni, se poveča z uporabo nekaterih drugih snovi, ki vplivajo na imunski sistem (učinek razreda).

Hude kožne reakcije

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri uporabi teriflunomida poročali o hudih kožnih reakcijah (glejte poglavje 4.4).

Astenija

V s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih je bila pogostnost za astenijo 2,0 %, 1,6 % ter 2,2 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 7 mg teriflunomida ali 14 mg teriflunomida.

Psoriaza

V študijah, kontroliranih s placebom, je bila pogostnost psoriaze v skupini s placebom 0,3 %, v skupini s 7 mg teriflunomida 0,3 % in v skupini s 14 mg teriflunomida 0,4 %.

Bolezni prebavil

V redkih primerih so v obdobju po prihodu teriflunomida na trg pri odraslih poročali o pankreatitisu, tudi o primerih nekrotizirajočega pankreatitisa in pankreatičnih psevdocist. Pankreatični dogodki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem s teriflunomidom in lahko vodijo do sprejema v bolnišnico in/ali zahtevajo korektivno zdravljenje.

Pediatrična populacija

Opazene varnostne značilnosti pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let), ki so prejeli teriflunomid vsak dan, so bile na splošno podobne kot pri odraslih bolnikih. Toda v pediatrični študiji (166 bolnikov: 109 v skupini s teriflunomidom in 57 v skupini s placebom) so o primerih pankreatitisa med dvojno slepim obdobjem poročali pri 1,8 % (2/109) bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Eden od teh dogodkov je povzročil sprejem v bolnišnico in je zahteval korektivno zdravljenje. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli teriflunomid v odprti fazi študije, so poročali o 2 dodatnih primerih pankreatitisa (eden je bil opisan kot resen dogodek, drugi kot dogodek, ki ni bil resen in je bil blag) in o 1 primeru resnega akutnega pankreatitisa (s psevdopapilomi). Dva od teh 3 bolnikov sta bila zaradi pankreatitisa sprejeta v bolnišnico. Med kliničnimi simptomi so bile bolečine v trebuhu, navzea in/ali bruhanje; amilaza in lipaza v serumu sta bili pri teh bolnikih zvišani. Po prenehanju zdravljenja, postopku pospešenega izločanja (glejte poglavje 4.4) in korektivnem zdravljenju so vsi bolniki okrevali.

O naslednjih neželenih učinkih so pogosteje poročali v pediatrični populaciji kot v odrasli:

- O alopeciji so poročali pri 22,0 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 12,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo.
- O okužbah so poročali pri 66,1 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 45,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Med njimi so pri teriflunomidu pogosteje poročali o nazofaringitisu in okužbah zgornjih dihal.
- O zvišanju CPK so poročali pri 5,5 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina primerov je bila povezanih z dokumentirano telesno dejavnostjo.
- O parestzijah so poročali pri 11,0 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.
- O bolečinah v trebuhu so poročali pri 11,0 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj glede prevelikega odmerjanja ali zastrupitve s teriflunomidom pri ljudeh ni. Zdrave osebe so prejemale 70 mg teriflunomida na dan do 14 dni. Neželeni učinki so bili skladno z varnostnim profilom teriflunomida pri bolnikih z MS.

Obravnava

V primeru pomembnega prevelikega odmerjanja je priporočljivo dajanje holestiramina ali aktiviranega oglja za pospešitev izločanja. Pri priporočenem postopku izločanja dajemo holestiramin 8 g trikrat na dan, 11 dni. Če bolnik tega odmerka ne prenaša dobro, se lahko uporabi odmerek holestiramina 4 g trikrat na dan, 11 dni. Če holestiramin ni na voljo, se lahko uporabi aktivirano oglje 50 g dvakrat na dan, 11 dni. Če je potrebno zaradi prenašanja, ni obvezno, da se holestiramin oz. aktivirano oglje dajeta zaporedne dni (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti. Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA31.

Mehanizem delovanja

Teriflunomid je imunomodulatorno sredstvo s protivnetnimi lastnostmi, ki selektivno in reverzibilno zavira mitohondrijski encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHO-DH), ki je funkcionalno povezan z dihalno verigo. Zaradi tega zavrtja teriflunomid na splošno zmanjša proliferacijo hitro delečih se celic, katerih rast je odvisna od *de novo* sinteze pirimidina. Natančen mehanizem terapevtskega učinka teriflunomida pri MS ni pojasnjen, vendar se lahko razvije zaradi zmanjšane števila T-limfocitov.

Farmakodinamični učinki

Imunski sistem

Učinki na število imunskih celic v krvi: V s placebo kontroliranih študijah je jemanje 14 mg teriflunomida enkrat na dan privedlo do blagega povprečnega znižanja števila limfocitov (manj od $0,3 \times 10^9/l$), do katerega je prišlo v prvih 3 mesecih zdravljenja, nato pa so se ravni ohranile do konca zdravljenja.

Potencial za podaljšanje intervala QT

V s placebo kontrolirani študiji QT, opravljeni pri zdravih osebah, teriflunomid pri povprečnih koncentracijah v stanju dinamičnega ravnovesja ni pokazal potenciala za podaljšanje intervala QTcF v primerjavi s placebom: najdaljši čas ujemajoče se povprečne razlike med teriflunomidom in placebom je bil 3,45 ms z zgornjo mejo 90-odstotnega intervala zaupanja 6,45 ms.

Učinek na ledvične tubularne funkcije

V s placebom kontroliranih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, ugotovili povprečno znižanje serumske sečne kisline v razponu od 20 do 30 %. Povprečno znižanje serumskega fosforja je bilo v skupini bolnikov, ki je jemala teriflunomid, okoli 10 % v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo. Ti učinki se štejejo za povezane s povečano ledvično tubularno sekrecijo in ne za povezane s spremembami glomerulne funkcije.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost teriflunomida je bila dokazana v dveh s placebom kontroliranih študijah, TEMSO in TOWER, v katerih so ocenjevali odmerka teriflunomida 7 mg in 14 mg enkrat dnevno pri odraslih bolnikih z RMS.

V študijo TEMSO so naključno razporedili skupno 1.088 bolnikov z RMS, ki so 108 tednov prejeli 7 mg (n = 366) ali 14 mg (n = 359) teriflunomida ali placebo (n = 363). Vsi bolniki so imeli potrjeno diagnozo MS (na osnovi kriterijev McDonald (2001)), klinični potek z recidivi z napredovanjem ali brez napredovanja in so v enem letu pred preskušanjem imeli vsaj 1 recidiv ali v dveh letih pred preskušanjem vsaj 2 recidiva. Ob vključitvi bolnikov v študijo je bilo stanje razširjene nezmožnosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\leq 5,5$. Povprečna starost populacije študije je bila 37,9 let. Večina bolnikov je imela recidivno remitentno multiplo sklerozo (91,5 %). Podskupina bolnikov je imela sekundarno progresivno (4,7 %) ali progresivno recidivno multiplo sklerozo (3,9 %). Povprečno število zagonov v letu pred vključitvijo v raziskavo je bilo 1,4; v izhodišču je 36,2 % bolnikov imelo lezije, povzročene z gadolinijem. Mediana vrednost EDSS v izhodišču je bila: 2,50; 249 bolnikov (22,9 %) je v izhodišču imelo vrednost EDSS $> 3,5$. Povprečno trajanje bolezni, od pojava prvih simptomov, je bilo 8,7 let. Večina bolnikov (73 %) ni prejela imunomodulirajočih zdravil 2 leti pred vključitvijo v raziskavo. Rezultati študije so prikazani v preglednici 1.

Dolgoročno spremljanje rezultatov dolgoročne podaljšane varnostne študije TEMSO (skupna mediana trajanja zdravljenja je bila približno 5 let, pri čemer je bilo najdaljše trajanje zdravljenja približno 8,5 let) ni pokazalo nobenih novih ali nepričakovanih ugotovitev glede varnosti.

V študijo TOWER so naključno razporedili skupno 1.169 bolnikov z RMS, ki so prejeli 7 mg (n=408) ali 14 mg (n=372) teriflunomida ali placebo (n=389) za različna obdobja, ki so se končala 48 tednov po naključni razporeditvi zadnjega bolnika. Vsi bolniki so imeli potrjeno diagnozo MS (na osnovi kriterijev McDonald (2005)), klinični potek z recidivi z napredovanjem ali brez napredovanja in so v enem letu pred preskušanjem imeli vsaj 1 recidiv ali v dveh letih pred preskušanjem vsaj 2 recidiva. Ob vključitvi bolnikov v študijo je bilo stanje razširjene nezmožnosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\leq 5,5$. Povprečna starost populacije študije je bila 37,9 let. Večina bolnikov je imela recidivno remitentno multiplo sklerozo (97,5 %). Podskupina bolnikov je imela sekundarno progresivno (0,8 %) ali progresivno recidivno multiplo sklerozo (1,7 %). Povprečno število zagonov v letu pred vključitvijo v raziskavo je bilo 1,4. Lezije, povzročene z gadolinijem (v izhodišču): ni podatkov. Mediana vrednost EDSS v izhodišču je bila 2,50; 298 bolnikov (25,5 %) je v izhodišču imelo vrednost EDSS $> 3,5$. Povprečno trajanje bolezni, od pojava prvih simptomov, je bilo 8,0 let. Večina bolnikov (67,2 %) ni prejela imunomodulirajočih sredstev 2 leti pred vključitvijo v raziskavo. Rezultati študije so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1 – Glavni rezultati (za odobreni odmerek, populacija z namenom zdravljenja)

	študija TEMSO		študija TOWER	
	teriflunomid 14 mg	placebo	teriflunomid 14 mg	placebo
N	358	363	370	388
Klinični izidi				
letna stopnja recidivov	0,37	0,54	0,32	0,50
razlika tveganja (95-odstotni IZ)	-0,17 (-0,26 08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
108. teden brez recidiva	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
3-mesečno ohranjeno napredovanje nezmožnosti v 108. tednu	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
6-mesečno ohranjeno napredovanje nezmožnosti v 108. tednu	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MRS končne točke			niso merili	
sprememba BB v 108. tednu ⁽¹⁾	0,72	2,21		
sprememba glede na placebo	67 %***			
povprečno število lezij po gadolinijevem kontrastiranju v 108. tednu	0,38	1,18		
sprememba glede na placebo (95-odstotni IZ)	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
število edinstvenih aktivnih lezij na slikanje	0,75	2,46		
sprememba glede na placebo (95-odstotni IZ)	69 %, (59 %; 77 %)****			

**** p < 0,0001 *** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05 v primerjavi s placebom

(1) BB: breme bolezni: skupen volumen lezij (T2 in T1 hipointenzivno) v ml

Učinkovitost pri bolnikih z zelo aktivno boleznijo:

V študiji TEMSO so pri podskupini bolnikov (n = 127) z zelo aktivno boleznijo ugotovili, da zdravljenje vpliva na recidive (zagone) in čas do 3-mesečnega ohranjenega napredovanja nezmožnosti. Zaradi zasnovane študije, je bila zelo aktivna bolezen opredeljena kot 2 ali več zagonov v enem letu in ena ali več lezij po gadolinijevem kontrastiranju možganov z MRS. V študiji TOWER podobna analiza podskupin ni bila izvedena, ker ni bilo podatkov MRS.

Ni podatkov o bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel (običajno najmanj eno leto zdravljenja) z interferonom beta, ki so v preteklem letu med zdravljenjem imeli vsaj 1 recidiv in vsaj 9 T2 hiperintenzivnih lezij v kranialnem MRS ali vsaj 1 lezijo po gadolinijevem kontrastiranju oz. bolnikov, ki so imeli nespremenjeno ali povečano stopnjo recidivov v predhodnem letu v primerjavi s preteklimi dvema leti.

Raziskava TOPIC je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je ocenjevala odmerka 7 mg in 14 mg teriflunomida enkrat na dan v obdobju do 108 tednov pri bolnikih s prvim kliničnim demielinizirajočim dogodkom (povprečna starost 32,1 let). Primarni opazovani dogodek je bil čas do druge klinične epizode (recidiva). Skupaj so randomizirali 618 bolnikov in sicer 205 na prejemanje 7 mg teriflunomida, 216 na prejemanje 14 mg teriflunomida in 197 na prejemanje placeba. Tveganje za drugi klinični napad je bilo v 2-letnem obdobju v skupini s placebom 35,9 % in v skupini s 14 mg teriflunomida 24,0 % (razmerje ogroženosti: 0,57, 95 % interval zaupanja: od 0,38 do 0,87, $p = 0,0087$). Rezultati študije TOPIC so potrdili učinkovitost teriflunomida pri recidivno-remitentni multipli sklerozi (vključno z zgodnjo recidivno-remitentno multiplo sklerozo s prvim kliničnim demielinizirajočim dogodkom ter časovno in po legi diseminiranimi MR-spremembami).

Učinkovitost teriflunomida so primerjali s subkutano uporabljenim interferonom beta-1a (v priporočenem odmerku 44 µg trikrat na teden) pri 324 naključno razporejenih bolnikih v študiji (TENERE) z najkrajšim trajanjem 48 tednov (največ 114 tednov). Primarna končna točka je bilo tveganje neuspeha (potrjen recidiv ali trajna prekinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo prej). Število bolnikov s trajno prekinitvijo zdravljenja v skupini, ki je prejela teriflunomid 14 mg je bilo 22 od 111 (19,8 %), razlogi pa so bili neželeni učinki (10,8 %), pomanjkanje učinkovitosti (3,6 %), drugi razlogi (4,5 %) in neuspešno spremljanje (0,9 %). Število bolnikov s trajno prekinitvijo zdravljenja v skupini, ki je prejela subkutani interferon beta-1a, je bilo 30 od 104 (28,8 %), razlogi pa so bili neželeni učinki (21,2 %), pomanjkanje učinkovitosti (1,9 %), drugi razlogi (4,8 %) in nespoštovanje protokola (1 %). V primarni končni točki odmerek 14 mg teriflunomida na dan ni bil statistično superioren od interferona beta-1a: ocenjen odstotek bolnikov z neuspešnim zdravljenjem po 96 tednih s Kaplan-Meierjevo metodo je bil 41,1 % v primerjavi s 44,4 % (teriflunomid 14 mg v primerjavi z interferonom beta-1a, $p = 0,595$).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (v starosti od 10 do 17 let)

Študija EFC11759/TERIKIDS je bila mednarodna, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pediatričnih bolnikov v starosti od 10 do 17 let z recidivno-remitentno MS, v kateri so ocenjevali odmerke teriflunomida enkrat na dan (prilagojeno za doseganje ekvivalenta izpostavljenosti z odmerkom 14 mg pri odraslih) do 96 tednov, čemur je sledilo odprto podaljšanje. Vsi bolniki so imeli vsaj 1 recidiv v 1 letu ali 2 recidiva v 2 letih pred študijo. Nevrološki pregled je bil opravljen ob presejanju in nato vsakih 24 tednov do dokončanja ter na nenačrtovanih obiskih zaradi suma na recidiv. Bolniki s kliničnim recidivom ali visoko MR-aktivnostjo z vsaj 5 novimi ali povečujočimi se T2 lezijami na 2 zaporednih slikanjih so pred 96 tedni prešli v odprto (neslepljeno) podaljšanje, da jim je bilo zagotovljeno zdravljenje z učinkovino. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega kliničnega recidiva po randomizaciji. Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva ali visoke MR-aktivnosti (kar od tega je bilo prej) je bil vnaprej opredeljen z analizo senzitivnosti, ker vključuje tako klinično kot MR-stanje, ki kvalificirata za prehod na odprto (neslepljeno) obdobje zdravljenja.

Skupno 166 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje teriflunomida ($n = 109$) ali placeba ($n = 57$). Ob vstopu v študijo so imeli bolniki oceno EDSS $\leq 5,5$, povprečna starost je bila 14,6 leta, povprečna telesna masa 58,1 kg, povprečno trajanje bolezni od diagnoze 1,4 leta in povprečno izhodiščno število T1 z gadolinijem poudarjenih lezij na MR-slikanju 3,9 lezije. Vsi bolniki so imeli recidivno-remitentno MS z mediano izhodiščno oceno EDSS 1,5. Povprečni čas zdravljenja je bil s placebom 362 dni in s teriflunomidom 488 dni. Prehodi iz dvojno slepega obdobja v odprto obdobje zdravljenja zaradi visoke MR-aktivnosti so bili pogostejši, kot je bilo pričakovano, in pogostejši in zgodnejši v skupini s placebom kot v skupini s teriflunomidom (26 % na placebo, 13 % na teriflunomidu).

Teriflunomid je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za klinični recidiv za 34 %, vendar to ni doseglo statistične značilnosti ($p = 0,29$) (preglednica 2). V vnaprej določeni analizi občutljivosti je teriflunomid v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal kombinirano tveganje za klinični recidiv ali visoko MR-aktivnost za 43 % ($p = 0,04$) (preglednica 2).

Teriflunomid je značilno zmanjšal število novih in povečujočih se T2 lezij na slikanje za 55 % ($p = 0,0006$) (post hoc analiza prilagojena tudi za izhodiščno število T2: 34 %, $p = 0,0446$) in število T1 z gadolinijem poudarjenih lezij na slikanje za 75 % ($p < 0,0001$) (preglednica 2).

Preglednica 2 – Klinični in MR rezultati študije EFC11759/TERIKIDS

EFC11759, populacija ZNZ	Teriflunomid (N = 109)	Placebo (N = 57)
Klinični opazovani dogodki		
Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva, Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva po 96 tednih Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva po 48 tednih	0,39 (0,29; 0,48) 0,30 (0,21; 0,39)	0,53 (0,36; 0,68) 0,39 (0,30; 0,52)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,66 (0,39, 1,11)^	
Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva ali visoke MR-aktivnosti Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva ali visoke MR-aktivnosti po 96 tednih Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva ali visoke MR-aktivnosti po 48 tednih	0,51 (0,41; 0,60) 0,38 (0,29; 0,47)	0,72 (0,58; 0,82) 0,56 (0,42; 0,68)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Ključni MR opazovani dogodki		
Prilagojeno število novih ali povečanih T2-lezij Ocena (95 % IZ) Ocena (95 % IZ), post hoc analiza prilagojena tudi za izhodiščno število T2	4,74 (2,12; 10,57) 3,57 (1,97; 6,46)	10,52 (4,71; 23,50) 5,37 (2,84; 10,16)
Relativno tveganje (95 % IZ) Relativno tveganje (95 % IZ), post hoc analiza prilagojena tudi za izhodiščno število T2	0,45 (0,29; 0,71) ** 0,67 (0,45; 0,99)*	
Prilagojeno število T1 z gadolinijem poudarjenih lezij Ocena (95 % IZ)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Relativno tveganje (95 % IZ)	0,25 (0,13; 0,51)***	
^p ≥ 0,05 v primerjavi s placebom, * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001 Verjetnost temelji na Kaplan-Meierjevi cenilki in 96. teden je pomenil konec raziskovanega zdravljenja (EOT – end-of-treatment).		

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje teriflunomid, za zdravljenje multiple skleroze pri otrocih od rojstva do starosti manj kot 10 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mediana časa do najvišjih plazemskih koncentracij je od 1 do 4 ur po odmerku pri ponavljajočem se peroralnem odmerjanju teriflunomida. Biološka uporabnost je velika (približno 100 %).

Hrana nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko teriflunomida.

Od povprečnih napovedanih farmakokinetičnih parametrov, izračunanih iz populacijske farmakokinetične (PopPK) analize s podatki, pridobljenimi pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z MS,

sledi počasen prehod do koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja (tj. približno 100 dni (3,5 meseca) do 95-odstotne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja), ocenjeno razmerje akumulacije AUC je približno 34-kratno.

Porazdelitev

Teriflunomid je obsežno vezan na plazemske beljakovine (> 99 %), verjetno albumin, in se v glavnem porazdeljuje v plazmi. Volumen porazdelitve je 11 l po enkratnem intravenskem (i.v.) dajanju. Vendar je to najverjetneje podcenjeno, ker so pri podganah opazili obsežno porazdelitev v organe.

Biotransformacija

Teriflunomid se zmerno presnavlja in je edina komponenta, odkrita v plazmi. Primarna pot biotransformacije teriflunomida je hidroliza, manj prisotna pa je oksidacija. Sekundarne poti vključujejo oksidacijo, N-acetilacijo in sulfatno konjugacijo.

Izločanje

Učinkovina teriflunomid se izloča v prebavila v glavnem z žolčem v nespremenjeni obliki, najverjetneje z neposrednim izločanjem. Teriflunomid je substrat efluksnega transporterja BCRP, ki bi lahko sodeloval pri neposrednem izločanju. V 21 dneh se 60,1 % vnesenega odmerka izloči v blatu (37,5 %) in urinu (22,6 %). Po postopku hitrega izločanja s holestiraminom so odkrili še dodatnih 23,1 % (največ v blatu). Na osnovi individualnega napovedovanja farmakokinetičnih parametrov z modelom PopPK na teriflunomidu pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z MS so določili mediano $t_{1/2z}$ približno 19 dni po ponavljajočih se odmerkih 14 mg. Po enem intravenskem dajanju je bil skupni telesni očistek teriflunomida 30,5 ml/h.

Postopek pospešenega izločanja: Holestiramin ali aktivirano oglje

Izločanje teriflunomida iz krvnega obtoka lahko pospešimo z dajanjem holestiramina ali aktiviranega oglja, domnevno zaradi prekinitve procesov reabsorpcije na ravni črevesja. Koncentracije teriflunomida, izmerjene med 11-dnevnim postopkom za pospešitev izločanja teriflunomida bodisi z 8 g holestiramina trikrat na dan, 4 g holestiramina trikrat na dan ali 50 g aktiviranega oglja dvakrat na dan po prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom, so pokazale, da te sheme učinkovito pospešijo izločanje teriflunomida, kar privede do več kot 98-odstotnega znižanja plazemske koncentracije teriflunomida, pri čemer holestiramin deluje hitreje kot oglje. Po prekinitvi jemanja teriflunomida in uporabi holestiramina 8 g trikrat na dan se plazemske koncentracije teriflunomida znižajo za 52 % na koncu 1. dne, za 91 % na koncu 3. dne, za 99,2 % na koncu 7. dne in 99,9 % na koncu 11. dne. Odločitev med 3 postopki izločanja naj temelji na bolnikovem prenašanju. Če bolnik odmerka holestiramina 8 g trikrat dnevno ne prenaša dobro, se lahko uporabi odmerek holestiramina 4 g trikrat dnevno. V nasprotnem primeru se lahko uporabi aktivirano oglje (za 11 dni ni nujno, da so zaporedni dnevi, razen če je treba plazemsko koncentracijo teriflunomida znižati hitro).

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost se povečuje odvisno od odmerka po peroralni uporabi teriflunomida od 7 do 14 mg.

Značilnosti v specifičnih skupinah bolnikov

Spol in starostniki

Na osnovi analize PopPK so pri zdravih osebah in bolnikih z MS odkrili več virov intrinzične variabilnosti: starost, telesna masa, spol, rasa in ravni albumina ter bilirubina. Vendar vpliv teh dejavnikov ostaja omejen (≤ 31 %).

Okvarjeno delovanje jeter

Blaga in zmerna okvara jeter nista vplivali na farmakokinetiko teriflunomida. Zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditve odmerka ni pričakovati. Vendar je teriflunomid kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

Huda okvara ledvic ni vplivala na farmakokinetiko teriflunomida. Zato pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditve odmerka ni pričakovati.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso > 40 kg, zdravljenih s 14 mg enkrat na dan, je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu, opaženem pri odraslih bolnikih, zdravljenih z enako odmernostjo.

Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg, je zdravljenje s 7 mg enkrat na dan (na podlagi maloštevilnih kliničnih podatkov in simulacij) v stanju dinamičnega ravnovesja doseglo izpostavljenost v razponu, opaženem pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 14 mg enkrat na dan. Opažene najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se med posamezniki zelo razlikovale, tako kot je bilo ugotovljeno tudi pri odraslih bolnikih z MS.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Ponavljajoče se peroralno odmerjanje teriflunomida mišim do 3 mesecev, podganam do 6 mesecev in psom do 12 mesecev je pokazalo, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, limfoidni organi, ustna votlina/prebavila, reprodukcijski organi in trebušna slinavka. Ugotovili so tudi dokaze oksidativnega učinka na eritrocite. Anemija, znižano število trombocitov in učinki na imunski sistem, vključno z levkopenijo, limfopenijo in sekundarnimi okužbami, so bili povezani z učinki na kostni mozeg in/ali limfne organe. Glavnina učinkov odraža osnovno delovanje učinkovine (zaviranje delečih se celic). Živali so bolj občutljive za farmakologijo in posledično toksičnost teriflunomida kot človek. Posledično so toksičnost pri živalih odkrili pri izpostavljenosti, ki je enakovredna ali manjša, kakor so terapevtske koncentracije pri človeku.

Genotoksičnost in kancerogeni potencial

Teriflunomid ni bil mutagen *in vitro* ali klastogen *in vivo*. Klastogenost, opaženo *in vitro*, so prišteli posrednim učinkom zaradi neravnovesja nukleotidne rezerve, ki je posledica farmakologije zaviranja DHO-DH. Manjši presnovek TFMA (4-trifluorometilanilin) je povzročil mutagenost in klastogenost *in vitro*, vendar ne *in vivo*.

Pri podganah in miših niso našli dokazov karcinogenosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Plodnost pri podganah ni bila prizadeta kljub neželenim učinkom teriflunomida na moške spolne organe, vključno z znižanim številom semenčic. Če so teriflunomid dali podganam moškega spola pred parjenjem z nezdravljenimi podganami ženskega spola, moški potomci niso imeli zunanjih malformacij. Teriflunomid je bil embriotoksičen in teratogen pri podganah in kuncih v odmerkih v terapevtskem območju pri človeku. Neželene učinke na potomce so ugotovili tudi, če so teriflunomid dali brejim podganam med brejostjo ali laktacijo. Tveganje za zarodek-plod, ki ga posreduje moški, ki se zdravi s teriflunomidom, se šteje za nizko. Ocenjena plazemska izpostavljenost pri ženski preko sperme zdravljenega bolnika je 100-krat manjša od plazemske izpostavljenosti po 14 mg teriflunomida peroralno.

Toksičnost pri mladih živalih

Pri mladih podganah, ki so 7 tednov (od odstavitve do spolne zrelosti) peroralno dobivale teriflunomid, niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na rast, telesni ali nevrolški razvoj, učenje ali

spomin, lokomotorično dejavnost, spolni razvoj ali plodnost. Neželeni učinki so obsegali anemijo, zmanjšanje limfatične odzivnosti, od odmerka odvisno zmanjšanje od celic T odvisnega odziva protiteles in močno zmanjšano koncentracijo IgM in IgG; to se je na splošno ujemalo z opažanji v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri odraslih podganah. Toda pri odraslih podganah niso opazili porasta celic B, opaženega pri mladih podganah. Pomen te razlike ni znan, a dokazana je bila popolna reverzibilnost, tako kot za večino drugih ugotovitev. Zaradi velike občutljivosti živali na teriflunomid so mlade podgane izpostavili manjšim ravnom, kot so dosežene pri otrocih in mladostnikih med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD – maximum recommended human dose).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Obloga tablete

7 mg filmsko obožene tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
makrogol (E1521)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)

14 mg filmsko obožene tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
makrogol (E1521)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

7 mg filmsko obožene tablete

Aluminijevi/aluminijevi pretisni omoti, pakirani v škatlah s po 14, 28, 84 in 98 filmsko obloženimi tabletami.

Aluminijevi/aluminijevi perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, pakirani v škatlah s po 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 in 98 x 1 filmsko obloženo tableto.

14 mg filmsko obožene tablete

Aluminijevi/aluminijevi pretisni omoti, pakirani v škatlah s po 28 in 84 filmsko obloženimi tabletami.

Aluminijevi/aluminijevi perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, pakirani v škatlah s po 28 x 1 in 84 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

7 mg filmsko obožene tablete

EU/1/22/1693/005	14 tablet
EU/1/22/1693/006	14 x 1 tableta (odmerna enota)
EU/1/22/1693/007	28 tablet
EU/1/22/1693/008	28 x 1 tableta (odmerna enota)
EU/1/22/1693/009	84 tablet
EU/1/22/1693/010	84 x 1 tableta (odmerna enota)
EU/1/22/1693/011	98 tablet
EU/1/22/1693/012	98 x 1 tableta (odmerna enota)

14 mg filmsko obožene tablete

EU/1/22/1693/001	28 tablet
EU/1/22/1693/002	28 x 1 tableta (odmerna enota)
EU/1/22/1693/003	84 tablet
EU/1/22/1693/004	84 x 1 tableta (odmerna enota)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. november 2022.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobitve na poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede izobraževalnega programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v dogovoru s pristojnimi nacionalnimi organi v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Teriflunomid Accord trži, ob in po prihodu zdravila na trg, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Teriflunomid Accord, prejeli naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC);
- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce;
- Opozorilno kartico za bolnika.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vključevati naslednje bistvene elemente:

1. Zdravstveni delavci se morajo posvetovati s svojimi bolniki o varnostnih tveganjih zdravila Teriflunomid Accord, podrobno opisanih v nadaljevanju, vključno s preiskavami in previdnostnimi ukrepi, ki so potrebni za varno uporabo ob prvi predpisani terapiji in redno tekom zdravljenja, kot sledi:

- tveganje za učinke na jetrih
 - teste delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem,
 - bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih bolezni jeter in potrebi, da se posvetujejo z zdravnikom, če opazijo katerega od njih,
- možno tveganje teratogenosti
 - ženske v rodni dobi, vključno z mladostnicami oziroma njihovimi starši ali skrbniki, je treba opozoriti, da je zdravilo Teriflunomid Accord kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki med zdravljenjem in po njem ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
 - pri bolnicah je treba redno ocenjevati možnost nosečnosti; to velja tudi za bolnice, mlajše od 18 let.
 - deklicam in/ali staršem/skrbnikom deklic je treba naročiti, da se morajo z zdravnikom, ki je predpisal zdravilo, posvetovati o kontracepciji, ko se deklici, zdravljeni z zdravilom Teriflunomid Accord, pojavi prva menstruacija. Novim bolnicam v rodni dobi je treba svetovati o kontracepciji in možnih tveganjih za plod.
 - pred začetkom zdravljenja je treba preveriti stanje nosečnosti,
 - bolnice v rodni dobi je treba poučiti o potrebi po učinkoviti kontracepciji med zdravljenjem s teriflunomidom in po njem,
 - bolnice naj se opomni, da je treba zdravnika takoj obvestiti, če prekinejo ali spremenijo kontracepcijo,
 - če kljub uporabi kontracepcije bolnice zanosijo, morajo prenehati jemati zdravilo Teriflunomid Accord in nemudoma obvestiti svojega zdravnika, ki mora:
 - razmisliti o postopku pospešenega izločanja in se o tem pogovoriti z bolnico,
 - vsak primer nosečnosti prijaviti družbi Accord Healthcare s klicem ali vzpostavitevijo stika [izpolni se na nacionalni ravni z ustreznimi podatki], ne glede na ugotovljene neželene izide.
- tveganje za hipertenzijo
 - preveriti je treba anamnezo hipertenzije in da je krvni tlak med zdravljenjem ustrezno obvladovan,
 - krvni tlak je treba preverjati pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem,
- tveganje za hematološke učinke
 - pogovoriti se je treba o tveganju za zmanjšanje števila krvnih celic (prizadene predvsem bele krvne celice) in o potrebi po preiskavah celotne krvne slike pred zdravljenjem ter občasno med zdravljenjem na podlagi znakov in simptomov,
- tveganje za okužbe / resne okužbe

- bolnike je treba poučiti, da zdravniku sporočijo znake / simptome okužbe ali če jemljejo druga zdravila, ki vplivajo na imunski sistem. V primeru resne okužbe je treba razmisliti o postopku pospešenega izločanja.
2. Opomnik, da bolnikom/pravnim zastopnikom izročijo Opozorilno kartico za bolnika, v kateri so njihovi kontaktni podatki, in jim, po potrebi, zagotovijo nadomestne Opozorilne kartice za bolnika.
 3. Opomnik, da se z bolnikom/pravnim zastopnikom redno, na vsakem pregledu vsaj enkrat na leto med zdravljenjem, pogovorijo o vsebini Opozorilne kartice za bolnika.
 4. Bolnike je treba spodbujati, da obvestijo svojega zdravnika, ki jih zdravi zaradi MS in /ali splošnega zdravnika, če opazijo znake in simptome, ki so opisani na Opozorilni kartici za bolnika.
 5. Pri obnovitvi recepta je treba preveriti neželene učinke, se pogovoriti o trenutnih tveganjih in njihovem preprečevanju ter opraviti preverjanje za zagotovitev izvajanja ustreznega spremljanja.

Opozorilna kartica za bolnika je skladna z navodilom za uporabo in vključuje naslednje bistvene elemente:

1. Opomnik za bolnike in vse zdravstvene delavce, ki sodelujejo pri njihovem zdravljenju, da se bolnik zdravi s teriflunomidom, zdravilom ki:
 - ga nosečnice ne smejo uporabljati,
 - zahteva sočasno uporabo učinkovite kontracepcije pri ženskah v rodni dobi,
 - zahteva preverjanje nosečnosti pred uvedbo zdravljenja,
 - vpliva na delovanje jeter,
 - vpliva na krvno sliko in imunski sistem.
2. Informacije za izobraževanje bolnika o pomembnih neželenih učinkih:
 - da je pozoren na določene znake in simptome, ki lahko kažejo na bolezen jeter ali okužbo in če se kateri od njih pojavi, naj takoj obvestijo svojega zdravnika / zdravstvenega delavca;
 - opomnik za bolnice, da svojega zdravnika obvestijo, če doživijo
 - opomnik za ženske v rodni dobi, vključno z dekleti in njihovimi starši/skrbniki
 - o uporabi učinkovite kontracepcije med zdravljenjem s teriflunomidom in po njem.
 - da bo zdravnik svetoval glede možnih tveganj za plod in potrebe po učinkoviti kontracepciji.
 - naj zdravljenje s teriflunomidom nemudoma končajo, če posumijo, da so noseče, ter naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom.
 - opomnik za starše / skrbnike ali dekleta
 - da se posvetujejo z zdravnikom, ko dekle dobi prvo menstruacijo, da bodo deležni svetovanja o možnem tveganju za plod in potrebi po kontracepciji.
 - če ženska v rodni dobi zanosi
 - opomniti bolnice in zdravstvene delavce na postopek pospešenega izločanja,
 - opomniti bolnike, da zdravnikom / zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v njihovo zdravljenje (zlasti v nujnih primerih in /ali kadar so vključeni novi zdravniki / zdravstveni delavci) pokažejo Opozorilno kartico za bolnika.
 - da morajo zabeležiti datum, ko je bilo zdravilo predpisano in kontaktne podatke njihovega zdravnika.
3. Spodbudo za bolnike, da temeljito preberejo Navodilo za uporabo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Teriflunomid Accord 7 mg filmsko obložene tablete
teriflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7 mg teriflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet
14 x 1 filmsko obložena tableta
28 x 1 filmsko obložena tableta
84 x 1 filmsko obložena tableta
98 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Teriflunomid Accord 7 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z ENKRATNIMI ODMERKI IN PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Teriflunomid Accord 7 mg tablete
teriflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Teriflunomid Accord 14 mg filmsko obložene tablete
teriflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
28 filmsko obloženih tablet
84 filmsko obloženih tablet
28 x 1 filmsko obložena tableta
84 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Teriflunomid Accord 14 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT Z ENKRATNIMI ODMERKI IN PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Teriflunomid Accord 14 mg tablete
teriflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Teriflunomid Accord 7 mg filmsko obložene tablete Teriflunomid Accord 14 mg filmsko obložene tablete teriflunomid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Teriflunomid Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Teriflunomid Accord
3. Kako jemati zdravilo Teriflunomid Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Teriflunomid Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Teriflunomid Accord in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Teriflunomid Accord

Zdravilo Teriflunomid Accord vsebuje učinkovino teriflunomid, ki deluje imunomodulatorno in uravnava delovanje imunskega sistema tako, da zmanjša njegov napad na živčni sistem.

Za kaj zdravilo Teriflunomid Accord uporabljamo

Zdravilo Teriflunomid Accord se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov in otrok in mladostnikov (starih 10 let in starejših) z recidivno remitentno multiplo sklerozo (MS).

Kaj je multipla skleroza

MS je dolgotrajna bolezen, ki prizadene centralni živčni sistem (CŽS). CŽS sestavljajo možgani in hrbtenjača. Pri multipli sklerozi vnetje uniči zaščitno ovojnico (imenovano mielina) okoli živcev v CŽS. Izgubi mielina pravimo demielinizacija. Zaradi tega živci ne delujejo več pravilno.

Ljudje z recidivno obliko multiple skleroze imajo ponavljajoče se napade (recidive) telesnih simptomov, ki so posledica nepravilnega delovanja živcev. Ti simptomi se razlikujejo od bolnika do bolnika, vendar običajno obsegajo:

- oteženo hojo,
- težave z vidom,
- težave z ravnotežjem.

Simptomi lahko na koncu recidiva popolnoma izginejo, vendar se lahko sčasoma določene težave ohranijo med recidivi. To lahko povzroči telesne nezmožnosti, ki motijo vaše dnevne dejavnosti.

Kako zdravilo Teriflunomid Accord deluje

Z omejevanjem povečevanja nekaterih belih krvnih celic (limfocitov) zdravilo Teriflunomid Accord pomaga ščititi pred napadi imunskega sistema na centralni živčni sistem. To omejuje vnetje, ki vodi do poškodb živcev

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Teriflunomid Accord

Ne jemljite zdravila Teriflunomid Accord:

- če ste alergični na teriflunomid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če so se vam kdaj po jemanju teriflunomida ali leflunomida pojavili hud izpuščaj na koži ali lupljenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih,
- če imate hude težave z jetri,
- če ste **noseči**, menite, da bi lahko bili noseči, ali če dojite,
- če imate resne težave, ki vplivajo na imunski sistem npr. sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS),
- če imate resne težave s kostnim mozgom ali če imate v krvi nizko število rdečih ali belih krvničk ali znižano število krvnih ploščic,
- če imate resno okužbo,
- če imate hude težave z ledvicami, ki zahtevajo dializo,
- če imate zelo znižane ravni beljakovin v krvi (hipoproteinemija),

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Teriflunomid Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri ali/in če uživate večje količine alkohola. Zdravnik bo opravil krvne preiskave pred in med zdravljenjem, da bi preveril delovanje vaših jeter. Če preiskave pokažejo težavo z jetri, bo morda zdravnik prekinil zdravljenje z zdravilom Teriflunomid Accord. Preberite poglavje 4.
- če imate visok krvni tlak (hipertenzijo), ki ga obvladujete z zdravili ali ne. Zdravilo Teriflunomid Accord lahko povzroči povečanje krvnega tlaka. Zdravnik bo redno preverjal vaš krvni tlak pred začetkom zdravljenja in med njim. Preberite poglavje 4.
- če imate okužbo. Preden boste začeli jemati zdravilo Teriflunomid Accord, se bo zdravnik prepričal, da imate v krvi dovolj belih krvnih celic in krvnih ploščic. Ker zdravilo Teriflunomid Accord zmanjša število belih krvnih celic v krvi, lahko to vpliva na vašo sposobnost boja proti okužbi. Če menite, da imate kakršno koli okužbo, bo zdravnik morda opravil krvne preiskave, s katerimi bo preveril bele krvne celice. Pri zdravljenju s teriflunomidom se lahko pojavijo okužbe s herpesvirusom, vključno s herpesom na ustnicah ali v ustih ali herpesom zoster (pasavec). V nekaterih primerih so se pojavili resni zapleti. Če sumite, da imate kakršne koli simptome okužbe s herpesvirusom, morate o tem takoj obvestiti zdravnika. Glejte poglavje 4.
- če imate hudo kožno reakcijo.
- če imate respiratorne simptome.
- če občutite oslabelost, otrplost ali bolečine v rokah in nogah.
- če načrtujete cepljenje.
- če ob zdravilu Teriflunomid Accord jemljete tudi leflunomid.
- če začnete ali končujete jemanje zdravila Teriflunomid Accord.
- če imate predvideno posebno preiskavo krvi (meritev koncentracije kalcija). Pojavi se lahko lažno nizek izvid koncentracije kalcija.

Reakcije na dihalih

Povejte zdravniku, če se vam pojavi kašelj nepojasnjene izvora in dispneja (kratka sapa). Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Teriflunomid Accord ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 10 let, saj pri bolnikih z MS v tej starostni skupini ni raziskano.

Zgoraj navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tudi za otroke. Naslednje informacije so pomembne za otroke in njihove skrbnike:

- pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, so opazili vnetje trebušne slinavke. Otrokov zdravnik lahko opravi preiskave krvi, če sumi na vnetje trebušne slinavke.

Druga zdravila in zdravilo Teriflunomid Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo, tudi če gre za zdravila brez recepta.

Zdravniku ali farmacevtu morate obvezno povedati, če jemljete katerega od naslednjih zdravil:

- leflunomid, metotreksat ali druga zdravila, ki vplivajo na imunski sistem (pogosto jim pravimo imunosupresivna zdravila ali imunomodulatorji),
- rifampicin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb),
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin za epilepsijo,
- šentjanževko (zeliščno zdravilo za depresijo),
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid ali rosiglitazon za sladkorno bolezen,
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel ali topotekan za zdravljenje raka,
- duloksetin za depresijo, urinsko inkontinenco ali pri ledvični bolezni pri diabetikih,
- alosetron za obvladovanje hude driske,
- teofilin za astmo,
- tizanidin, mišični relaksant,
- varfarin, antikoagulacijsko zdravilo za redčenje krvi, ki preprečuje nastajanje krvnih strdkov,
- peroralna kontracepcijska sredstva (ki vsebujejo etinilestradiol in levonorgestrel),
- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin za zdravljenje okužb,
- indometacin, ketoprofen za bolečine ali vnetja,
- furosemid za srčno bolezen,
- cimetidin za zmanjšanje izločanja želodčne kisline,
- zidovudin za okužbo z virusom HIV,
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za hiperholesterolemijo (visok holesterol),
- sulfasalazin za kronično vnetno črevesno bolezen in revmatoidni artritis,
- holestiramin za povišan holesterol ali lajšanje srbenja pri bolezni jeter,
- aktivno oglje za zmanjšanje absorpcije zdravil ali drugih snovi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, ne jemljite zdravila Teriflunomid Accord. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila Teriflunomid Accord, se poveča tveganje prirojenih okvar pri otroku. Ženske v rodni dobi ne smejo jemati tega zdravila brez uporabe zanesljive kontracepcije. Če vaša hči dobi menstruacijo medtem ko jemlje zdravilo Teriflunomid Accord, se posvetujte z zdravnikom, ki vam bo svetoval o kontracepciji in o možnih tveganjih v primeru nosečnosti.

Zdravnika obvestite, če načrtujete zanositev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Teriflunomid Accord, saj je treba zagotoviti, da se je večina tega zdravila izločila iz vašega telesa, preden poskusite zanositi. Naravno izločanje učinkovine lahko traja do 2 let. Ta čas se lahko skrajša na nekaj tednov z uporabo določenih zdravil, ki pospešijo izločanje teriflunomida iz vašega telesa.

V vsakem primeru je treba s krvno preiskavo potrditi, da se je učinkovina zadostno odstranila iz vašega telesa, zato mora vaš lečeči zdravnik potrditi, da so ravni teriflunomida v vaši krvi dovolj nizke, da lahko zanosite.

Za več informacij o laboratorijski preiskavi se obrnite na zdravnika.

Če posumite na nosečnost med jemanjem zdravila Teriflunomid Accord ali v dveh letih po prenehanju zdravljenja, morate prenehati z jemanjem zdravila Teriflunomid Accord in se **nemudoma** posvetovati z zdravnikom zaradi preiskave za nosečnost. Če preiskava potrdi nosečnost, vam bo zdravnik morda predlagal zdravljenje z določenimi zdravili, da se teriflunomid odstrani hitro in v zadostni meri iz vaše krvi, saj to lahko zmanjša tveganje za vašega otroka.

Kontracepcija

Med zdravljenjem z zdravilom Teriflunomid Accord ter po njem morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Teriflunomid ostane v vaši krvi še dolgo potem, ko ga prenehate jemati. Tudi ko prenehate z zdravljenjem, morate še vedno uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

- Kontracepcijo lahko prekinete šele, ko so ravni teriflunomida v vaši krvi dovolj nizke. To bo preveril vaš zdravnik.

- S svojim zdravnikom se pogovorite o najboljši metodi kontracepcije za vas, pa tudi, če želite spremeniti obliko kontracepcije.

Zdravila Teriflunomid Accord ne jemljite, če dojite, saj teriflunomid prehaja v vaše mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Teriflunomid Accord se boste mogoče počutili omotični, kar lahko zmanjša vašo sposobnost koncentracije in reakcije. Če se ta učinek pojavi pri vas, ne smete voziti ali upravljati strojev.

Zdravilo Teriflunomid Accord vsebuje laktozo

Zdravilo Teriflunomid Accord vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte s svojim zdravnikom glede jemanja tega zdravila.

Zdravilo Teriflunomid Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Teriflunomid Accord

Zdravljenje z zdravilom Teriflunomid Accord mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri obravnavi multiple skleroze.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Odrasli

Priporočeni odmerek je ena 14 mg tableta na dan.

Otroci in mladostniki (stari 10 let ali več)

Odmerek je odvisen od telesne mase:

- Otroci s telesno maso več kot 40 kg: ena 14 mg tableta na dan.
- Otroci s telesno maso manj ali enako 40 kg: ena 7 mg tableta na dan.

Otrokom in mladostnikom, ki dosežejo stabilno telesno maso nad 40 kg, bo zdravnik naročil, naj preidejo na eno 14 mg tableto na dan.

Postopek in pot uporabe zdravila

Zdravilo Teriflunomid Accord je za peroralno uporabo. Zdravilo Teriflunomid Accord jemljite vsak dan. Kadar koli tekom dneva vzamete en dnevni odmerek.

Tableto morate pogoltniti celo z nekaj vode.

Zdravilo Teriflunomid Accord se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Teriflunomid Accord, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila Teriflunomid Accord, nemudoma pokličite zdravnika. Lahko se pojavijo neželeni učinki, podobni tistim, ki so opisani v poglavju 4.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Teriflunomid Accord

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Naslednji odmerek vzemite ob načrtovanem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Teriflunomid Accord

Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Teriflunomid Accord brez posvetovanja z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med zdravljenjem s tem zdravilom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Resni neželeni učinki

Nekateri neželeni učinki so lahko resni ali bi lahko postali resni; če se pojavi kateri od njih, **nemudoma obvestite zdravnika.**

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- vnetje trebušne slinavke, ki lahko povzroči bolečine v trebuhu, slabost v želodcu ali bruhanje (pogostnost je "pogosto" pri pediatričnih bolnikih in "občasno" pri odraslih bolnikih).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- alergijske reakcije, ki lahko vključujejo simptome, kot so izpuščaj, koprivnica, oteklost ustnic, jezika ali obraza ali nenadno težko dihanje,
- hude kožne reakcije, ki lahko vključujejo simptome, kot so izpuščaj na koži, nastajanje mehurjev, zvišana telesna temperatura ali razjede v ustih,
- hude okužbe ali sepsa (vrsta okužbe, ki je lahko smrtno nevarna), ki lahko vključujejo simptome, kot so visoka telesna temperatura, tresenje, mrzlica, zmanjšan tok urina ali zmedenost,
- vnetje pljuč, ki lahko vključuje simptome, kot so kratka sapa ali trdovraten kašelj.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)

- resna bolezen jeter, ki lahko vključuje simptome, kot so porumenelost kože ali očesnih beločnic, temnejši urin kot je po navadi, nepojasnjeno slabost v želodcu in bruhanje ali bolečine v trebuhu.

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo v spodaj navedeni pogostnosti:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- driska, slabo počutje,
- zvišanje ravni ALT (zvišanje ravni določenih jetrnih encimov v krvi) na preiskavah,
- redčenje las.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa, okužba zgornjih dihal, okužba sečil, bronhitis, sinusitis, boleče žrelo in nelagodni občutki pri požiranju, cistitis, virusni gastroenteritis, zobna okužba, laringitis, glivična okužba stopala,
- okužbe s herpesvirusom, vključno s herpesom na ustnicah ali v ustih in herpesom zoster (pasavec), s simptomi, kot so mehurji, pekoč občutek, srbenje, otrplost ali boleča koža, običajno na eni strani zgornjega dela telesa ali obraza, in z drugimi simptomi, kot sta zvišana telesna temperatura in oslabelost,
- laboratorijske vrednosti: zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija), opazili so spremembe preiskav za jetra in bele krvničke (glej poglavje 2), kot tudi zvišanje encima v mišicah (kreatin fosfokinaza),
- blage alergijske reakcije,
- občutek tesnobe,
- mravljinčenje, šibkost, otrplost, mravljinčenje ali bolečine v ledvenem predelu ali nogi (išias); otrplost, pekoč občutek, mravljinčenje ali bolečine v dlaneh in prstih (sindrom karpalnega kanala),
- občutek razbijanja srca,
- povišan krvni tlak,
- bruhanje, zobobol, bolečina v zgornjem delu trebuha,
- izpuščaj, akne,
- bolečine v kitah, sklepih, kosteh, mišicah (mišično-skeletna bolečina),
- pogostejše uriniranje kot običajno,
- močnejše menstrualne krvavitve,

- bolečine,
- pomanjkanje energije ali občutek šibkosti (astenija),
- izguba telesne mase.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila krvnih ploščic (blaga trombocitopenija),
- povečano čutenje ali občutljivost, zlasti kože; ostra ali utripajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev, težave z živci rok ali nog (periferna nevropatija),
- bolezni nohtov, hude kožne reakcije,
- post travmatska bolečina,
- psoriaza,
- vnetje jeter ust/ustnic,
- nenormalne ravni maščob (lipidov) v krvi,
- vnetje debelega črevesa (kolitis).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- vnetje ali poškodba jeter.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)

- pljučna hipertenzija.

Otroci (stari 10 let ali več) in mladostniki

Zgoraj navedeni neželeni učinki veljajo tudi za otroke in mladostnike. Za otroke, mladostnike in njihove skrbnike so pomembne naslednje dodatne informacije:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- vnetje trebušne slinavke

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Teriflunomid Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Teriflunomid Accord

Teriflunomid Accord 7 mg filmsko obložene tablete

- Učinkovina je teriflunomid. Ena tableta vsebuje 7 mg teriflunomida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev

dioksid, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), makrogol (E1521), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172).

Teriflunomid Accord 14 mg filmsko obložene tablete

- Učinkovina je teriflunomid. Ena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), makrogol (E1521), indigotin (E132).

Izgled zdravila Teriflunomid Accord in vsebina pakiranja

Teriflunomid Accord 7 mg filmsko obložene tablete

Teriflunomid Accord 7 mg filmsko obložene tablete (tablete) so svetlo zelenkasto-modrikasto sive do blede zelenkasto-modre šestkotne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »T1« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Zdravilo Teriflunomid Accord je na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo:

- 14, 28, 84 in 98 tablet v aluminijevih/aluminijevih pretisnih omotih;
- 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 in 98 x 1 tableto v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Teriflunomid Accord 14 mg filmsko obložene tablete

Teriflunomid Accord 14 mg filmsko obložene tablete (tablete) so modre petkotne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »T2« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Zdravilo Teriflunomid Accord je na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo:

- 28 in 84 tablet v aluminijevih/aluminijevih pretisnih omotih;
- 28 x 1 in 84 x 1 tableto v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll De Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039, Španija

Proizvajalec:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, Poljska

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht, Nizozemska

Pharmadox Healthcare Ltd.

KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel.: +34 93 301 00 64

EL

Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

Priloga IV

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z
zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za teriflunomid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o okužbah s herpesvirusom iz kliničnih preskušanj, literature in na podlagi spontanah poročil, v nekaterih primerih tudi s tesno časovno povezavo, izzvenenjem neželenega učinka po prenehanju zdravljenja in/ali ponovnega pojava neželenega učinka ob ponovni uvedbi zdravljenja, ter upoštevaje verjeten mehanizem delovanja odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med teriflunomidom in okužbami s herpesvirusom vsaj razumno možna. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo teriflunomid, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za teriflunomid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) teriflunomid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.