PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obložene tablete
Teriflunomide Accord 14 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7 mg teriflunomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 79 mg laktoza hidrata.

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tableta sadrži 72 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obložene tablete

Svijetlozeleno-plavkasto siva do blijedozeleno-plava, šesterokutna, filmom obložena tableta približnih dimenzija 7,3 x 6,9 mm, s utisnutom oznakom „T1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obložene tablete

Plava, peterokutna, filmom obložena tableta približnih dimenzija 7,3 × 7,2 mm, s utisnutom oznakom „T2“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Teriflunomide Accord je indiciran za liječenje odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina i starijih s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (MS) (vidjeti dio 5.1 za važne informacije o populacijama u kojih je utvrđena djelotvornost lijeka).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Odrasli
U odraslih, preporučena doza teriflunomida je 14 mg jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 10 godina i stariji)
U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 godina i starijih), preporučena doza ovisi o tjelesnoj težini:
- Pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom >40 kg: 14 mg jedanput na dan.
- Pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom ≤40 kg: 7 mg jedanput na dan.

Pedijatrijski bolesnici koji dosegnu stabilnu tjelesnu težinu iznad 40 kg moraju prijeći na dozu od 14 mg jedanput na dan.

Posebne populacije

Starija populacija
Teriflunomide Accord se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Oštećenje bubrežne funkcije
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji se ne liječe dijalizom.
Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji se liječe dijalizom nisu ispitivani. Teriflunomid je kontraindiciran u toj populaciji (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetrene funkcije
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.
Teriflunomid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija (mlađi od 10 godina)
Sigurnost i djelotvornost teriflunomida u djece mlađe od 10 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Filmom obložene tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Tablete se moraju progutati cijele, s malo vode.
Filmom obložene tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Trudnice ili žene reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja teriflunomidom i nakon liječenja sve dok su koncentracije lijeka u plazmi iznad 0,02 mg/l (vidjeti dio 4.6). Prije početka liječenja mora se isključiti trudnoća (vidjeti dio 4.6).

Dojilje (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s teškim imunodeficijentnim stanjima, npr. sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS).

Bolesnici sa značajno oštećenom funkcijom koštane srži ili značajnom anemijom, leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom.

Bolesnici s teškom aktivnom infekcijom, do njezina izlječenja (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije na dijalizi, zato što u toj skupini bolesnika nema dovoljno kliničkoga iskustva.

Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nadzor

Prije liječenja
Prije početka liječenja teriflunomidom treba provjeriti:
- krvni tlak
- alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT)
- kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu sliku leukocita i broj trombocita.

Tijekom liječenja
Tijekom liječenja teriflunomidom treba kontrolirati:
- krvni tlak
    - periodično provjeriti
- alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT)
    - jetrene enzime treba odrediti najmanje svaka četiri tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i redovito ih kontrolirati nakon toga
    - razmotrite dodatno praćenje kada se teriflunomid daje bolesnicima s postojećim poremećajima jetre, kada se daje s drugim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima ili po potrebi u skladu s kliničkim znakovima i simptomima kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksija ili žutica i/ili tamna mokraća. Jetrene enzime treba odrediti svaka dva tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a nakon toga najmanje svakih 8 tjedana tijekom najmanje 2 godine od početka liječenja.
    - Ako ALT (SGPT) poraste 2 do 3 puta iznad gornje granice normale, razine enzima se moraju određivati svaki tjedan.
- tijekom liječenja treba napraviti kompletnu krvnu sliku na temelju kliničkih znakova i simptoma (npr. infekcija).

Postupak ubrzane eliminacije

Teriflunomid se sporo eliminira iz plazme. Bez postupka ubrzane eliminacije u prosjeku je potrebno 8 mjeseci da se koncentracija u plazmi spusti ispod 0,02 mg/l, premda zbog individualnih varijacija u klirensu tvari to može potrajati i do 2 godine. Postupak ubrzane eliminacije može se primijeniti u bilo kojem trenutku nakon prekida primjene teriflunomida (za pojedinosti o postupku vidjeti dijelove 4.6 i 5.2).

Učinci na jetru

U bolesnika koji primaju teriflunomid primijećeno je povećanje razina jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Ta su povećanja uglavnom nastupila unutar prvih 6 mjeseci liječenja.

Tijekom liječenja teriflunomidom primijećeni su slučajevi ozljede jetre uzrokovane lijekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI) koji su ponekad bili opasni po život. Većina slučajeva ozljede jetre uzrokovane lijekovima je nastala u vremenu od nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci nakon početka liječenja teriflunomidom, a mogu se javiti i kod produljene primjene.

Rizik od povećanja razina jetrenih enzima i ozljede jetre uzrokovane teriflunomidom može biti veći u bolesnika s postojećim poremećajem jetre, kod istodobnog liječenja s drugim hepatotoksičnim lijekovima i/ili konzumacije znatnih količina alkohola. Stoga bolesnike treba pomno motriti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi ozljede jetre.

Liječenje teriflunomidom mora se prekinuti i razmotriti postupak ubrzane eliminacije ako postoji sumnja na ozljedu jetre. Ako su potvrđene povišene razine jetrenih enzima (više od 3 puta iznad GGN-a), liječenje teriflunomidom mora se prekinuti.

U slučaju prekida liječenja, potrebno je provoditi testove jetrene funkcije do normalizacije razina transaminaza.

Hipoproteinemija

Budući da se teriflunomid u velikoj mjeri veže za proteine, a vezivanje ovisi o koncentracijama albumina, očekuje se da će koncentracije nevezanog teriflunomida u plazmi biti povišene u bolesnika s hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu. Teriflunomid se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom hipoproteinemijom.

Krvni tlak

Tijekom liječenja teriflunomidom može doći do povišenja krvnoga tlaka (vidjeti dio 4.8). Krvni tlak se mora kontrolirati prije početka liječenja teriflunomidom i periodično nakon toga. Povišen krvni tlak treba liječiti na odgovarajući način prije i tijekom liječenja teriflunomidom.

Infekcije

U bolesnika s teškom aktivnom infekcijom početak liječenja teriflunomidom treba odgoditi do izlječenja infekcije.
U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećen porast broja ozbiljnih infekcija kod primjene teriflunomida (vidjeti dio 4.8).
Kod primjene teriflunomida prijavljeni su slučajevi infekcija virusom herpesa, uključujući oralni herpes i herpes zoster (vidjeti dio 4.8), a neki od njih bili su ozbiljni, uključujući herpetički meningoencefalitis i širenje herpesa. Mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja.
S obzirom na imunomodulatorni učinak teriflunomida, ako bolesnik razvije bilo koju ozbiljnu infekciju, treba razmotriti prekid liječenja teriflunomidom te iznova procijeniti koristi i rizike prije ponovnog započinjanja liječenja. Zbog produljenog poluvijeka može se razmotriti ubrzana eliminacija kolestiraminom ili medicinskim ugljenom.
Bolesnike koji primaju teriflunomid treba uputiti da simptome infekcije prijave liječniku. Bolesnici s aktivnim akutnim ili kroničnim infekcijama ne smiju započinjati liječenje teriflunomidom prije izlječenja infekcije/infekcija.
Budući da se u kliničkim ispitivanjima nije provodio sustavni probir na tuberkulozu, sigurnost primjene teriflunomida u osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata. Prije liječenja bolesnici s pozitivnim nalazom testa na tuberkulozu moraju se liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi.

Respiratorne reakcije

Nakon stavljanja teriflunomida u promet prijavljeni su intersticijska plućna bolest kao i slučajevi plućne hipertenzije.
Rizik može biti povećan u bolesnika s intersticijskom plućnom bolesti u anamnezi.

Intersticijska plućna bolest može se pojaviti akutno u bilo koje doba tijekom liječenja s varijabilnom kliničkom slikom. Intersticijska plućna bolest može biti smrtonosna. Novi nastup ili pogoršanje plućnih simptoma, poput kašlja koji ne prolazi i dispneje, mogu biti razlogom za prekid liječenja i daljnje pretrage po potrebi. Ako je nužan prekid liječenja, potrebno je razmotriti iniciranje postupka ubrzane eliminacije.

Hematološki učinci

Primijećena je srednja vrijednost smanjenja broja leukocita od manje od 15% u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.8). Kao mjera opreza, prije početka liječenja na raspolaganju se mora imati novija kompletna krvna slika, uključujući diferencijalnu krvnu sliku leukocita i trombocita, a tijekom liječenja treba određivati kompletnu krvnu sliku sukladno kliničkim znakovima i simptomima (npr. u slučaju infekcija).

U bolesnika s postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom te u bolesnika s poremećenom funkcijom koštane srži ili onih u kojih postoji rizik od supresije koštane srži povećan je rizik od hematoloških poremećaja. Dođe li do takvih učinaka, treba razmotriti primjenu postupka ubrzane eliminacije (vidjeti gore) kako bi se snizile razine teriflunomida u plazmi.
U slučajevima teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, mora se prekinuti primjena teriflunomida i bilo koje istodobne mijelosupresivne terapije te razmotriti provođenje postupka ubrzane eliminacije teriflunomida.

Kožne reakcije

Kod primjene teriflunomida prijavljeni su slučajevi ozbiljnih, ponekad smrtonosnih kožnih reakcija uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS).

Ako se primijete reakcije na koži/sluznici (ulcerozni stomatitis) zbog kojih se sumnja na teške generalizirane ozbiljne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza - Lyellov sindrom ili reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima), mora se prekinuti primjena teriflunomida i bilo koje druge terapije koja bi mogla biti povezana s time te odmah započeti postupak ubrzane eliminacije. U takvim se slučajevima bolesnike ne smije ponovno izlagati teriflunomidu (vidjeti dio 4.3).

Prilikom primjene teriflunomida prijavljen je novi nastup psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu) i pogoršanje postojeće psorijaze. Uzimajući u obzir bolest i anamnezu bolesnika, može se razmotriti prekid liječenja i uvođenje postupka ubrzane eliminacije lijeka.

Tijekom liječenja lijekom Teriflunomide Accord u bolesnika se mogu javiti kožni ulkusi i otežano zacjeljivanje rana. Ako se sumnja na kožni ulkus povezan s lijekom Teriflunomide Accord, ako kožni ulkusi potraju unatoč odgovarajućem liječenju ili ako postoji visok rizik od otežanog zacjeljivanja rana nakon operacije, potrebno je razmotriti prekid liječenja lijekom Teriflunomide Accord te postupak ubrzane eliminacije lijeka. Odluka o nastavku uzimanja lijeka Teriflunomide Accord treba se temeljiti na kliničkoj procjeni odgovarajućeg zacjeljivanja rana.

Periferna neuropatija

U bolesnika koji su primali teriflunomid prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije (vidjeti dio 4.8). Većini bolesnika stanje se poboljšalo nakon prekida primjene teriflunomida. Međutim, postoje velike razlike u konačnome ishodu, tj. u nekih se bolesnika neuropatija povukla, a u nekih su simptomi i dalje bili prisutni. Ako bolesnik koji prima teriflunomid razvije potvrđenu perifernu neuropatiju, potrebno je razmotriti prekid liječenja teriflunomidom i primjena postupka ubrzane eliminacije.

Cijepljenje

Dva klinička ispitivanja su pokazala da su cijepljenje inaktiviranim neoantigenom (prvo cijepljenje), ili tzv. *recall* antigenom (ponovno izlaganje) sigurni i učinkoviti tijekom liječenja teriflunomidom. Primjena živih atenuiranih cjepiva može nositi rizik od infekcija pa je stoga treba izbjegavati.

Imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

Budući da je leflunomid ishodišni spoj teriflunomida, istodobna primjena teriflunomida s leflunomidom nije preporučena.
Istodobna primjena s antineoplastičnim ili imunosupresivnim lijekovima koji se upotrebljavaju za liječenje multiple skleroze nije ispitana. Ispitivanja sigurnosti u kojima je teriflunomid primjenjivan istodobno s interferonom beta ili glatirameracetatom tijekom najviše godinu dana nisu pokazala nikakve posebne sigurnosne probleme, no primijećena je veća stopa nuspojava u usporedbi s primjenom teriflunomida kao monoterapije. Dugoročna sigurnost tih kombinacija u liječenju multiple skleroze nije utvrđena.

Prelazak na teriflunomid ili prelazak s teriflunomida na neki drugi lijek

Na temelju kliničkih podataka koji se odnose na istodobnu primjenu teriflunomida s interferonom beta ili s glatirameracetatom nije potrebno razdoblje čekanja kada se liječenje teriflunomidom započinje nakon liječenja interferonom beta ili glatirameracetatom, kao ni kada se primjena interferona beta ili glatirameracetata započinje nakon liječenja teriflunomidom.

Zbog dugog poluvijeka natalizumaba, tijekom 2 do 3 mjeseca nakon prekida njegove primjene može doći do istodobne izloženosti, a time i do imunoloških učinaka, ako se liječenje teriflunomidom započne odmah. Stoga je potreban oprez kada bolesnici prelaze s natalizumaba na teriflunomid.

S obzirom na poluvijek fingolimoda, nakon prekida njegove primjene potrebno je 6 tjedana bez liječenja kako bi se lijek uklonio iz krvotoka te 1 do 2 mjeseca kako bi se limfociti vratili na normalne vrijednosti. Početak primjene lijeka Teriflunomide Accord tijekom tog razdoblja dovest će do istodobne izloženosti fingolimodu. To može uzrokovati aditivni učinak na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

U bolesnika s MS-om medijan $t_{1/2z}$ bio je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Ako se liječenje teriflunomidom odluči prekinuti, uvođenje drugih lijekova tijekom razdoblja od 5 poluvjekova (približno 3,5 mjeseci, iako u nekih bolesnika može biti i dulje) dovest će do istodobne izloženosti teriflunomidu. To može uzrokovati aditivni učinak na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

Interferencija pri utvrđivanju razina ioniziranog kalcija

Mjerenje razina ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti kod liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivnim metabolitom leflunomida) ovisno o vrsti korištenog analizatora ioniziranog kalcija (npr. analizator plina u krvi). Stoga, potrebno je preispitati vjerodostojnost opaženih smanjenih razina ioniziranog kalcija u bolesnika koji se liječe leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju dvojbenih mjerenja preporučuje se utvrđivanje ukupne koncentracije kalcija u serumu korigiranog za albumin.

Pedijatrijska populacija

Pankreatitis
U kliničkom ispitivanju pedijatrijskih bolesnika, primijećeni su slučajevi pankreatitisa, od kojih su neki bili akutni, u bolesnika koji su primali teriflunomid (vidjeti dio 4.8). Klinički su simptomi uključivali bol u abdomenu, mučninu i/ili povraćanje. Razine serumskih amilaza i lipaza bile su povišene u ovih bolesnika. Vrijeme do nastupa kretalo se u rasponu od nekoliko mjeseci do tri godine. Potrebno je obavijestiti bolesnike o karakterističnim simptomima pankreatitisa. Ako postoji sumnja na pankreatitis, potrebno je prikupiti podatke o enzimima gušterače i povezanim laboratorijskim

parametrima. Ako se potvrdi pankreatitis, mora se prekinuti liječenje teriflunomidom i započeti postupak ubrzane eliminacije (vidjeti dio 5.2).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza
Budući da Teriflunomide Accord tablete sadrže laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije drugih tvari s teriflunomidom

Primarni put biotransformacije teriflunomida je hidroliza, a oksidacija je sporedni put.

Snažni induktori citokroma P450 (CYP) i prijenosnika
Istodobna primjena ponovljenih doza (600 mg jedanput na dan tijekom 22 dana) rifampicina (induktora CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) kao i induktora efluksnih prijenosnika P-glikoproteina [P-gp] i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove [engl. *breast cancer resistant protein*, BCRP] s teriflunomidom (70 mg u jednokratnoj dozi) smanjila je izloženost teriflunomidu za približno 40%. Rifampicin i drugi poznati snažni induktori citokroma i prijenosnika, kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i gospina trava, moraju se primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom.

Kolestiramin ili aktivni ugljen
Osim ako je ubrzana eliminacija poželjna, ne preporučuje se bolesnike koji primaju teriflunomid liječiti kolestiraminom ili aktivnim ugljenom jer oni uzrokuju brzo i značajno smanjenja koncentracije lijeka u plazmi. Smatra se da taj mehanizam djeluje prekidom enterohepatičkog kruženja i/ili gastrointestinalne dijalize teriflunomida.

Farmakokinetičke interakcije teriflunomida s drugim tvarima

Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP2C8: repaglinid
Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost C_{max} repaglinida povećala se 1,7 puta, a srednja vrijednost AUC 2,4 puta, što upućuje na to da je teriflunomid inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8, poput repaglinida, paklitaksela, pioglitazona ili roziglitazona, moraju primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom.

Učinak teriflunomida na oralne kontraceptive: 0,03 mg etinilestradiola i 0,15 mg levonorgestrela
Nakon ponovljenih doza teriflunomida povećale su se srednja vrijednost C_{max} i AUC_{0-24} etinilestradiola (1,58 puta odnosno 1,54 puta), dok se srednja vrijednost C_{max} levonorgestrela povećala 1,33 puta, a AUC_{0-24} 1,41 puta. Iako se ne očekuje da bi ova interakcija s teriflunomidom mogla negativno utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva, treba ju uzeti u obzir pri odabiru ili prilagodbi terapije oralnim kontraceptivima u kombinaciji s teriflunomidom.

Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP1A2: kofein
Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost C_{max} kofeina (supstrata CYP1A2) smanjila se za 18%, a srednja vrijednost AUC za 55%, što upućuje na to da bi teriflunomid mogao biti slab induktor izoenzima CYP1A2 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (poput duloksetina, alosetrona, teofilina i tizanidina) moraju primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom, jer on može smanjiti njihovu djelotvornost.

Učinak teriflunomida na varfarin
Ponovljene doze teriflunomida nisu utjecale na farmakokinetiku S-varfarina, što upućuje na to da teriflunomid nije ni inhibitor ni induktor CYP2C9. Međutim, kada se teriflunomid primjenjivao istodobno s varfarinom, primijećeno je smanjenje vršnog međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR) od 25% u odnosu na varfarin primijenjen samostalno. Stoga se preporučuje pomna kontrola i praćenje INR-a kada se varfarin primjenjuje istodobno s teriflunomidom.

Učinak teriflunomida na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT3)
Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost C_{max} cefaklora povećala se 1,43 puta, a srednja vrijednost AUC 1,54 puta, što upućuje na to da je teriflunomid inhibitor OAT3 *in vivo*. Stoga je potreban oprez kada se teriflunomid primjenjuje istodobno sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat i zidovudin.

Učinak teriflunomida na BCRP i/ili supstrate organskog anionskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)
Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost C_{max} rosuvastatina povećala se 2,65 puta, a AUC 2,51 puta. Međutim, povećanje izloženosti rosuvastatinu u plazmi nije imalo vidljivog utjecaja na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Kada se primjenjuje istodobno s teriflunomidom, preporučuje se smanjenje doze rosuvastatina za 50%. Također je potreban oprez kada se teriflunomid primjenjuje istodobno s drugim supstratima BCRP-a (npr. metotreksatom, topotekanom, sulfasalazinom, daunorubicinom, doksorubicinom) i lijekovima iz skupine organskih anionskih transportnih polipeptida, osobito inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom, atorvastatinom, pravastatinom, metotreksatom, nateglinidom, repaglinidom, rifampicinom). Bolesnike treba pažljivo motriti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi prekomjerne izloženosti lijekovima, a u obzir treba uzeti i smanjenje doza tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena u muškaraca

Rizik od embriofetalne toksičnosti uslijed liječenja muškaraca teriflunomidom smatra se niskim (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Postoje malobrojni podaci o primjeni teriflunomida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Teriflunomid može prouzročiti ozbiljne prirođene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Teriflunomid je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i nakon liječenja, sve dok je razina teriflunomida u plazmi iznad 0,02 mg/l. Tijekom tog razdoblja žena treba s nadležnim liječnikom razgovarati o planovima za prekid kontracepcije ili promjenu metode kontracepcije. Djevojčicama i/ili njihovim roditeljima/njegovateljima mora se objasniti potreba da se obrate nadležnom liječniku čim djevojčica dobije menstruaciju tijekom liječenja teriflunomidom. Mora se osigurati savjetovanje o kontracepciji i mogućim rizicima za plod za sve nove bolesnice reproduktivne dobi. Potrebno je razmotriti upućivanje ginekologu.

Bolesnicu se mora upozoriti da u slučaju bilo kakvog kašnjenja menstruacije ili bilo kojeg drugog razloga zbog kojeg se sumnja na trudnoću mora prekinuti liječenje teriflunomidom i odmah se obratiti liječniku radi testiranja na trudnoću. Ako je test na trudnoću pozitivan, liječnik i bolesnica moraju razgovarati o rizicima za trudnoću. Moguće je da se brzim snižavanjem razine teriflunomida u krvi primjenom postupka ubrzane eliminacije, opisanog u nastavku, pri prvom kašnjenju menstruacije može smanjiti rizik za plod.

U žena koje primaju teriflunomid i koje žele zatrudnjeti treba prekinuti primjenu lijeka, a preporučuje se i primjena postupka ubrzane eliminacije kako bi se što prije postigla koncentracija manja od 0,02 mg/l (vidjeti u nastavku).

Bez postupka ubrzane eliminacije očekuje se da će koncentracija teriflunomida u plazmi biti iznad 0,02 mg/l tijekom prosječno 8 mjeseci, iako u pojedinih bolesnika može biti potrebno i do 2 godine kako bi se koncentracija lijeka u plazmi spustila ispod 0,02 mg/l. Stoga se prije pokušaja začeća moraju izmjeriti koncentracije teriflunomida u plazmi. Kada izmjerena koncentracija teriflunomida u plazmi bude manja od 0,02 mg/l, koncentraciju u plazmi ponovno se mora izmjeriti nakon razdoblja od najmanje 14 dana. Ako su obje izmjerene koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/l, ne očekuje se rizik za plod.
Za dodatne informacije o ispitivanju uzoraka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7).

Postupak ubrzane eliminacije

Nakon prekida liječenja teriflunomidom:
- može se primijeniti kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan tijekom 11 dana ili kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan, ako se kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan ne podnosi dobro
- alternativno se primjenjuje 50 g aktivnog ugljena u prahu svakih 12 sati tijekom 11 dana

Međutim, nakon bilo kojega od navedenih dvaju postupka ubrzane eliminacije rezultate također treba provjeriti dvjema zasebnim pretragama u razmaku od najmanje 14 dana te pričekati najmanje 1,5 mjeseci od prve pojave koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/l do začeća.
I kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona pa se ne može jamčiti pouzdana zaštita od trudnoće primjenom oralnih kontraceptiva tijekom postupka ubrzane eliminacije kolestiraminom ili aktivnom ugljenom u prahu. Preporučuje se primjena alternativnih kontracepcijskih metoda.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se teriflunomid izlučuje u mlijeko. Teriflunomid je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Rezultati ispitivanja na životinjama nisu pokazali utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Premda nedostaju podaci u ljudi, ne očekuje se učinak na plodnost u muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Teriflunomide Accord ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.
U slučaju nuspojava poput omaglice, koja je primijećena kod primjene leflunomida, ishodišnog spoja, bolesniku može biti smanjena sposobnost koncentracije i ispravnog reagiranja. U takvim slučajevima bolesnici se moraju suzdržati od upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih teriflunomidom (7 mg i 14 mg) bile su sljedeće: glavobolja (17,8%, 15,7%), proljev (13,1%, 13,6%), povišene vrijednosti ALT-a (13%, 15%), mučnina (8%, 10,7%) i alopecija (9,8%, 13,5%). Općenito su glavobolja, proljev, mučnina i alopecija bili blagi do umjereni i prolazni te nisu često uzrokovali prekid liječenja.

Teriflunomid je glavni metabolit leflunomida. Sigurnosni profil leflunomida u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa ili psorijatičnog artritisa može biti relevantan kada se teriflunomid propisuje oboljelima od multiple skleroze.

Tablični prikaz nuspojava

Teriflunomid je ispitivan u ukupno 2267 bolesnika izloženih teriflunomidu (1155 teriflunomidu u dozi od 7 mg i 1112 teriflunomidu u dozi od 14 mg) primijenjenom jedanput na dan tijekom medijana od približno 672 dana u četiri placebom kontrolirana ispitivanja (1045 bolesnika primala su teriflunomid u dozi od 7 mg, a 1002 u dozi od 14 mg) i jednom ispitivanju s aktivnim usporednim lijekom (110 bolesnika u svakoj skupini liječenoj teriflunomidom), u kojima su sudjelovali odrasli bolesnici s relapsnim oblicima MS-a (relapsnom multiplom sklerozom, RMS).

U nastavku su prikazane nuspojave prijavljene kod primjene teriflunomida u placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika, prijavljene za teriflunomid od 7 mg ili 14 mg iz kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika. Učestalost pojavljivanja definirana je sljedećim kategorijama: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		gripa, infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova, bronhitis, sinusitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis, infekcije virusom herpesa[b], infekcija zuba, laringitis, atletsko stopalo	teške infekcije, uključujući sepsu[a]			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija[b], anemija	blaga trombocitopenija (trombociti <100 G/l)			
Poremećaji imunološkog sustava		blage alergijske reakcije	reakcije preosjetljivosti (trenutne ili odgođene) uključujući anafilaksiju i angioedem			
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost				

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	parestezija, ishijas, sindrom karpalnog kanala	hiperestezija, neuralgija, periferna neuropatija			
Srčani poremećaji		palpitacije				
Krvožilni poremećaji		hipertenzija[b]				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			intersticijska plućna bolest			plućna hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	proljev, mučnina	pankreatitis[b,c], bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, zubobolja	stomatitis kolitis			
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti alanin aminotrans-feraze (ALT)[b]	povišene vrijednosti gama-glutamiltrans-feraze (GGT)[b], povišene vrijednosti aspartat aminotrans-feraze[b]		akutni hepati-tis		ozljeda jetre uzrokovana lijekom
Poremećaji metabolizma i prehrane			dislipidemija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	osip, akne	poremećaji noktiju, psorijaza (uključujući pustularnu psorijazu)[a,b], teške kožne reakcije[a]			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićno-koštana bol, mijalgija, artralgija				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		polakizurija				
Poremećaji reproduktiv-nog sustava i dojki		menoragija				

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol, astenija[a]				
Pretrage		smanjenje tjelesne težine, smanjenje broja neutrofila[b], smanjenje broja leukocita[b], povišene vrijednosti kreatin-fosfokinaze u krvi				
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Posttraumat-ska bol			

[a]: vidjeti dio s detaljnim opisom
[b]: vidjeti dio 4.4
[c]: učestalost je „česta“ u djece prema kontroliranom kliničkom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika; učestalost je „manje česta“ u odraslih

Opis odabranih nuspojava

Alopecija
Alopecija je prijavljena kao prorjeđivanje kose, smanjena gustoća kose, gubitak kose (povezan ili nepovezan s promjenom teksture kose) u 13,9% bolesnika liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg u usporedbi s 5,1% bolesnika koji su primali placebo. Većina slučajeva opisana je kao raširena ili generalizirana pojava na tjemenu (nije prijavljen potpun gubitak kose), koja se najčešće javila tijekom prvih 6 mjeseci, a povukla se u 121 od 139 (87,1%) bolesnika liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg. Prekid liječenja zbog alopecije iznosio je 1,3% u skupini koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg, naspram 0,1% u skupini koja je primala placebo.

Učinci na jetru
Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja u odraslih bolesnika otkriveno je sljedeće:

Povišenje vrijednosti ALT-a (na temelju laboratorijskih podataka) u odnosu na početni status - sigurnosna populacija u placebom kontroliranim ispitivanjima		
	placebo (N=997)	**teriflunomid 14 mg (N=1002)**
>3 GGN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 GGN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 GGN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 GGN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 GGN i TBILI >2 GGN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Blago povišenje razine transaminaze, ALT manji ili jednak trostrukom GGN-u češće je primijećen u skupinama liječenim teriflunomidom u usporedbi sa skupinama koje su primale placebo. Učestalost povišenja iznad trostrukog GGN-a i više bila je podjednaka u svim liječenim skupinama. Ta povišenja

razine transaminaze pojavila su se uglavnom unutar prvih 6 mjeseci liječenja te su se povukla nakon prekida liječenja. Vrijeme oporavka kretalo se u rasponu od nekoliko mjeseci do nekoliko godina.

Učinci na krvni tlak
Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja u odraslih bolesnika utvrđeno je sljedeće:
- sistolički krvni tlak bio je >140 mm Hg u 19,9% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u usporedbi sa 15,5% bolesnika koji su primali placebo;
- sistolički krvni tlak bio je >160 mm Hg u 3,8% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u usporedbi s 2,0% bolesnika koji su primali placebo;
- dijastolički krvni tlak bio je >90 mm Hg u 21,4% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u usporedbi sa 13,6% bolesnika koji su primali placebo;

Infekcije
U placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika nije primijećena povećana incidencija ozbiljnih infekcija kod primjene teriflunomida u dozi od 14 mg (2,7%) u usporedbi s placebom (2,2%). Ozbiljne oportunističke infekcije javile su se u 0,2% bolesnika u svakoj skupini. Teške infekcije uključujući sepsu, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet.

Hematološki učinci
U placebom kontroliranim ispitivanjima teriflunomida u odraslih bolesnika primijećeno je smanjenje srednje vrijednosti broja leukocita (<15% u odnosu na početne vrijednosti, uglavnom pad broja neutrofila i limfocita), a u nekih je bolesnika to smanjenje bilo još i veće. Smanjenje srednje vrijednosti broja u odnosu na početne vrijednosti nastupilo je tijekom prvih 6 tjedana, nakon čega se taj broj s vremenom stabilizirao tijekom liječenja, ali pri sniženim razinama (smanjenje manje od 15% u odnosu na početne vrijednosti). Učinak na broj eritrocita (<2%) i trombocita (<10%) bio je manje izražen.

Periferna neuropatija
U placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika periferna neuropatija, uključujući polineuropatiju i mononeuropatiju (npr. sindrom karpalnog tunela), češće je primijećena u bolesnika koji su uzimali teriflunomid nego u bolesnika koji su primali placebo. U pivotalnim, placebom kontroliranim ispitivanjima incidencija periferne neuropatije potvrđene kliničkim ispitivanjima provodljivosti živaca iznosila je 1,9% (17 od 898 bolesnika) kod primjene teriflunomida u dozi od 14 mg u usporedbi s 0,4% (4 od 898) bolesnika koji su primali placebo. Liječenje je prekinuto u 5 bolesnika s perifernom neuropatijom koji su uzimali teriflunomid u dozi od 14 mg. Oporavak nakon prekida liječenja prijavljen je u 4 od tih bolesnika.

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)
Iskustvo iz kliničkih ispitivanja nije pokazalo povećan rizik od malignih bolesti kod primjene teriflunomida. Rizik od malignih bolesti, osobito limfoproliferativnih poremećaja, povećan je kod primjene nekih drugih lijekova koji utječu na imunološki sustav (učinak skupine).

Teške kožne reakcije
Tijekom primjene teriflunomida nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških kožnih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Astenija
U placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika učestalost astenije bila je 2,0% u skupini koja je primala placebo, 1,6% u skupini koja je primala 7 mg teriflunomida i 2,2% u skupini koja je primala 14 mg teriflunomida.

Psorijaza
U placebom kontroliranim ispitivanjima učestalost psorijaze bila je 0,3% u skupini koja je primala placebo, 0,3% u skupini koja je primala 7 mg teriflunomida i 0,4% u skupini koja je primala 14 mg teriflunomida.

Poremećaji probavnog sustava

Nakon stavljanja teriflunomida u promet, pankreatitis, uključujući slučajeve nekrotizirajućeg pankreatitisa i pseudociste gušterače, nije često prijavljen u odraslih. Pankreatični događaji mogu se javiti bilo kada tijekom liječenja teriflunomidom, što može dovesti do hospitalizacije i/ili zahtijevati korektivno liječenje.

Pedijatrijska populacija

Ispitivani sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (od 10 do 17 godina) koji su svaki dan primali teriflunomid općenito je bio sličan onome u odraslih bolesnika. Međutim, u ispitivanju pedijatrijskih bolesnika (166 bolesnika: 109 u skupini koja je primala teriflunomid i 57 u skupini koja je primala placebo), slučajevi pankreatitisa prijavljeni su u 1,8% (2/109) bolesnika liječenih teriflunomidom za razliku od skupine koja je primala placebo u kojoj, u dvostruko slijepoj fazi, nije bilo prijavljenih slučajeva. Jedan od tih slučajeva doveo je do hospitalizacije i zahtijevao je korektivno liječenje. U pedijatrijskih bolesnika liječenih teriflunomidom u otvorenoj fazi ispitivanja, prijavljena su 2 dodatna slučaja pankreatitisa (jedan je bio prijavljen kao ozbiljan događaj, a drugi nije bio ozbiljan te je bio blagog intenziteta) i jedan slučaj ozbiljnog akutnog pankreatitisa (sa pseudo-papilomom). Pankreatitis je doveo do hospitalizacije u dva od ta 3 bolesnika. Klinički simptomi su uključivali bol u abdomenu, mučninu i/ili povraćanje, a razine serumskih amilaza i lipaza bile su povišene. Svi su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja, postupka ubrzane eliminacije (vidjeti dio 4.4) i korektivnog liječenja.

Sljedeće nuspojave češće su prijavljivane u pedijatrijskoj populaciji nego u odrasloj populaciji:
- Alopecija je prijavljena u 22,0% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 12,3% bolesnika liječenih placebom.
- Infekcije su prijavljene u 66,1% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 45,6% bolesnika liječenih placebom. Među njima su nazofaringitis i infekcije gornjih dišnih puteva češće prijavljeni kod primjene teriflunomida.
- Povećanje razine kreatin-fosfokinaze (CPK) prijavljeno je u 5,5% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 0% bolesnika liječenih placebom. Većina slučajeva bila je povezana sa zabilježenom tjelesnom vježbom.
- Parestezija je prijavljena u 11,0% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 1,8% bolesnika liječenih placebom.
- Bol u abdomenu prijavljena je u 11,0% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 1,8% bolesnika liječenih placebom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva s predoziranjem niti trovanjem teriflunomidom u ljudi. Teriflunomid u dozi od 70 mg na dan primjenjivan je tijekom najviše 14 dana u zdravih ispitanika. Nuspojave su bile sukladne sigurnosnom profilu teriflunomida u bolesnika s multiplom sklerozom.

Liječenje

U slučaju značajnog predoziranja ili toksičnosti, preporučuje se primjena kolestiramina ili aktivnog ugljena za ubrzavanje eliminacije. Preporučeni postupak eliminacije je primjena kolestiramina u dozi od 8 g triput na dan tijekom 11 dana. Ako se ta doza ne podnosi dobro, može se primijeniti kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan tijekom 11 dana. Ako kolestiramin nije dostupan, alternativno se može primijeniti aktivni ugljen u dozi od 50 g dvaput na dan tijekom 11 dana. Osim toga, ako je to

potrebno zbog podnošljivosti, kolestiramin ili aktivni ugljen ne moraju se primjenjivati tijekom uzastopnih dana (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori dihidroorotat dehidrogenaze (DHO-DH), ATK oznaka: L04AK02.

Mehanizam djelovanja

Teriflunomid je imunomodulatorni lijek s protuupalnim svojstvima koji selektivno i reverzibilno inhibira mitohondrijski enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHO-DH) koji se funkcionalno spaja s respiratornim lancem. Kao posljedica inhibicije, teriflunomid općenito smanjuje proliferaciju stanica koje se brzo dijele, a koje ovise o *de novo* sintezi pirimidina koja je potrebna za širenje. Točan mehanizam kojim teriflunomid ostvaruje svoj terapijski učinak u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen, ali u njemu posreduje smanjen broj T-limfocita.

Farmakodinamički učinci

Imunološki sustav
Učinci na broj imunoloških stanica u krvi: u placebom kontroliranim ispitivanjima teriflunomid u dozi od 14 mg jedanput na dan uzrokovao je blago srednje smanjenje broja limfocita od manje od $0,3 \times 10^9$/l, koje je nastupilo tijekom prva tri mjeseca liječenja, a razine su se održale do završetka liječenja.

Potencijal za produljenje QT-intervala
U placebom kontroliranom sveobuhvatnom ispitivanju QT-intervala provedenom sa zdravim ispitanicima teriflunomid pri srednjim vrijednostima koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže nije pokazao potencijal za produljivanje QTcF-intervala u usporedbi s placebom: najdulje vrijeme odgovaralo je srednjoj vrijednosti razlike između teriflunomida i placeba od 3,45 ms, pri čemu je gornja granica 90%-tnog intervala pouzdanosti iznosila 6,45 ms.

Učinci na funkcije bubrežnih tubula
U placebom kontroliranim ispitivanjima primijećena je srednja vrijednost smanjenja koncentracije mokraćne kiseline u serumu od 20-30% u bolesnika liječenih teriflunomidom u usporedbi s onima koji su primali placebo. Srednja vrijednost smanjenja koncentracije fosfora u serumu iznosila je približno 10% u skupini koja je primala teriflunomid u usporedbi s placebom. Ti se učinci smatraju povezanima s povećanjem izlučivanja bubrežnim tubulima i nisu povezani s promjenama glomerularnih funkcija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost teriflunomida dokazana je u dvama placebom kontroliranim ispitivanjima, TEMSO i TOWER, u kojima se ispitivala primjena teriflunomida u dozama od 7 mg na dan i 14 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika s RMS-om.

U ispitivanju TEMSO ukupno je 1088 bolesnika s RMS-om randomizirano u skupinu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=366) ili 14 mg (n=359) ili u skupinu koja je primala placebo (n=363) tijekom 108 tjedana. Svi su bolesnici imali definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonaldovim kriterijima (2001)), relapsni klinički tijek bolesti, s progresijom ili bez nje te su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali rezultat $\leq 5,5$ na proširenoj ljestvici stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (91,5%), a jedna podskupina bolesnika imala je sekundarnu progresivnu (4,7%) ili

progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (3,9%). Srednja vrijednost broja relapsa unutar jedne godine prije uključivanja u ispitivanje iznosila je 1,4, a 36,2% bolesnika je na početku liječenja imalo lezije koje se imbibiraju gadolinijem. Medijan EDSS rezultata na početku liječenja iznosio je 2,50; 249 bolesnika (22,9%) je na početku liječenja imalo EDSS rezultat > 3,5. Srednja vrijednost trajanja bolesti od pojave prvih simptoma iznosila je 8,7 godina. Većina bolesnika (73%) nije primala lijekove koji modificiraju tijek bolesti tijekom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u Tablici 1.

Rezultati dugoročnog praćenja dobiveni u dugoročnom nastavku ispitivanja sigurnosti TEMSO (ukupni medijan trajanja liječenja približno 5 godina, maksimalno trajanje liječenja približno 8,5 godina) nisu ukazali na nove ili neočekivane zaključke vezane uz sigurnost.

U ispitivanju TOWER ukupno je 1169 bolesnika s RMS-om randomizirano u skupinu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=408) ili 14 mg (n=372) ili u skupinu koja je primala placebo (n=389) u sklopu liječenja čije je trajanje bilo varijabilno i koje je završavalo 48 tjedana nakon randomizacije posljednjeg bolesnika. Svi su bolesnici imali definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonaldovim kriterijima (2005)), relapsni klinički tijek bolesti, s progresijom ili bez nje te su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali rezultat ≤ 5,5 na proširenoj ljestvici stupnja onesposobljenosti (EDSS).
Srednja vrijednost dobi bolesnika ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (97,5%), a jedna podskupina bolesnika imala je sekundarnu progresivnu (0,8%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (1,7%). Srednja vrijednost broja relapsa unutar jedne godine prije uključivanja u ispitivanje iznosila je 1,4. Lezije koje se imbibiraju gadolinijem na početku liječenja: nema podataka. Medijan EDSS rezultata na početku liječenja iznosio je 2,50: 298 bolesnika (25,5%) je na početku liječenja imalo EDSS rezultat > 3,5. Srednja vrijednost trajanja bolesti od pojave prvih simptoma iznosila je 8,0 godina. Većina bolesnika (67,2%) nije primala lijekove koji modificiraju tijek bolesti tijekom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1 - Glavni rezultati (za odobrenu dozu, ITT populacija)

	Ispitivanje TEMSO		**Ispitivanje TOWER**	
	teriflunomid 14 mg	**placebo**	**teriflunomid 14 mg**	**placebo**
N	**358**	**363**	**370**	**388**
Klinički ishodi				
Godišnja stopa relapsa	0,37	0,54	0,32	0,50
Razlika u riziku ($CI_{95\%}$)	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Bez relapsa 108. tjedan	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Omjer hazarda ($CI_{95\%}$)	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
Tromjesečna trajna progresija onesposobljenosti 108. tjedan	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Omjer hazarda ($CI_{95\%}$)	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
Šestomjesečna trajna progresija onesposobljenosti 108. tjedan	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Omjer hazarda ($CI_{95\%}$)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MRI ishodi			nije mjereno	
Promjena BOD 108. tjedan(1)	0,72	2,21		
Promjena u odnosu na placebo	67%***			
Srednja vrijednost broja lezija imbibiranih gadolinijem u 108. tjednu	0,38	1,18		
Promjena u odnosu na placebo ($CI_{95\%}$)	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Broj jedinstvenih aktivnih lezija po skeniranju	0,75	2,46		
Promjena u odnosu na placebo ($CI_{95\%}$)	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 u usporedbi s placebom
(1) BOD (engl. *burden of disease*): opterećenje bolešću: ukupan volumen lezija (hipointenzivne lezije na T2 i T1) u ml

Djelotvornost u bolesnika s bolešću visokoga stupnja aktivnosti:
U ispitivanju TEMSO je u podskupini bolesnika s bolešću visokoga stupnja aktivnosti (n=127) primijećen konzistentan učinak liječenja na relapse i vrijeme do tromjesečne trajne progresije onesposobljenosti. Zbog dizajna ispitivanja visoka aktivnost bolesti definira se kao 2 ili više relapsa tijekom jedne godine, s jednom ili više lezija imbibiranih gadolinijem pri MRI oslikavanju mozga. U ispitivanju TOWER nije provedena slična analiza podskupine jer nisu prikupljeni MRI podaci.
Nema podataka u bolesnika koji nisu odgovorili na cjeloviti i odgovarajući ciklus liječenja beta-interferonom (liječenje obično traje najmanje godinu dana) i koji su imali najmanje 1 relaps u prethodnoj godini tijekom liječenja te najmanje 9 hiperintenzivnih lezija na T2 pri MRI oslikavanju lubanje ili najmanje 1 leziju imbibiranu gadolinijem, niti u bolesnika koji su u prethodnoj godini imali neizmijenjenu ili povećanu stopu relapsa u odnosu na prethodne 2 godine.

Ispitivanje TOPIC bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje koje je procijenilo doze teriflunomida od 7 mg i 14 mg jednom dnevno tijekom najviše 108 tjedana u bolesnika s prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem (srednja vrijednost dobi 32,1 godina). Primarni ishod bilo je vrijeme do druge kliničke epizode (relaps). Ukupno 618 bolesnika randomizirano je kako bi primalo 7 mg (n=205) ili 14 mg (n=216) teriflunomida ili placebo (n=197). Rizik od drugog kliničkog napadaja tijekom 2 godine bio je 35,9% u placebo skupini i 24,0% u skupini liječenoj teriflunomidom u dozi od 14 mg (omjer hazarda: 0,57, 95% interval pouzdanosti: 0,38 do 0,87, p=0,0087). Rezultati iz TOPIC ispitivanja potvrdili su djelotvornost teriflunomida kod relapsno-remitirajuće multiple skleroze

(RRMS) (uključujući ranu RRMS s prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem i MRI lezijama diseminiranim u vremenu i prostoru).

Djelotvornost teriflunomida uspoređena je s djelotvornošću supkutanoga interferona beta-1a (pri preporučenoj dozi od 44 μg triput na tjedan) u 324 randomizirana bolesnika u ispitivanju (TENERE) s minimalnim trajanjem liječenja od 48 tjedana (najviše 114 tjedana). Primarna mjera ishoda bio je rizik od neuspjeha (potvrđeni relaps ili trajni prekid liječenja, što god je nastupilo prvo). U skupini liječenoj teriflunomidom u dozi od 14 mg došlo je do trajnog prekida liječenja u 22 od 111 bolesnika (19,8%), a uzrok tome bile su nuspojave (10,8%), nedostatna djelotvornost (3,6%), drugi razlozi (4,5%) i gubitak iz praćenja (0,9%). U skupini liječenoj supkutanim interferonom beta-1a došlo je do trajnog prekida liječenja u 30 od 104 bolesnika (28,8%), a uzrok tome bile su nuspojave (21,2%), nedostatna djelotvornost (1,9%), drugi razlozi (4,8%) i slabo pridržavanje protokola (1%). Teriflunomid u dozi od 14 mg na dan nije bio statistički superioran interferonu beta-1a u primarnoj mjeri ishoda: procijenjeni postotak bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje u 96. tjednu, određen Kaplan-Meierovom metodom, iznosio je 41,1% naspram 44,4% (teriflunomid u dozi od 14 mg naspram interferona beta-1a, p=0,595).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti (u dobi od 10 do 17 godina)
Ispitivanje EFC11759/TERIKIDS bilo je internacionalno dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, koje je procijenilo doze teriflunomida koje su se primjenjivale jedanput na dan (bile su prilagođene kako bi se postigla izloženost ekvivalentna dozi od 14 mg u odraslih) tijekom najviše do 96 tjedana nakon čega je uslijedio otvoreni nastavak ispitivanja. Svi su bolesnici doživjeli najmanje 1 relaps tijekom 1 godine ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Neurološke procjene provedene su kod probira te svaka 24 tjedna do završetka ispitivanja, te kod neplaniranih posjeta liječniku zbog sumnji na relaps. Bolesnici s kliničkim relapsom ili visokom MRI aktivnosti od najmanje 5 novih ili povećavajućih T2 lezija na 2 uzastopne snimke prebačeni su prije isteka 96 tjedana na otvoreni nastavak ispitivanja kako bi se osiguralo aktivno liječenje. Primarni ishod bio je vrijeme do prvog kliničkog relapsa nakon randomizacije. Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti, što god je nastupilo prvo, unaprijed je definirano kao analiza osjetljivosti jer uključuje i kliničke i MRI uvjete za prijelaz na otvoreno razdoblje.

Ukupno je randomizirano 166 bolesnika u omjeru 2:1 kako bi primali teriflunomid (n=109) ili placebo (n=57). Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali EDSS rezultat ≤ 5,5; srednju vrijednost dobi od 14,6 godina; srednju vrijednost težine od 58,1 kg; srednja vrijednost trajanja bolesti od trenutka dijagnoze bila je 1,4 godine; a srednja vrijednost broja T1 lezija imbibiranih gadolinijem po MRI snimci je iznosila 3,9 lezije na početku liječenja. Svi su bolesnici imali relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu s medijanom EDSS rezultata od 1,5 na početku liječenja. Srednja vrijednost vremena trajanja liječenja iznosila je 362 dana u bolesnika koji su primali placebo te 488 dana u bolesnika koji su primali teriflunomid. Prijelaz iz razdoblja dvostruko slijepog ispitivanja u otvoreno ispitivanje liječenja, zbog visoke MRI aktivnosti, bio je češći nego što se očekivalo, a češći i raniji u skupini koja je primala placebo nego u skupini koja je primala teriflunomid (26% u bolesnika koji su primali placebo i 13% u bolesnika koji su primali teriflunomid).

Teriflunomid je smanjio rizik od kliničkog relapsa za 34% u odnosu na placebo, bez dostizanja statističke značajnosti (p=0,29) (Tablica 2). U unaprijed definiranoj analizi osjetljivosti, teriflunomid je postigao statistički značajno smanjenje kombiniranog rizika od kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti za 43% u odnosu na placebo (p=0,04) (Tablica 2).

Teriflunomid je značajno smanjio broj novih i povećavajućih T2 lezija po snimci za 55% (p=0,0006) (*post-hoc* analiza prilagođena početnom broju T2 lezija: 34%, p=0,0446), te broj T1 lezija imbibiranih gadolinijem po snimci za 75% (p<0,001) (Tablica 2).

Tablica 2 - klinički i MRI rezultati ispitivanja EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 ITT populacija	Teriflunomid (N=109)	Placebo (N=57)
Klinički ishodi		
Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa, Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa u 96. tjednu *Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa u 48. tjednu*	 0,39 (0,29; 0,48) *0,30 (0,21; 0,39)*	 0,53 (0,36; 0,68) *0,39 (0,30; 0,52)*
Omjer hazarda (95% CI)	0,66 (0.39; 1,11)^	
Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti, Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa ili visoke MRI aktivnosti u 96. tjednu *Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa ili visoke MRI aktivnosti u 48. tjednu*	 0,51 (0,41; 0,60) *0,38 (0,29; 0,47)*	 0,72 (0,58; 0,82) *0,56 (0,42; 0,68)*
Omjer hazarda (95% CI)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Ključni MRI ishodi		
Prilagođeni broj novih ili povećavajućih T2 lezija, Procjena (95% CI) *Procjena (95% CI), post-hoc analiza prilagođena za početni broj T2 lezija*	 4,74 (2,12; 10,57) *3,57 (1,97; 6,46)*	 10,52 (4,71; 23,50) *5,37 (2,84; 10,16)*
Relativan rizik (95% CI) Relativan rizik (95% CI), *post-hoc analiza prilagođena za početni broj T2 lezija*	0,45 (0,29; 0,71)** *0,67 (0,45; 0,99)**	
Prilagođeni broj T1 lezija imbibiranih gadolinijem, Procjena (95% CI)	 1,90 (0,66; 5,49)	 7,51 (2,48; 22,70)
Relativni rizik (95% CI)	0,25 (0,13; 0,51)***	
^p≥0,05 u usporedbi s placebom, * p<0,05; ** p<0,001; *** p<0,0001 Vjerojatnost se temeljila na Kaplan-Meierovoj procjeni, a 96. tjedan bio je kraj liječenja u ispitivanju.		

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži teriflunomid u djece od rođenja do manje od 10 godina starosti u liječenju multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan za postizanje maksimalnih koncentracija u plazmi je između 1 i 4 sata nakon primjene doze i ponovljene peroralne primjene teriflunomida, pri čemu se postiže visoka bioraspoloživost (približno 100%).

Hrana nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku teriflunomida.

Iz predviđenih srednjih vrijednosti farmakokinetičkih parametara, izračunatih na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u zdravih dobrovoljaca i oboljelih od multiple skleroze, primjetan je spori pomak prema postizanju koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže (tj. potrebno je približno 100 dana (3,5 mjeseci) za postizanje 95% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže), a procijenjena stopa nakupljanja AUC-a povećana je približno 34 puta.

Distribucija

Teriflunomid se u viskom stupnju veže za proteine u plazmi (>99%), najvjerojatnije albumin, te se uglavnom raspodjeljuje u plazmi. Volumen distribucije nakon jednokratne intravenske (i.v.) primjene iznosi 11 l. Međutim, ta je procjena vjerojatno manja od prave vrijednosti jer je u štakora primijećena opsežna raspodjela u organe.

Biotransformacija

Teriflunomid se umjereno metabolizira te je jedina komponenta otkrivena u plazmi. Primarni biotransformacijski put teriflunomida je hidroliza, a oksidacija je sporedni put. Sekundarni putovi uključuju oksidaciju, N-acetilaciju i konjugaciju sulfata.

Eliminacija

Teriflunomid se u probavni sustav izlučuje uglavnom kroz žuč kao nepromijenjena djelatna tvar i najvjerojatnije izravnom sekrecijom. Teriflunomid je supstrat efluksnog transportnog proteina BCRP, koji bi mogao sudjelovati u izravnoj sekreciji. Tijekom 21 dana 60,1% primijenjene doze izluči se putem fecesa (37,5%) i mokraće (22,6%). Nakon postupka ubrzane eliminacije kolestiraminom pronađeno je dodatnih 23,1% (uglavnom u fecesu). Na temelju pojedinačnih previđanja farmakokinetičkih parametara dobivenih modelom populacijske farmakokinetičke analize primjene teriflunomida u zdravih dobrovoljaca i oboljelih od multiple skleroze, medijan $t_{1/2z}$ iznosio je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Nakon jednokratne intravenske primjene ukupan klirens teriflunomida iz tijela iznosio je 30,5 ml/h.

Postupak ubrzane eliminacije: kolestiramin i aktivni ugljen
Eliminacija teriflunomida iz krvotoka može se ubrzati primjenom kolestiramina ili aktivnog ugljena, koji najvjerojatnije prekidaju postupak ponovne apsorpcije u crijevima. Koncentracije teriflunomida mjerene tijekom 11-dnevnog postupka ubrzanja eliminacije teriflunomida primjenom 8 g kolestiramina triput na dan, 4 g kolestiramina triput na dan ili 50 g aktivnog ugljena dvaput na dan nakon prekida liječenja teriflunomidom pokazale su da navedeni protokoli djelotvorno ubrzavaju eliminaciju teriflunomida i tako smanjuju koncentracije teriflunomida u plazmi za više od 98%, pri čemu kolestiramin djeluje brže od ugljena. Nakon prekida liječenja teriflunomidom i primjene kolestiramina u dozi od 8 g triput na dan koncentracija teriflunomida u plazmi smanjena je za 52% na kraju 1. dana, 91% na kraju 3. dana, 99,2% na kraju 7. dana i 99,9% na kraju 11. dana. Izbor jednoga od triju postupaka eliminacije ovisi o podnošljivosti bolesnika. Ako se kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan ne podnosi dobro, može se primijeniti kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan. Alternativno se može primijeniti aktivni ugljen (lijekovi se ne moraju primjenjivati tijekom 11 uzastopnih dana, osim ako je koncentraciju teriflunomida u plazmi potrebno brzo smanjiti).

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost povećava se proporcionalno dozi nakon peroralne primjene teriflunomida u dozi od 7 do 14 mg.

Značajke u određenim skupinama bolesnika

Spol i starije osobe
Na temelju populacijske farmakokinetičke analize utvrđeno je nekoliko izvora intrinzične varijabilnosti u zdravih ispitanika i u oboljelih od multiple skleroze: dob, tjelesna težina, spol, rasa te razine albumina i bilirubina. Međutim, njihov je utjecaj ograničen (≤31%).

Oštećenje jetrene funkcije
Blago i umjereno oštećenje jetrene funkcije nije imalo učinka na farmakokinetiku teriflunomida pa se ne očekuje prilagođavanje doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Međutim, teriflunomid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Oštećenje bubrežne funkcije
Teško oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na farmakokinetiku teriflunomida. Stoga se ne očekuje prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Pedijatrijska populacija
U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine >40 kg liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg jedanput na dan, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je u rasponu primijećenom u odraslih bolesnika liječenih istim režimom doziranja.
U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≤40 kg liječenih teriflunomidom u dozi od 7 mg jedanput na dan (na temelju ograničenih kliničkih podataka i simulacija) došlo je do izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu primijećenom u odraslih bolesnika liječnih teriflunomidom u dozi od 14 mg jedanput na dan.
Primijećene najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bile su jako varijabilne među pojedincima, kao što je primijećeno u odraslih bolesnika s multiplom sklerozom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Ponovljena peroralna primjena teriflunomida u miševa, štakora odnosno pasa tijekom najviše 3, 6 odnosno 12 mjeseci pokazala je da su glavni ciljevi toksičnosti koštana srž, limfoidni organi, usna šupljina/probavni sustav, reproduktivni organi i gušterača. Pronađeni su i dokazi oksidacijskog učinka na eritrocite. Anemija, smanjen broj trombocita i učinci na imunološki sustav, uključujući leukopeniju, limfopeniju i sekundarne infekcije, povezane su s učincima na koštanu srž i/ili limfoidne organe. Većina učinaka odražava osnovni način djelovanja spoja (inhibicija stanica koje se dijele). Životinje su osjetljivije na farmakološke učinke, a samim time i na toksičnost teriflunomida nego ljudi. Iz tog je razloga toksičnost u životinja utvrđena pri izloženostima koje su jednake ili manje od razina izloženosti pri liječenju u ljudi.

Genotoksični i kancerogeni potencijal

Teriflunomid nije bio mutagen *in vitro* ni klastogen *in vivo*. Klastogenost primijećena *in vitro* smatra se neizravnim učinkom povezanim s neravnotežom skupa nukleotida, koja je posljedica farmakologije inhibicije DHO-DH. Sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je mutagenosti i klastogenost *in vitro*, ali ne i *in vivo*.

U štakora i miševa nisu uočeni dokazi kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

Unatoč štetnim učincima teriflunomida na reproduktivne organe u mužjaka, uključujući i smanjeni broj spermatozoida, teriflunomid nije utjecao na plodnost u štakora. Nije došlo do vanjskih malformacija u potomstvu mužjaka štakora koji su primali teriflunomid prije parenja s neliječenim ženkama štakora. Teriflunomid je bio embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića pri dozama koje su bile unutar raspona doza koje se primjenjuju za liječenje u ljudi. Štetni učinci na potomstvo također su primijećeni kada je teriflunomid primjenjivan u skotnih ženki štakora tijekom gestacije i laktacije. Rizik od embriofetalne toksičnosti uzrokovane muškim spolnim stanicama uslijed liječenja teriflunomidom smatra se niskim. Očekivana procijenjena izloženost u plazmi žene putem sperme liječenog bolesnika je 100 puta niža od izloženosti u plazmi nakon peroralne primjene 14 mg teriflunomida.

Toksičnost u mladunčadi

Mladunčad štakora koja je primala teriflunomid kroz usta tijekom 7 tjedana od odbića do spolne zrelosti nije imala nikakve nuspojave na rast, tjelesni ili neurološki razvoj, učenje i pamćenje, lokomotornu aktivnost, spolni razvoj ili plodnost. Nuspojave su obuhvaćale anemiju, smanjenje limfoidnih odgovora, smanjenje odgovora protutijela ovisnih o T-stanicama koji ovise o dozi i značajno smanjene koncentracije IgM i IgG protutijela, što se uglavnom podudaralo s opažanjima u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u odraslih štakora. Međutim, povećanje razina B-stanica koje je primijećeno u mladunčadi štakora nije bilo primijećeno u odraslih štakora. Značaj ove razlike je nepoznat, ali dokazana je potpuna reverzibilnost kao i za većinu drugih nalaza. Mladunčad štakora bila je izložena nižim razinama od onih u djece i adolescenata pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) zbog visoke osjetljivosti životinja na teriflunomid.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Filmom obložene tablete od 7 mg
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
makrogol (E1521)
boja *indigo carmine aluminum lake* (E132)
željezov oksid, žuti (E172)

Filmom obložene tablete od 14 mg
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
makrogol (E1521)
boja *indigo carmine aluminum lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete od 7 mg

Aluminij-aluminij blisteri pakirani u kutije koje sadrže 14, 28, 84 i 98 filmom obloženih tableta.

Aluminij-aluminij perforirani blisteri s jediničnim dozama pakirani u kutije koje sadrže 14x1, 28x1, 84x1 i 98x1 filmom obloženu tabletu.

Filmom obložene tablete od 14 mg

Aluminij-aluminij blisteri pakirani u kutije koje sadrže 28 i 84 filmom obloženih tableta.

Aluminij-aluminij perforirani blisteri s jediničnim dozama pakirani u kutije koje sadrže 28x1 i 84x1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Filmom obložene tablete od 7 mg

EU/1/22/1693/005 14 tableta
EU/1/22/1693/006 14 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/22/1693/007 28 tableta
EU/1/22/1693/008 28 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/22/1693/009 84 tablete
EU/1/22/1693/010 84 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/22/1693/011 98 tableta
EU/1/22/1693/012 98 x 1 tableta (jedinična doza)

Filmom obložene tablete od 14 mg

EU/1/22/1693/001 28 tableta
EU/1/22/1693/002 28 x 1 tableta (jedinična doza)
EU/1/22/1693/003 84 tablete
EU/1/22/1693/004 84 x 1 tableta (jedinična doza)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), oba dokumenta mogu biti podnesena istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka na tržište u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja će s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti edukacijski program.

Nakon razgovora i dogovora s nadležnim nacionalnim tijelima u svakoj državi članici na čijem se tržištu Teriflunomide Accord nalazi, nositelj odobrenja mora se pobrinuti da prilikom stavljanja lijeka u promet i po njegovu stavljanju u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će primjenjivati Teriflunomide Accord dobiju sljedeće materijale:

- Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC)
- Edukacijske materijale za zdravstvene radnike
- Edukacijsku karticu za bolesnike

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

1. Zdravstveni radnici moraju sa svojim bolesnicima razgovarati kod prvog propisivanja lijeka i redovito tijekom liječenja o specifičnim sigurnosnim problemima kod primjene lijeka Teriflunomide Accord navedenima u nastavku te o sljedećim pretragama i mjerama opreza neophodnima za sigurnu primjenu lijeka:

   - rizik od učinaka na jetru
     - prije početka liječenja te periodički tijekom liječenja treba provoditi testove jetrene funkcije
     - liječnik mora educirati bolesnike o znakovima i simptomima jetrene bolesti te o potrebi da sve znakove i simptome koje primijetite prijave zdravstvenom radniku
   - potencijalan rizik od teratogenih učinaka
     - liječnik mora podsjetiti žene reproduktivne dobi uključujući adolescentice/njihove roditelje-njegovatelje da je lijek Teriflunomide Accord kontraindiciran u trudnica te u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju tijekom i nakon liječenja.
     - liječnik mora redovito provjeriti mogućnost trudnoće u bolesnica, uključujući bolesnice mlađe od 18 godina.
     - liječnik mora objasniti djevojčicama i/ili njihovim roditeljima/njegovateljima potrebu da se obrate liječniku koji propisuje lijek čim djevojčica dobije menstruaciju tijekom liječenja lijekom Teriflunomide Accord. Potrebno je osigurati savjetovanje o kontracepciji i mogućim rizicima za plod za sve nove bolesnice reproduktivne dobi.
     - liječnik mora provjeriti status trudnoće prije početka liječenja
     - liječnik mora educirati bolesnice reproduktivne dobi o potrebi primjene djelotvorne kontracepcije tijekom liječenja teriflunomidom te nakon toga
     - liječnik mora podsjetiti bolesnice da odmah obavijeste svoga liječnika ako prestanu koristiti kontracepciju ili namjeravaju promijeniti metodu kontracepcije
     - ako bolesnica zatrudni unatoč primjeni kontracepcije, mora prekinuti liječenje lijekom Teriflunomide Accord i odmah se obratiti svome liječniku. Liječnik u tom slučaju mora:
       - razmotriti primjenu postupka ubrzane eliminacije i o tome razgovarati s bolesnicom
       - prijaviti sve slučajeve trudnoće tvrtki Accord Healthcare pozivom ili kontaktiranjem [relevantni podaci za kontakt popunjavaju se na nacionalnoj razini] bez obzira na uočene ishode.

   - rizik od hipertenzije
     - liječnik mora provjeriti ima li bolesnik u anamnezi hipertenziju te se mora pobrinuti da se krvni tlak liječi na odgovarajući način tijekom liječenja
     - liječnik mora bolesnika upozoriti na potrebu za kontrolama krvnoga tlaka prije liječenja i periodički za vrijeme njegova trajanja

   - rizik od hematoloških učinaka
     - liječnik mora razgovarati s bolesnikom o riziku od smanjenog broja krvnih stanica (uglavnom bijelih krvnih stanica) i o potrebi za izradom kompletne krvne slike prije liječenja i periodički za vrijeme njegova trajanja, na temelju znakova i simptoma

- rizik od infekcija/ozbiljnih infekcija
    - liječnik mora s bolesnikom razgovarati o potrebi da se obrati liječniku u slučaju pojave znakova/simptoma infekcije ili ako uzima druge lijekove koji utječu na imunološki sustav. Ako se pojavi ozbiljna infekcija, liječnik mora razmotriti postupak ubrzane eliminacije.

2. Podsjetnik da bolesnicima/zakonskim zastupnicima uruči Edukacijsku karticu za bolesnike, u koju mora unijeti svoje kontaktne podatke, te da im po potrebi uruči zamjensku Edukacijsku karticu za bolesnike;
3. Podsjetnik da s bolesnikom/zakonskim zastupnikom redovito razgovara o sadržaju Edukacijske kartice za bolesnike kod svake posjete, a najmanje jednom godišnje tijekom liječenja;
4. Liječnik mora bolesnike potaknuti da se obrate liječniku koji ih liječi zbog MS-a i/ili liječniku opće prakse u slučaju pojave znakova i simptoma koji se navode u Edukacijskoj kartici za bolesnike;
5. Kod ponovnog propisivanja lijeka, potrebno je provjeriti štetne događaje, raspraviti trenutne rizike i njihovu prevenciju te napraviti pretrage kako bi se osiguralo da je uspostavljeno odgovarajuće praćenje.

Edukacijska kartica za bolesnike usklađena je s informacijama o označivanju i sadrži sljedeće ključne elemente:

1. Podsjetnik i za bolesnike i za zdravstvene radnike koji sudjeluju u njihovu liječenju o tome da se bolesnik liječi teriflunomidom, lijekom koji:
    - se ne smije primjenjivati u trudnica
    - zahtijeva istodobnu primjenu djelotvorne kontracepcije u žena reproduktivne dobi
    - zahtijeva provjeru statusa trudnoće prije liječenja
    - utječe na funkciju jetre
    - utječe na broj krvnih stanica i imunološki sustav
2. Informacije za edukaciju bolesnika o važnim nuspojavama:
    - bolesnik mora obratiti pažnju na određene znakove i simptome koji mogu ukazivati na bolest jetre ili infekciju, a ako ih primijeti, mora se odmah obratiti svome liječniku/zdravstvenom radniku
    - podsjetnik za bolesnice da obavijeste liječnika ako doje
    - podsjetnik za žene reproduktivne dobi uključujući djevojčice i njihove roditelje/njegovatelje
        - bolesnica mora primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom i nakon liječenja teriflunomidom
        - liječnik će osigurati savjetovanje o mogućim rizicima za plod i potrebi za učinkovitom kontracepcijom
        - ako posumnja na trudnoću, bolesnica mora odmah prekinuti liječenje teriflunomidom i mora se odmah obratiti liječniku
    - podsjetnik za roditelje/njegovatelje ili djevojčice
        - kad djevojčica dobije prvu menstruaciju, mora se obratiti liječniku radi savjetovanja o mogućem riziku za plod i potrebi za kontracepcijom
    - ako bolesnica zatrudni:
        - podsjetnik i za bolesnicu i za zdravstvenog radnika o postupku ubrzane eliminacije lijeka
    - podsjetnik za bolesnike da moraju pokazati Edukacijsku karticu za bolesnike liječnicima/zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u njihovu liječenju (osobito u slučaju hitnih medicinskih stanja i/ili uključivanja novih liječnika/zdravstvenih radnika u liječenje)
    - bolesnici moraju zabilježiti datum prvoga propisivanja lijeka i kontakt podatke osobe koja im je lijek propisala

3. Edukacijska kartica mora potaknuti bolesnike da pažljivo pročitaju Uputu o lijeku

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obložene tablete
teriflunomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7 mg teriflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta
14x1 filmom obložena tableta
28x1 filmom obložena tableta
84x1 filmom obložena tableta
98x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1693/005
EU/1/22/1693/006
EU/1/22/1693/007
EU/1/22/1693/008
EU/1/22/1693/009
EU/1/22/1693/010
EU/1/22/1693/011
EU/1/22/1693/012

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Teriflunomide Accord 7 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA I BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Teriflunomide Accord 7 mg tablete
teriflunomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obložene tablete
teriflunomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
28x1 filmom obložena tableta
84x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Teriflunomide Accord 14 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA I BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Teriflunomide Accord 14 mg tablete
teriflunomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Za primjenu kroz usta.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obložene tablete
Teriflunomide Accord 14 mg filmom obložene tablete
teriflunomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Teriflunomide Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Teriflunomide Accord
3. Kako uzimati Teriflunomide Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Teriflunomide Accord
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Teriflunomide Accord i za što se koristi

Što je Teriflunomide Accord
Teriflunomide Accord sadrži djelatnu tvar teriflunomid koja je imunomodulator i prilagođava imunološki sustav kako bi ograničio napad na živčani sustav.

Za što se Teriflunomide Accord koristi
Teriflunomide Accord se koristi u odraslih osoba i u djece i adolescenata (u dobi od 10 godina i starijih) za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS).

Što je multipla skleroza
Multipla skleroza je dugotrajna bolest koja utječe na središnji živčani sustav (SŽS). SŽS tvore mozak i kralježnična moždina. U multiploj sklerozi upala uništava zaštitnu ovojnicu (zvanu mijelin) oko živaca u SŽS-u. Taj gubitak mijelina naziva se demijelinizacijom i onemogućuje pravilan rad živaca.

Osobe s relapsnim oblikom multiple skleroze imat će ponovljene napadaje (relapse) tjelesnih simptoma uzrokovane nepravilnim radom živaca. Ti se simptomi razlikuju od bolesnika do bolesnika, ali obično obuhvaćaju sljedeće:
- poteškoće s hodanjem
- poteškoće s vidom
- poteškoće s ravnotežom.

Simptomi mogu u potpunosti nestati nakon završetka relapsa, no s vremenom se neke tegobe mogu zadržati i između relapsa. To može uzrokovati tjelesnu onesposobljenost koja može ometati izvršavanje svakodnevnih aktivnosti.

Kako djeluje Teriflunomide Accord
Teriflunomide Accord pomaže zaštititi središnji živčani sustav od napada imunološkog sustava tako što ograničava povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (limfocita). To ograničava upalu koja dovodi do oštećenja živaca u MS-u.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Teriflunomide Accord

Nemojte uzimati Teriflunomide Accord:
- ako ste alergični na teriflunomid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako ste ikad razvili težak oblik osipa na koži ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili rane u ustima nakon uzimanja teriflunomida ili leflunomida,
- ako imate teške probleme s jetrom,
- ako ste **trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite,
- ako patite od ozbiljne bolesti koja utječe na Vaš imunološki sustav (npr. sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS-a)),
- ako imate ozbiljnih tegoba s koštanom srži ili ako imate nizak broj crvenih ili bijelih krvnih stanica u krvi ili smanjen broj krvnih pločica,
- ako bolujete od ozbiljne infekcije,
- ako imate teških problema s bubrezima koji zahtijevaju dijalizu,
- ako imate vrlo nisku razinu proteina u krvi (hipoproteinemija).

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Teriflunomide Accord:
- ako imate tegobe s jetrom i/ili pijete alkohol u većim količinama. Vaš liječnik će provesti krvne pretrage prije liječenja i za vrijeme njegova trajanja kako bi provjerio koliko dobro Vam radi jetra. Ako rezultati pretraga upućuju na tegobe s jetrom, liječnik će možda prekinuti liječenje lijekom Teriflunomide Accord. Pročitajte dio 4.
- ako imate visok krvni tlak (hipertenziju), neovisno o tome kontrolirate li ga lijekovima ili ne. Teriflunomide Accord može uzrokovati povišenje krvnoga tlaka. Liječnik će Vam provjeriti krvni tlak prije početka liječenja i redovito ga kontrolirati nakon toga. Pročitajte dio 4.
- ako imate infekciju. Prije nego uzmete Teriflunomide Accord, liječnik će provjeriti imate li u krvi dovoljno bijelih krvnih stanica i krvnih pločica. Budući da Teriflunomide Accord smanjuje broj bijelih krvnih stanica u krvi, može utjecati na sposobnost organizma da se bori protiv infekcije. Ako mislite da imate bilo kakvu infekciju, liječnik će možda napraviti krvne pretrage kako bi provjerio broj bijelih krvnih stanica. Kod liječenja teriflunomidom mogu se pojaviti infekcije virusom herpesa, uključujući oralni herpes ili herpes zoster. U nekim slučajevima došlo je do ozbiljnih komplikacija. Ako sumnjate da imate bilo kakve simptome infekcije virusom herpesa, odmah obavijestite svog liječnika. Pročitajte dio 4.
- ako imate teške kožne reakcije.
- ako imate dišne simptome.
- ako osjećate slabost, utrnulost i bol u rukama i stopalima.
- ako ćete primiti cjepivo.
- ako uzimate leflunomid s lijekom Teriflunomide Accord.
- ako prelazite na Teriflunomide Accord ili s lijeka Teriflunomide Accord na neki drugi lijek.
- ako morate napraviti određenu krvnu pretragu (utvrđivanje razina kalcija). Mogu se utvrditi lažno niske razine kalcija.

Obratite se liječniku ili ljekarniku:
- ako Vam se tijekom liječenja lijekom Teriflunomide Accord pojave čirevi na koži ili otežano zacjeljivanje rana.
- ako ćete imati ili ste nedavno imali veći kirurški zahvat ili ako još uvijek imate nezacijeljenu ranu nakon kirurškog zahvata jer Teriflunomide Accord može otežati zacjeljivanje rana.

Respiratorne reakcije
Obavijestite svog liječnika ako imate neobjašnjiv kašalj i dispneju (nedostatak zraka). Vaš liječnik može napraviti dodatne pretrage.

Djeca i adolescenti
Teriflunomide Accord nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 10 godina jer nisu provedena ispitivanja u bolesnika s multiplom sklerozom u toj dobnoj skupini.

Gore navedena upozorenja i mjere opreza također se odnose i na djecu. Sljedeće su informacije važne za djecu i njihove njegovatelje:
- upala gušterače primijećena je u bolesnika koji su primali teriflunomid. Ako postoji sumnja na upalu gušterače, liječnik Vašeg djeteta može napraviti krvne pretrage.

Drugi lijekovi i Teriflunomide Accord
Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koji ste nabavili bez recepta.
Osobito recite liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
- leflunomid, metotreksat i druge lijekove koji utječu na imunološki sustav (često se nazivaju imunosupresivima ili imunomodulatorima)
- rifampicin (lijek koji se koristi za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin za epilepsiju
- gospinu travu (biljni lijek za depresiju)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid ili roziglitazon za šećernu bolest
- danorubicin, doksorubicin, paklitaksel ili topotekan za rak
- duloksetin za depresiju, nemogućnost zadržavanja mokraće ili bubrežnu bolest u osoba oboljelih od šećerne bolesti
- alosetron za liječenje teškog proljeva
- teofilin za astmu
- tizanidin, lijek za opuštanje mišića
- varfarin, antikoagulans koji se primjenjuje za razrjeđivanje krvi (tj. čini je više tekućom) kako bi se spriječilo zgrušavanje krvi
- oralne kontraceptive (koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel)
- cefaklor, benzilpenicilin (penicillin G), ciprofloksacin za infekcije
- indometacin, ketoprofen za bol ili upalu
- furosemid za srčane bolesti
- cimetidin za smanjenje želučane kiseline
- zidovudin za HIV infekciju
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za hiperkolesterolemiju (visok kolesterol)
- sulfasalazin za upalnu bolest debelog crijeva ili reumatoidni artritis
- kolestiramin za visok kolesterol ili ublažavanje svrbeža kod bolesti jetre
- aktivni ugljen za smanjenje apsorpcije lijekova ili drugih tvari.

Trudnoća i dojenje
Nemojte uzeti Teriflunomide Accord ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti **trudni**. Ako ste trudni ili zatrudnite dok uzimate Teriflunomide Accord, povećan je rizik rađanja djeteta s prirođenim manama. Žene reproduktivne dobi ne smiju primjenjivati ovaj lijek ako ne koriste djelotvorne kontracepcijske mjere.
Ako Vaša kći dobije menstruaciju dok uzima lijek Teriflunomide Accord, morate obavijestiti liječnika radi specijalističkog savjetovanja o kontracepciji i mogućim rizicima u slučaju trudnoće.

Recite svome liječniku ako planirate zatrudnjeti nakon prekida liječenja lijekom Teriflunomide Accord jer prije nego što pokušate ostati trudni morate biti sigurni da je najveći dio ovog lijeka uklonjen iz tijela. Uklanjanje djelatne tvari iz tijela prirodnim putem može potrajati i do 2 godine. To se vrijeme može skratiti na nekoliko tjedana uzimanjem određenih lijekova koji ubrzavaju uklanjanje teriflunomida iz tijela.
U oba slučaja treba krvnim pretragama potvrditi da je djelatna tvar u dovoljnoj mjeri uklonjena iz tijela, a nadležni liječnik mora potvrditi da su razine lijeka teriflunomida u krvi dovoljno niske da biste zatrudnjeli.

Za daljnje informacije o laboratorijskim pretragama obratite se svome liječniku.

Ako sumnjate da ste trudni dok uzimate Teriflunomide Accord ili unutar dvije godine nakon prekida liječenja, morate prekinuti liječenje lijekom Teriflunomide Accord i **odmah se** javiti liječniku radi testa na trudnoću. Ako test potvrdi trudnoću, liječnik će Vam možda predložiti liječenje određenim

lijekovima za brzo uklanjanje dostatne količine lijeka Teriflunomide Accord iz Vašeg tijela jer se time može smanjiti rizik za dijete.

Kontracepcija
Tijekom liječenja lijekom Teriflunomide Accord i po njegovu završetku morate koristiti djelotvornu metodu kontracepcije. Teriflunomid se zadržava u krvi još dugo nakon što ga prestanete uzimati. Nastavite koristiti djelotvornu kontracepciju i nakon prestanka liječenja.
- Koristite je sve dok razine teriflunomida u Vašoj krvi ne budu dovoljno niske - to će provjeriti Vaš liječnik.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljoj metodi kontracepcije za Vas te o mogućoj potrebi za promjenom metode kontracepcije.

Nemojte uzimati Teriflunomide Accord dok dojite jer se teriflunomid izlučuje u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima
Teriflunomide Accord može uzrokovati omaglicu, koja može smanjiti Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja. Ako primijetite omaglicu, nemojte upravljati vozilima niti rukovati strojevima.

Teriflunomide Accord sadrži laktozu
Teriflunomide Accord sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Teriflunomide Accord sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Teriflunomide Accord

Liječenje lijekom Teriflunomide Accord nadzirat će liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Odrasli
Preporučena doza je jedna tableta od 14 mg na dan.

Djeca i adolescenti (u dobi od 10 godina i stariji)
Doza ovisi o tjelesnoj težini:
- Djeca tjelesne težine veće od 40 kg: jedna tableta od 14 mg na dan.
- Djeca tjelesne težine jednake ili manje od 40 kg: jedna tableta od 7 mg na dan.

Djecu i adolescente koji dosegnu stabilnu tjelesnu težinu iznad 40 kg liječnik će uputiti da prijeđu na primjenu jedne tablete od 14 mg na dan.

Put/način primjene lijeka
Teriflunomide Accord se uzima kroz usta. Teriflunomide Accord se uzima svaki dan kao jednokratna doza u bilo koje doba dana.
Tablete se moraju progutati cijele, s malo vode.
Teriflunomide Accord se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Teriflunomide Accord nego što ste trebali
Ako ste uzeli previše lijeka Teriflunomide Accord, odmah se obratite svome liječniku. Možda će Vam se pojaviti nuspojave slične onima opisanima u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti Teriflunomide Accord
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Teriflunomide Accord
Nemojte prestati uzimati Teriflunomide Accord niti mijenjati dozu lijeka bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.
Kod primjene ovoga lijeka primijećene su sljedeće nuspojave.

Ozbiljne nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ili mogu postati ozbiljne, a ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- upalu gušterače koja može uključivati simptome boli u području trbuha, mučninu ili povraćanje (učestalost je česta u pedijatrijskih bolesnika i manje česta u odraslih bolesnika)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- alergijsku reakciju koja može uključivati simptome osipa, koprivnjače, oticanja usana, jezika ili lica ili naglo otežanog disanja.
- teške kožne reakcije koje mogu uključivati simptome osipa na koži, mjehurića, vrućice ili vrijedovi u ustima
- teške infekcije ili sepsu (vrsta infekcije potencijalno opasna po život) koje mogu uključivati simptome visoke vrućice, drhtavice, zimice, smanjenog protoka mokraće ili smetenosti
- upalu pluća koja može uključivati simptome nedostatka zraka ili kašlja koji ne prolazi

Nepoznato (učestalost se ne može odrediti iz dostupnih podataka):
- ozbiljnu bolest jetre koja može uključivati simptome žute boje kože ili bjeloočnica, tamniju mokraću
  nego inače, neobjašnjivu mučninu i povraćanje ili bol u trbuhu

Ostale nuspojave mogu se javiti u sljedećim učestalostima:
Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- glavobolja
- proljev, mučnina
- povišene razine ALT-a (povišene razine određenih jetrenih enzima u krvi) vidljive iz nalaza pretraga
- prorjeđivanje kose.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- gripa, infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova, bronhitis, sinusitis, grlobolja i nelagoda pri gutanju, cistitis, virusni gastroenteritis, infekcija zuba, laringitis, gljivična infekcija stopala
- infekcije virusom herpesa, uključujući oralni herpes i herpes zoster sa simptomima kao što su mjehurići, žarenje, svrbež, utrnulost ili bol kože, obično na jednoj strani gornjeg dijela tijela ili lica i drugim simptomima, poput vrućice i slabosti
- laboratorijske vrijednosti: primijećeno je smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), promjene u rezultatima jetrenih proba i pretraga bijelih krvnih stanica (pogledajte dio 2.), kao i povećanja vrijednosti mišićnog enzima (kreatin-fosfokinaze)

- blage alergijske reakcije
- osjećaj tjeskobe
- trnci i bockanje, osjećaj slabosti, utrnulost, trnci ili bol u donjem dijelu leđa ili noge (išijas); osjećaj utrnulosti, žarenje, trnci ili bol u rukama i prstima (sindrom karpalnog tunela)
- osjećanje vlastitih otkucaja srca
- povišeni krvni tlak
- povraćanje, zubobolja, bol u gornjem dijelu trbuha
- osip, akne
- bol u tetivama, zglobovima, kostima, bol u mišićima (mišićno-koštana bol)
- češća potreba za mokrenjem nego obično
- obilne menstruacije
- bol
- manjak energije ili osjećaj slabosti (astenija)
- gubitak na težini.

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- smanjenje broja krvnih pločica (blaga trombocitopenija)
- pojačani osjeti ili osjetljivost, osobito na koži; probadajuća ili pulsirajuća bol duž jednog ili više živaca, problemi sa živcima u rukama ili nogama (periferna neuropatija)
- poremećaji noktiju, teške kožne reakcije
- posttraumatska bol
- psorijaza
- upala usta/usnica
- abnormalne razine masnoća (lipida) u krvi
- upala debelog crijeva (kolitis).

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)
- upala ili ozljeda jetre.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- plućna hipertenzija.

Djeca (u dobi od 10 godina i starija) i adolescenti
Gore navedene nuspojave također se odnose i na djecu i adolescente. Sljedeće dodatne informacije važne su za djecu, adolescente i njihove njegovatelje:

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- upala gušterače

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Teriflunomide Accord

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Teriflunomide Accord sadrži

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obložene tablete
- Djelatna tvar je teriflunomid. Jedna tableta sadrži 7 mg teriflunomida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), makrogol (E1521), boja *indigo carmine aluminum lake* (E132), žuti željezov oksid (E172).

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obložene tablete
- Djelatna tvar je teriflunomid. Jedna tableta sadrži 14 mg teriflunomida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), makrogol (E1521), boja *indigo carmine aluminum lake* (E132).

Kako Teriflunomide Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obložene tablete
Teriflunomide Accord 7 mg filmom obložene tablete (tablete) su svijetlozeleno-plavkasto sive do blijedozeleno-plave, šesterokutne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „T1“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Teriflunomide Accord dostupan je u kutijama koje sadrže:
- 14, 28, 84 i 98 tableta u aluminij-aluminij blisterima;
- 14x1, 28x1, 84x1 i 98x1 tabletu u aluminij-aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obložene tablete
Teriflunomide Accord 14 mg filmom obložene tablete (tablete) su plave, peterokutne, filmom obložene tablete, s utisnutom oznakom „T2“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Teriflunomide Accord dostupan je u kutijama koje sadrže:
- 28 i 84 tableta u aluminij-aluminij blisterima;
- 28x1 i 84x1 tabletu u aluminij-aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039, Španjolska

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu/.