

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Teriflunomid Viatris 14 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 85,4 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bledo modre do pastelno modre okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 'T' na eni strani in '1' na drugi strani in premera približno 7,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Teriflunomid Viatris 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.

Zdravilo Teriflunomid Viatris je na voljo samo v obliki 14-mg filmsko obloženih tablet. Zato zdravila Teriflunomid Viatris ni mogoče dajati bolnikom, ki potrebujejo manjši odmerek od 14 mg. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila s teriflunomidom, ki omogočajo takšno možnost.

Posebne populacije

Starostniki

Teriflunomid 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 zdravilo Teriflunomid Viatris 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 opazili 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 razmisliti 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 solestiraminom 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 prekinitev 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 mielosupresivna 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 neželjeno 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 zdravljenci. 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 psoriarzo) in poslabšanju že obstoječe psoriaze. Ob upoštevanju bolnikove bolezni in anamneze je smiselno razmisliti o ukinitvi zdravljenja in začetku postopka pospešenega izločanja.

Pri bolnikih se med zdravljenjem s teriflunomidom lahko pojavijo kožne razjede in slabše celjenje ran. Če obstaja sum na s teriflunomidom povezano kožno razjedo, če kožne razjede kljub ustreznemu zdravljenju vztrajajo ali če obstaja veliko tveganje za slabše celjenje ran po operaciji, razmislite o prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom in postopku pospešenega izločanja zdravila. Odločitev o ponovnem zdravljenju s teriflunomidom mora temeljiti na klinični oceni ustreznega celjenja ran.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, so ugotovili primere periferne nevropatije (glejte poglavje 4.8). Stanje večine bolnikov se je izboljšalo po prekinitvi jemanja teriflunomida. Vendar pa obstaja velika variabilnost v končnem izidu, tj. pri nekaterih bolnikih nevropatija izzveni, nekateri bolniki pa imajo stalne simptome. 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 zdravljenci, 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 $t_{1/2\alpha}$ približno 19 dni po ponavljajočih se odmerkih 14 mg. V primeru odločitve za prekinitev 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, opazili 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

Tablete zdravila Teriflunomid Viatris 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 prejemajo 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 prekinitev 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 AUC₀₋₂₄ (1,54-krat) za etinilestradiol in $C_{\max}$ (1,33-krat) in AUC₀₋₂₄ (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 (npr. simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, rifampicinu), 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

Teriflunomid 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 ali 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, 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); 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 sepso ^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			
Presnovne in prehranske motnje			dislipidemija			
Psihiatrične motnje		tesnoba				
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija, išias, sindrom karpalnega kanala	hiperestezija, nevralgija, periferna nevropatija			
Srčne bolezni		palpitacije				
Žilne bolezni		hipertenzija ^b				
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-aminotransferaze ^b		Akutni hepatitis		z zdravilom povzročene poškodbe jeter (DILI)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
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, artralgiya				
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 zdravljenima 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 sepso, ki so bile včasih smrtne.

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 nižanih 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

Opažene 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 daje zaporedne dni (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci dihidroorotat dehidrogenaze (DHODH), oznaka ATC: L04AK02.

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 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 ujema 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 odmerki, 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
<i>razlika tveganja (95-odstotni IZ)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08) ***		-0,18 (-0,27, -0,09) ****	
108. teden brez recidiva	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)</i>	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 %

	študija TEMSO		študija TOWER	
	teriflunomid 14 mg	placebo	teriflunomid 14 mg	placebo
N	358	363	370	388
<i>razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)</i>	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 %
<i>razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)</i>	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		
<i>sprememba glede na placebo</i>	67 %***			
povprečno število lezij po gadolinijevem kontrastiranju v 108. tednu	0,38	1,18		
<i>sprememba glede na placebo (95-odstotni IZ)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
število edinstvenih aktivnih lezij na slikanje	0,75	2,46		
<i>sprememba glede na placebo (95-odstotni IZ)</i>	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 zasnov 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. bolnikih, 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 prekinitev 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	0,39 (0,29, 0,48)	0,53 (0,36, 0,68)
Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva po 48 tednih	0,30 (0,21, 0,39)	0,39 (0,30, 0,52)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,66 (0,39, 1,11) [^]	

EFC11759, populacija ZNZ	Teriflunomid (N = 109)	Placebo (N = 57)
Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva ali visoke MR-aktivnosti		
Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva ali visoke MR-aktivnosti po 96 tednih	0,51 (0,41, 0,60)	0,72 (0,58, 0,82)
Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva ali visoke MR-aktivnosti po 48 tednih	0,38 (0,29, 0,47)	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)	4,74 (2,12, 10,57)	10,52 (4,71,
Ocena (95 % IZ), post hoc analiza prilagojena tudi za izhodiščno število T2	3,57 (1,97, 6,46)	23,50)
		5,37 (2,84, 10,16)
Relativno tveganje (95 % IZ)	0,45 (0,29, 0,71)**	
Relativno tveganje (95 % IZ), post hoc analiza prilagojena tudi za izhodiščno število T2	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 odstitve do spolne zrelosti) peroralno dobivale teriflunomid, niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na rast, telesni ali nevrološki 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 (E460i)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (E463)
magnezijev stearat (E470b)
koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000 (E1521)
smukec (E553b)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA/aluminija/PVC-aluminija s 14, 28 ali 84 tabletami, perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki s po 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 ali 98 x 1 tableto ali koledarsko pakiranje s 14, 28, 84 ali 98 tabletami.

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) s polipropilenskim (PP) navojnim pokrovčkom v pakiranjih po 84 ali 98 tablet.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,

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

EU/1/22/1698/001 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 28 tablet
EU/1/22/1698/002 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 84 tablet
EU/1/22/1698/003 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 28 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/22/1698/004 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 84 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/22/1698/005 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 98 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/22/1698/006 plastenka (HDPE) 84 tablet
EU/1/22/1698/007 plastenka (HDPE) 98 tablet
EU/1/22/1698/008 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 14 tablet
EU/1/22/1698/009 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 14 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/22/1698/010 pretisni omot v koledarskem pakiranju (alu/OPA/PVC/alu) 14 tablet
EU/1/22/1698/011 pretisni omot v koledarskem pakiranju (alu/OPA/PVC/alu) 28 tablet
EU/1/22/1698/012 pretisni omot v koledarskem pakiranju (alu/OPA/PVC/alu) 84 tablet
EU/1/22/1698/013 pretisni omot v koledarskem pakiranju (alu/OPA/PVC/alu) 98 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 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, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1

Komárom

H-2900

Madžarska

Viatrix Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad

Homburg Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Höhe

61352

Nemčija

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 posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih 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 farmakovigilančne 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 (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• 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 teriflunomid trži, ob in po prihodu zdravila na trg, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali teriflunomid, prejeli naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC);
- Vodnik za zdravstvene delavce;
- Kartico za bolnika.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vključevati naslednje bistvene elemente:

1. Zdravstveni delavci se morajo posvetovati s svojimi bolniki o varnostnih tveganjih teriflunomida, 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 teriflunomid kontraindiciran 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 s teriflunomidom, 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 teriflunomid in nemudoma obvestiti svojega zdravnika, ki mora:
 - razmisliti o postopku pospešenega izločanja in se o tem pogovoriti z bolnico,
 - o vsakem primeru nosečnosti obvestiti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom prek telefona na +386 40 620 701 ali na pv.slovenia@viatris.com, ne glede na opažene 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 Kartico za bolnika, v kateri so njihovi kontaktni podatki, in jim, po potrebi, zagotovijo nadomestne Kartice za bolnika.
3. Opomnik, da se z bolnikom/pravnim zastopnikom redno, na vsakem pregledu vsaj enkrat na leto med zdravljenjem, pogovorijo o vsebini 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 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.

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 dojijo
 - 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.
 - 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 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 Viatris 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 laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 tablet
28 tablet
84 tablet
98 tablet
14 x 1 tableta
28 x 1 tableta
84 x 1 tableta
98 x 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za peroralno uporabo
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

EU/1/22/1698/001 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 28 tablet
EU/1/22/1698/002 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 84 tablet
EU/1/22/1698/003 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 28 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/22/1698/004 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 84 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/22/1698/005 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 98 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/22/1698/008 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 14 tablet
EU/1/22/1698/009 pretisni omot (alu/OPA/PVC/alu) 14 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/22/1698/010 pretisni omot v koledarskem pakiranju (alu/OPA/PVC/alu) 14 tablet
EU/1/22/1698/011 pretisni omot v koledarskem pakiranju (alu/OPA/PVC/alu) 28 tablet
EU/1/22/1698/012 pretisni omot v koledarskem pakiranju (alu/OPA/PVC/alu) 84 tablet
EU/1/22/1698/013 pretisni omot v koledarskem pakiranju (alu/OPA/PVC/alu) 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Teriflunomid Viartis 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 NA ZUNANJI IN VMESNI OVOJNINI**PLASTENKA (S KARTONSKO ŠKATLO ALI BREZ NJE)****1. IME ZDRAVILA**

Teriflunomid Viartis 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 laktozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

84 tablet
98 tablet

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

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

EU/1/22/1698/006 plastenka (HDPE) 84 tablet
EU/1/22/1698/007 plastenka (HDPE) 98 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Teriflunomid Viartis

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 OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Teriflunomid Viatris 14 mg filmsko obložene tablete
teriflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

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

PRETISNI OMOT (KOLEDARSKO PAKIRANJE)

1. IME ZDRAVILA

Teriflunomid Viatris 14 mg filmsko obložene tablete
teriflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

pon
tor
sre
čet
pet
sob
ned

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

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

Kaj je zdravilo Teriflunomid Viatris

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

Za kaj zdravilo Teriflunomid Viatris uporabljamo

Teriflunomid 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 mielin) 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 Viatris deluje

Z omejevanjem povečevanja nekaterih belih krvnih celic (limfocitov) zdravilo Teriflunomid Viatris 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 Viatris

Ne jemljite zdravila Teriflunomid Viatris:

- 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 Viatris 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 Viatris. Preberite poglavje 4.
- če imate visok krvni tlak (hipertenzijo), ki ga obvladujete z zdravili ali ne. Zdravilo Teriflunomid Viatris 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 Viatris, se bo zdravnik prepričal, da imate v krvi dovolj belih krvnih celic in krvnih ploščic. Ker zdravilo Teriflunomid Viatris 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 (pasovec). V nekaterih primerih so se pojavili resni zapleti. Če sumite, da imate kakršne koli simptome okužbe s herpesvirusom, 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 Viatris jemljete tudi leflunomid.
- če začnete ali končujete jemanje zdravila Teriflunomid Viatris.
- če imate predvideno posebno preiskavo krvi (meritev koncentracije kalcija). Pojavi se lahko lažno nizek izvid koncentracije kalcija.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom:

- če se vam med jemanjem zdravila Teriflunomid Viatris pojavijo kožne razjede ali se vam rane slabše celijo.
- če boste imeli ali ste nedavno imeli večjo operacijo ali če imate še vedno nezaceljeno rano po operaciji, saj lahko zdravilo Teriflunomid Viatris poslabša celjenje ran.

Reakcije na dihalih

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

Otroci in mladostniki

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

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 Viatris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo 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 Viatris. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila Teriflunomid Viatris, 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 teriflunomid, 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 Viatris, 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 zdravila Teriflunomid Viatris 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 zdravila Teriflunomid Viatris 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 Viatris ali v dveh letih po prenehanju zdravljenja, morate prenehati z jemanjem zdravila Teriflunomid Viatris 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 zdravilo Teriflunomid Viatris odstrani hitro in v zadostni meri iz vaše krvi, saj to lahko zmanjša tveganje za vašega otroka.

Kontracepcija

Med zdravljenjem z zdravilom Teriflunomid Viatris 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 zdravila Teriflunomid Viatris 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 Viatris ne jemljite, če dojite, saj teriflunomid prehaja v vaše mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Teriflunomid Viatris 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 Viatris vsebuje laktozo

Zdravilo Teriflunomid Viatris 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 Viatris 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 Viatris

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

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

Odrasli

Priporočeni odmerek je ena 14 mg tableta teriflunomida 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.

Teriflunomida v jakosti 7 mg družba Viatris Limited ne trži, vendar pa je morda na voljo pri drugih imetnikih dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Tableto morate pogoltniti celo z nekaj vode.

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

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

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

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Teriflunomid Viatris

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Teriflunomid Viatris

Ne prekinite zdravljenja z zdravilom Teriflunomid Viatris 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 (pojavi 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 (pojavi 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 (pojavi 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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa, okužba zgornjih dihal, okužba sečil, bronhitis, sinusitis, boleče žrelo in nelagodni občutek 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 (pasovec) 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 (pojavi 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 (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 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 (pojavi 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 Viartis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C .

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 Viatris

- Učinkovina je teriflunomid. Ena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat, koruzni škrob, mikrokristalna celuloza (E460i), natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), hidroksipropilceluloza (E463), magnezijev stearat (E470b), koloidni silicijev dioksid;
Obloga tablete: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), makrogol 6000 (E1521), indigotin (E132).

Izgled zdravila Teriflunomid Viatris in vsebina pakiranja

Bledo modre do pastelno modre okrogle, bikonveksne tablete (površina je ukrivljena navzven na obeh straneh) z oznako 'T' na eni strani in '1' na drugi strani in premera približno 7,6 mm.

Zdravilo Teriflunomid Viatris je na voljo v pretisnih omotih s 14, 28 ali 84 tabletami, perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki s 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 ali 98 x 1 tableto, koledarskem pakiranju s 14, 28, 84 ali 98 tabletami in v plastenkah s 84 ali 98 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irska

Proizvajalec

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Madžarska

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad
Homburg Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Höhe
61352
Nemčija

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatri CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark*
Viatri ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti*
Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France*
Viatri Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland*
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija*
Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg
Viatri
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatri Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*
Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatri Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatri Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 2 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland*
Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*
Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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