КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20220318
Разрешение № BG/MA/MP - 72744 / 19-08-2026
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Теребио 14 mg филмирани таблетки
Terebyo 14 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 14 mg терифлуномид *(teriflunomide)*.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка филмирана таблетка съдържа 71,09 mg лактоза (като монохидрат).
Всяка филмирана таблетка съдържа 0,020 mg Allura Red AC алуминиев лак (E129).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Синя, двойноизпъкнала филмирана таблетка (с диаметър приблизително 7 mm), с надпис „14“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Теребио е показан за лечение на възрастни пациенти и педиатрични пациенти на възраст над 10 години, с пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС) (моля, направете справка с точка 5.1 за важна информация относно популацията, за която е установена ефикасност).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Дозировка

Възрастни
При възрастни, препоръчителната доза терифлуномид е 14 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация (възраст над 10 години)
При педиатрични пациенти (на възраст над 10 години), препоръчителната доза зависи от телесното тегло:

- Педиатрични пациенти с телесно тегло >40 kg: 14 mg веднъж дневно.
- Педиатрични пациенти с телесно тегло ≤40 kg: 7 mg веднъж дневно.

Теребио 14 mg филмирани таблетки не са подходящи за педиатрични пациенти с телесно тегло ≤ 40 kg. Други лекарствени продукти, съдържащи терифлуномид, са налични в по-ниска концентрация (например 7 mg филмирани таблетки).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Педиатрични пациенти, които достигнат стабилно телесно тегло над 40 kg трябва да преминат на 14 mg веднъж дневно.

Филмираните таблетки могат да се приемат със или без храна.

Специални популации

Популация в старческа възраст
Терифлуномид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на възраст 65 години и повече, поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност.

Бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, които не провеждат диализа.
Не е правена оценка при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които провеждат диализа.
Терифлуномид е противопоказан при тази популация (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане.
Терифлуномид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация (възраст под 10 години)
Безопасността и ефикасността на терифлуномид при деца на възраст под 10 години не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение
Филмираните таблетки са предназначени за перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).

Бременни жени или жени с детероден потенциал, които не прилагат надеждна контрацепция по време на лечението с терифлуномид и след него, докато плазмените нива са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6).
Трябва да се изключи бременност преди започване на лечението (вж. точка 4.6).

Кърмещи жени (вж. точка 4.6).

Пациенти с тежки имунодефицитни състояния, например придобит имунодефицитен синдром (СПИН).

Пациенти със значимо нарушение на костно-мозъчната функция или значима анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения.

Пациенти с тежка активна инфекция до оздравяване (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, тъй като липсва достатъчно клиничен опит за тази група пациенти.

Пациенти с тежка хипопротеинемия, например при нефротичен синдром.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

<u>Проследяване</u>
Преди лечението
Преди започване на лечението с терифлуномид трябва да се оценят:

- кръвно налягане
- аланин аминотрансфераза/серумна глутамат-пируват трансаминаза (ALT/SGPT)
- пълна кръвна картина, включително диференциално броене на бели кръвни клетки и брой на тромбоцитите.

По време на лечението
По време на лечението с терифлуномид трябва да се проследяват:

- кръвно налягане
  - Периодично проверяване
- аланин аминотрансфераза/серумна глутамат-пируват трансаминаза (ALT/SGPT)
  - Чернодробните ензими трябва да се оценяват най-малко на всеки четири седмици през първите 6 месеца от лечението и редовно след това.
  - Да се обмисли допълнително проследяване, когато Теребио се прилага при пациенти с предшестващи чернодробни нарушения, прилага се с други потенциално хепатотоксични лекарства, или в зависимост от наличието на клинични признаци и симптоми като необяснимо гадене, повръщане, болка в корема, умора, анорексия или жълтеница и/или тъмна урина. Чернодробните ензими трябва да се оценяват на всеки две седмици през първите 6 месеца от лечението и най-малко на всеки 8 седмици след това, в продължение на поне 2 години от началото на лечението.
  - При ALT (SGPT) между 2- и 3 пъти над горната граница на нормата, проследяването трябва да се извършва ежеседмично.
- Пълна кръвна картина трябва да се изследва според клиничните признаци и симптоми (напр. инфекции) по време на лечението.

<u>Процедура за ускорено елиминиране</u>
Елиминирането на терифлуномид от плазмата е бавно. Без процедура за ускорено елиминиране са необходими средно 8 месеца за достигане на плазмени концентрации под 0,02 mg/l, въпреки че поради индивидуални различия в клирънса на веществото, това може да отнеме до 2 години. Процедурата за ускорено елиминиране може да се приложи по всяко време след преустановяване на лечението с терифлуномид (вж. точки 4.6 и 5.2 за детайли относно процедурата).

<u>Чернодробни ефекти</u>
При пациенти, приемащи терифлуномид, са наблюдавани повишения на чернодробните ензими (вж. точка 4.8). Тези повишения са настъпили главно през първите 6 месеца от лечението.

По време на лечението с терифлуномид са наблюдавани случаи на лекарство-индуцирани чернодробно увреждане (drug-induced liver injury (DILI)), понякога животозастрашаващо. Повечето случаи на DILI са възникнали с време до начало седмици или няколко месеца след

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

започване на лечението с терифлуномид, но DILI може да се появи и при продължителна употреба.

Рискът за повишаване на чернодробните ензими и DILI при терифлуномид може да бъде по-висок при пациенти с предшестващо чернодробно нарушение, съпътстващо лечение с други хепатотоксични лекарства и/или консумация на значителни количества алкохол. Поради това пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на чернодробно увреждане.

Терапията с терифлуномид трябва да се преустанови и да се обмисли ускорена процедура за елиминиране, ако има съмнение за чернодробно увреждане. Ако се потвърди повишение на чернодробните ензими (повече от 3 пъти над ГГН), терапията с терифлуномид трябва да се преустанови.

В случай на преустановяване на лечението трябва да се провеждат чернодробни изследвания до нормализиране на нивата на трансаминазите.

Хипопротеинемия
Тъй като терифлуномид се свързва във висока степен с плазмените белтъци и степента на свързване зависи от концентрацията на албумин, при пациенти с хипопротеинемия, например при нефротичен синдром, се очаква плазмените концентрации на несвързания терифлуномид да са повишени. Терифлуномид не трябва да се прилага при пациенти в състояния на тежка хипопротеинемия.

Кръвно налягане
По време на лечение с терифлуномид може да настъпи повишаване на кръвното налягане (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да се проверява преди започване на лечението с терифлуномид и периодично след това. Повишеното кръвно налягане трябва да се лекува по подходящ начин преди започване и по време на лечението с терифлуномид.

Инфекции
Започването на лечение с терифлуномид трябва да се отложи при пациенти с тежка активна инфекция до излекуването ѝ.
При плацебо-контролирани проучвания с терифлуномид не е наблюдавано увеличаване на сериозните инфекции (вж. точка 4.8).
Случаи на херпес вирусни инфекции, включително орален херпес и херпес зостер са съобщавани при терифлуномид (вж. точка 4.8), някои от тях са сериозни, включително херпетичен менингоенцефалит и херпесна дисеминация. Те могат да се появят по всяко време в хода на лечението.
Предвид обаче имуномодулиращия ефект на терифлуномид, ако пациентът развие някаква сериозна инфекция, трябва да се обмисли спиране на лечението с терифлуномид, а преди възобновяване на терапията трябва да се оценят отново ползите у рисковете. Поради дългия полуживот може да се обмисли ускорено елиминиране с холестирамин или въглен.
Пациентите, получаващи терифлуномид, трябва да бъдат инструктирани да уведомяват лекаря при поява на симптоми на инфекции. Пациентите с активни остри или хронични инфекции не трябва да започват лечение с терифлуномид, докато инфекцията(ите) не бъде(ат) излекувана(и).
Безопасността на терифлуномид при индивиди с латентна туберкулозна инфекция не е установена, тъй като при клиничните изпитвания не е извършван систематично скрининг за туберкулоза. Пациентите с положителен резултат при скрининг за туберкулоза трябва да бъдат лекувани според стандартната медицинска практика преди терапията.

Респираторни реакции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Има съобщения за интерстициална белодробна болест (ИББ), както и случаи на белодробна хипертония при лечение с терифлуномид по време на постмаркетинговата употреба. Рискът може да бъде повишен при пациенти с анамнеза за ИББ.

ИББ може да се появи остро по всяко време на лечението с различна клинична картина. ИББ може да бъде с летален изход. Нова поява или влошаване на белодробните симптоми, като например упорита кашлица и диспнея, могат да станат причина за преустановяване на лечението и за по-нататъшни изследвания при нужда. Ако е необходимо спиране на лекарствения продукт, трябва да се обмисли започване на процедура за ускорено елиминиране.

<u>Хематологични ефекти</u>
Наблюдавано е средно намаляване с по-малко от 15% спрямо изходното ниво, засягащо броя на белите кръвни клетки (вж. точка 4.8). Като предпазна мярка преди започване на лечението трябва да има скорошно изследване на пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и брой тромбоцити, както и изследване на пълна кръвна картина по време на лечението при необходимост според клиничните признаци и симптоми (напр. инфекции).

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а също и при пациенти с нарушена функция на костния мозък или при такива с риск от потискане на костния мозък, рискът от хематологични нарушения е по-висок. При възникване на такива ефекти трябва да се обмисли процедурата за ускорено елиминиране (вж. по-горе) за намаляване на плазмените нива на терифлуномид.
В случаи на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, терифлуномид и всяко съпътстващо миелосупресивно лечение трябва да се преустановят и да се обмисли приложението на процедура за ускорено елиминиране на терифлуномид.

<u>Кожни реакции</u>
Съобщени са случаи на сериозни кожни реакции, понякога с летален изход, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eoseinophilia and systemic symptoms (DRESS)) при употреба на терифлуномид.

Ако се наблюдават кожни и/или лигавични реакции (улцерозен стоматит), които предизвикват съмнение за тежки генерализирани кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза – синдром на Lyell или лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми), терифлуномид и всяко друго възможно свързано с тези реакции лечение трябва да се преустановят и незабавно да се приложи ускорена процедура. В такива случаи при пациентите не трябва да има повторна експозиция на терифлуномид (вж. точка 4.3).

При употреба на терифлуномид се съобщава за нова поява на псориазис (включително пустулозен псориазис) и влошаване на съществуващ от преди псориазис. Може да се обмисли прекратяване на лечението и започване на процедура за ускорено елиминиране, като се вземе предвид заболяването на пациента и медицинската анамнеза.

По време на лечението с терифлуномид е възможно да се появят кожни улцерации и затруднено заздравяване на раните. Ако има съмнения за кожни язви, свързани с терифлуномид, ако кожните улцерации персистират, независимо от подходящото лечение или ако има висок риск за нарушено зарастване на раните след хирургична интервенция, трябва да се има предвид спиране на лечението с терифлуномид и прилагане на процедури по активно очистване на лекарството. Решението за започване на терапия с терифлуномид отново трябва да се основава на клинична преценка или на задоволително заздравяване на раните.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Периферна невропатия
При пациенти, приемащи терифлуномид, има съобщения за случаи на периферна невропатия (вж. точка 4.8). Повечето пациенти са имали подобрение след преустановяване на лечението с терифлуномид. Обаче е имало широка вариабилност в крайния изход, например при някои пациенти невропатия е отзвучала, а при други пациенти симптомите са персистирали. Ако пациент, приемащ терифлуномид, развие потвърдена периферна невропатия, трябва да се обмисли преустановяване на терапията с терифлуномид и извършване на процедура за ускорено елиминиране.

Ваксинация
Две клинични проучвания са показали, че ваксинациите към инактивиран неоантиген (първа ваксинация) или вече срещан антиген (повторна експозиция) са безопасни и ефективни по време на лечение с терифлуномид. Употребата на живи атенюирани ваксини може да носи риск от инфекции и следователно трябва да се избягва.

Имуносупресивни или имуномодулиращи терапии
Тъй като лефлуномид е изходното съединение на терифлуномид, не се препоръчва съпътстващо приложение на терифлуномид и лефлуномид.
Съпътстващо приложение с антинеопластични и имуносупресивни терапии, използвани за лечение на МС, не е оценявано. Проучвания за безопасност, при които терифлуномид е прилаган съпътстващо с интерферон бета или с глатирамеров ацетат за срок до една година, не са показали някакви конкретни съображения за безопасност, но е наблюдавана по-висока честота на нежелани реакции в сравнение с монотерапията с терифлуномид. Дългосрочната безопасност на тези комбинации при лечение на множествена склероза не установена.

Преминаване към или от лечение с терифлуномид
На базата на клиничните данни, свързани със съпътстващото приложение на терифлуномид с интерферон бета или с глатирамеров ацетат, не се изисква период на изчакване при започване на терифлуномид след интерферон бета или глатирамеров ацетат, или при започването на интерферон бета или глатирамеров ацетат след терифлуномид.

Поради дългия полуживот на натализумаб едновременна експозиция, и следователно имунни ефекти, могат да настъпват до 2-3 месеца след преустановяване на натализумаб, ако приложението на терифлуномид е започнало веднага. Поради това е необходимо повишено внимание при преминаване на пациентите от натализумаб на терифлуномид.

Въз основа на полуживота на финголимод, за изчистването му от циркулацията е необходим период от 6 седмици без лечение, а за възстановяване на лимфоцитите в нормалните им граници е необходим период от 1 до 2 месеца след преустановяване на лечението с финголимод. Започването на терифлуномид през този период ще има за резултат съпътстваща експозиция на финголимод. Това може да доведе до адитивен ефект върху имунната система, поради което се налага повишено внимание.

При пациенти с МС медианата на $t_{1/2z}$ е била приблизително 19 дни след многократно приложение на дози от 14 mg. Ако се вземе решение за преустановяване на лечението с терифлуномид, през периода, равен на 5 полуживота (приблизително 3,5 месеца, но може и да е по-дълъг при някои пациенти), започването на други терапии ще има за резултат съпътстваща експозиция на терифлуномид. Това може да доведе до адитивен ефект върху имунната система, поради което се налага повишено внимание.

Влияние върху определянето на нивата на йонизиран калций

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Възможно е измерването на нивата на йонизиран калций да окаже фалшиво понижени стойности при лечение с лефлуномид и/или терифлуномид (активният метаболит на лефлуномид) в зависимост от вида на използвания анализатор на йонизиран калций (напр. кръвно-газов анализатор). Поради това при пациенти, лекувани с лефлуномид или терифлуномид, е необходимо да се провери достоверността на измерените понижени нива на йонизиран калций. В случай на съмнителни резултати се препоръчва да се определи общата концентрация на албумин-коригиран калций в серума.

Педиатрична популация

Панкреатит
В педиатричното клинично изпитване са наблюдавани случаи на панкреатит, понякога остър, при пациенти, получаващи терифлуномид (вж. точка 4.8). Клиничните симптоми включват коремна болка, гадене и/или повръщане. При тези пациенти серумната амилаза и липаза са били повишени. Времето за поява варира от няколко месеца до три години. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на панкреатит. При съмнение за панкреатит трябва да се изследват панкреасните ензими и съответните лабораторни показатели. Ако се потвърди наличие на панкреатит, терифлуномид трябва да се преустанови и да се започне процедура за ускорено елиминиране (вж. точка 5.2).

Лактоза
Пациенти с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Азо багрила
Този лекарствен продукт съдържа Allura Red AC (E129), което може да причини алергични реакции.

Натрий
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия на други вещества с терифлуномид
Основният път на биотрансформация на терифлуномид е хидролиза, а окислението е второстепенен път.

Мощни индуктори на цитохром P450 (CYP) и на транспортерите
Съпътстващото многократно приложение на дози (600 mg веднъж дневно в продължение на 22 дни) рифампицин (индуктор на CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), както и на индуктор на ефлуксните транспортери P-гликопротеин [P-gp] и протеин на резистентност на рак на гърдата [BCRP], с терифлуномид (70 mg единична доза) е довело до намаляване приблизително с 40% на експозицията на терифлуномид. Рифампицин и други известни мощни индуктори на CYP и транспортерите, като например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и жълт кантарион, трябва да се прилагат с повишено внимание по време на лечението с терифлуномид.

Холестирамин или активен въглен
Препоръчва се пациентите, приемащи терифлуномид, да не бъдат лекувани с холестирамин или активен въглен, осен ако не се цели ускорено елиминиране, тъй като това води до бързо и значимо намаляване на плазмената концентрация. Смята се, че механизмът е свързан с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

прекъсване на ентерохепаталния кръговрат и/или гастроинтестинална диализа на терифлуномид.

Фармакокинетични взаимодействия на терифлуномид с други вещества
Ефект на терифлуномид върху субстрати на CYP2C8: репаглинид
Налице е повишаване на средната C_{max} и AUC на репаглинид (съответно 1,7 и с 2,4 пъти) след многократно приложение на терифлуномид, което показва, че терифлуномид е инхибитор на CYP2C8 *in vivo*. Поради това е необходимо повишено внимание при употреба на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C8, като например репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, по време на лечение с терифлуномид.

Ефект на терифлуномид върху перорални контрацептиви: 0,03 mg етинилестрадиол и 0,15 mg левоноргестрел
Налице е повишаване на средната C_{max} и AUC_{0-24} на етинилестрадиол (съответно 1,58 и 1,54 пъти) и на C_{max} и AUC_{0-24} на левоноргестрел (съответно 1,33 и 1,41 пъти) след многократно приложение на терифлуномид. Въпреки че не се очаква това взаимодействие на терифлуномид да има неблагоприятно влияние върху ефикасността на пероралните контрацептиви, това трябва да се има предвид при избора и адаптирането на употребата на перорални контрацептиви, които се използват в комбинация с терифлуномид.

Ефект на терифлуномид върху субстрати на CYP1A2: кофеин
Многократно приложени дози терифлуномид намаляват средната C_{max} и AUC на кофеина (субстрат на CYP1A2) съответно с 18% и 55%, което предполага, че терифлуномид може да е слаб индуктор на CYP1A2 *in vivo*. Поради това лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP1A2 (като например дулоксетин, алостерон, теофилин и тизанидин), трябва да се използват внимателно по време на лечението с терифлуномид, тъй като това би могло да доведе до намаляване на ефикасността на тези лекарствени продукти.

Ефект на терифлуномид върху варфарин
Многократното приложение на дози терифлуномид не е имало ефект върху фармакокинетиката на S-варфарин, което показва, че терифлуномид не е нито инхибитор, нито индуктор на CYP2C9. Наблюдавано е обаче намаление с 25% на пиковите стойности на международното нормализирано съотношение (INR) при съпътстващо приложение на терифлуномид и варфарин в сравнение със самостоятелното приложение на варфарин. Поради това при съпътстващо приложение на варфарин с терифлуномид се препоръчва внимателно проследяване и мониториране на INR.

Ефект на терифлуномид върху субстрати на транспортера на органични аниони 3 (OAT3)
Налице е повишаване на средната C_{max} и AUC на цефаклор (съответно с 1,43 и с 1,54 пъти) след многократно приложение на терифлуномид, което предполага, че терифлуномид е инхибитор на OAT3 *in vivo*. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато терифлуномид се прилага едновременно със субстрати на OAT3, като например цефаклор, бензилпеницилин, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуроземид, циметадин, метотрексат, зидовудин.

Ефект на терифлуномид върху субстрати на BCRP и /или субстрати на полипептиди B1 и B3, транспортиращи органични аниони (OATP1B1/B3)
Налице е повишаване на средната C_{max} и AUC на розувастатин (съответно 2,65 и 2,51 пъти) след многократно приложение на дози терифлуномид. Това повишаване на плазмената експозиция на розувастатин, обаче, не е оказало явно влияние върху активността на HMG-CoA редуктазата. Препоръчва се намаляване с 50% на дозата на розувастатин при съпътстващото му приложение с терифлуномид. При останалите субстрати на BCRP (напр. метотрексат, топотекан, сулфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) и семейството на OATP, особено на инхибиторите на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

HMG-Co редуктазата (напр. симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, нателинид, репаглинид, рифампицин), при съпътстващо приложение с терифлуномид е необходимо повишено внимание. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на прекомерна експозиция на тези лекарствени продукти и да се обмисли намаляване на тяхната доза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Приложение при мъже
Приема се, че рискът от медиирана от мъжа ембриофетална токсичност по време на лечение с терифлуномид е нисък (вж. точка 5.3).

Бременност
Има ограничени данни от употребата на терифлуномид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Терифлуномид може да предизвика сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Терифлуномид е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и след лечението, докато плазмената концентрация на терифлуномид е над 0,02 mg/l. През този период жените трябва да обсъдят с лекуващия лекар всички свои намерения да спрат или да променят контрацепцията. Децата от женски пол и/или родителите/полагащите грижи за деца от женски пол трябва да бъдат информирани за необходимостта да се свържат с лекуващия лекар, след като при детето от женски пол на лечение на терифлуномид се появи менструация. Необходимо е да се проведе консултация на новите пациенти с детероден потенциал относно контрацепцията и потенциалния риск за плода. Трябва да се обмисли насочване към гинеколог.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да преустановят терифлуномид и незабавно да уведомят лекаря с цел извършване на тест за бременност, ако има някакво забавяне на менструацията или други причини да се подозира бременност, като при положителен резултат от изследването лекарят и пациентът трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е бързото намаляване на нивото на терифлуномид в кръвта, чрез прилагане на описаната по-долу процедура за ускорено елиминиране, при първото закъснение на менструацията, да доведе до намаляване на риска за фетуса.
При жени на лечение с терифлуномид, които желаят да забременеят, приложението на лекарствения продукт трябва да бъде спряно като се препоръчва и процедура за ускорено елиминиране, с цел по-бързо достигане на концентрация под 0,02 mg/l (вж. по-долу).

Ако не се приложи процедура за ускорено елиминиране, може да се очаква плазменото ниво на терифлуномид да остане над 0,02 mg/l в продължение на средно 8 месеца, но при някои пациенти е възможно да са необходими до 2 години за достигане на плазмена концентрация под 0,02 mg/l. Поради това плазмената концентрация на терифлуномид трябва да се измери, преди жената да прави опити за забременяване. След като се установи, че плазмената концентрация на терифлуномид е под 0,02 mg/l, трябва да се извърши повторно измерване на плазмената концентрация след интервал от минимум 14 дни. Ако и двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква риск за фетуса.
За допълнителна информация относно изследването на проби, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба (вж. точка 7).

Процедура за ускорено елиминиране

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

След преустановяване на лечението с терифлуномид:

- прилага се холестирамин 8 g до 3 пъти дневно за период от 11 дни или холестирамин 4 g три пъти дневно, ако холестирамин 8 g три пъти дневно не се понася добре,
- алтернативно се прилага 50 g активен въглен на прах на всеки 12 часа в продължение на 11 дни.

След всяка от двете алтернативни процедури за ускорено елиминиране обаче се изисква и верифициране чрез 2 отделни теста през интервал от най-малко 14 дни, както и период на изчакване от един и половина месеца между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и оплождането.
Както холестирамин, така и активният въглен на прах, могат да повлияят върху абсорбцията на естрогените и прогестогените до степен, че да не може да се гарантира надеждна контрацепция с перорални контрацептиви по време на процедурата за ускорено елиминиране с холестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се приложение на алтернативни методи за контрацепция.

Кърмене
Проучвания при животни показват екскреция на терифлуномид в млякото. Терифлуномид е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет
Данните от проучвания при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3). Въпреки че липсват данни при хора, не се очаква ефект върху фертилитета при мъже и жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Терифлуномид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.
В случай на нежелани реакции, като например замайване, което се съобщава при лефлуномид, изходното вещество, може да е нарушена способността на пациентите за концентрация и адекватна реакция. В такива случаи пациентите трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Най-често съобщаваните нежелани реакции при лекуваните с терифлуномид (7 mg и 14 mg) пациенти са: главоболие (17,8%, 15,7%), диария (13,1%, 13,6%) повишен ALT (13%, 15%), гадене (8%, 10,7%) и алопеция (9,8%, 13,5%). Най-общо главоболие, диария, гадене и алопеция, са леки до умерени, преходни и нечесто са водили до прекратяване на лечението.

Терифлуномид е основният метаболит на лефлуномид. Профилът на безопасност на лефлуномид при пациенти, страдащи от ревматоиден артрит или псориатичен артрит, може да е съотносим при предписване на терифлуномид на пациенти с МС.

Табличен списък на нежеланите реакции
Терифлуномид е изследван при общо 2 267 пациенти с експозиция на терифлуномид (1 155 на терифлуномид 7 mg и 1 112 на терифлуномид 14 mg) веднъж дневно при медиана на продължителност около 672 дни в четири плацебо-контролирани проучвания (1 045 и 1 002 пациенти съответно на терифлуномид 7 mg и 14 mg) и едно проучване с активен сравнителен продукт (110 пациенти във всяка от групите на лечение с терифлуномид) при възрастни пациенти с пристъпни форми на МС (пристъпна множествена склероза, ПМС).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

По-долу са изброени нежеланите реакции, съобщени при терифлуномид в плацебо-контролирани проучвания при възрастни пациенти, докладвани за терифлуномид 7 mg или 14 mg от клинични проучвания при възрастни пациенти. Честотите са дефинирани чрез прилагане на следната конвенция: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органни класове	**Много чести**	**Чести**	**Нечести**	**Редки**	**Много редки**	**С неизвестна честота**
Инфекции и инфестации		Грип, Инфекция на горните дихателни пътища, Инфекция на пикочните пътища, Бронхит, Синузит, Фарингит, Цистит, Вирусен гастроентерит, Зъбна инфекция, Ларингит, *Tinea pedis,* Херпес вирусни инфекции[б]	Тежки инфекции, включително сепсис[а]			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения[б], Анемия	Лека тромбоцитопения (тромбоцити <100G/l)			
Нарушения на имунната система		Леки алергични реакции	Реакции на свръхчувствител-ност (от бърз или от забавен вид), включително анафилаксия и ангиоедем			
Психични нарушения		Тревожност				
Нарушения на нервната система	Главобо-лие	Парестезия, Ишиас, Синдром на карпалния канал	Хиперестезия, Невралгия, Периферна невропатия			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органни класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения		Палпитации				
Съдови нарушения		Хипертония[б]				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Интерстициална белодробна болест			Белодробна хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене	Панкреатит[б,в], Болка в горната част на корема, Повръщане, Зъбобол	Стоматит Колит			
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза (ALT)[б]	Повишена гама-глутамил-трансфераза (GGT)[б], Повишена аспартат амино-трансфераза[б]		Остър хепатит		Лекарствено-индуцирано черно-дробно увреждане (DILI)
Нарушения на метаболизма и храненето			Дислипидемия			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Обрив, Акне	Нарушения на ноктите, псориазис (включително пустулозен)[а,б] Тежки кожни реакции[а]			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна болка, Миалгия, Артралгия				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полакиурия				
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия				
Общи		Болка,				

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органни класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения[а]				
Изследвания		Намаляване на теглото, Намален брой неутрофили[б], Намален брой бели кръвни клетки[б], Повишена креатин-фосфокиназа				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Посттравматична болка			

а: моля, вижте подробното описание
б: вижте точка 4.4
в: честотата при деца е „чести“ на базата на контролирано проучване при педиатрични пациенти, честотата е „нечести“ при възрастни

Описание на избрани нежелани реакции

Алопеция

Алопецията се съобщава като изтъняване на косата, намалена плътност на косата, косопад, свързан или не с промяна в структурата на косъма, при 13,9% от пациентите, лекувани с 14 mg терифлуномид, спрямо 5,1% от пациентите, лекувани с плацебо. Повечето случаи са описани като дифузни или генерализирани по целия скалп (без съобщения за пълно оплешивяване) и най-често са настъпвали през първите 6 месеца, като са отзвучали при 121 от 139 (87,1%) от пациентите, лекувани с терифлуномид 14 mg. Прекъсване на лечението поради алопеция е настъпило при 1,3% от пациентите в групата на терифлуномид 14 mg в сравнение с 0,1% в плацебо-групата.

Ефекти върху черния дроб

В плацебо-контролирани проучвания при възрастни пациенти е установено:

Повишаване на ALT (според лабораторни данни) спрямо изходното ниво – Популация за безопасност при плацебо-контролирани проучвания		
	Плацебо (N=997)	**Терифлуномид 14 mg (N=1002)**
>3 ГГН	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ГГН	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ГГН	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ГГН	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 ГГН и ОбщБили >2 ГГН	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Леки повишения на трансаминазите, ALT под или равно на 3 пъти ГГН, са наблюдавани по-често при лекуваните с терифлуномид групи в сравнение с плацебо. Честотата на случаите с повишение над 3 пъти ГГН или повече е била равномерно разпределена сред терапевтичните групи. Тези повишения на трансаминазите са настъпили предимно през първите 6 месеца от лечението и са били обратими след преустановяване на лечението. Времето за възстановяване е варирало в границите на месеци и години.

Ефекти върху кръвното налягане
В плацебо-контролирани проучвания при възрастни пациенти е установено:
- систолното кръвно налягане е било >140 mm Hg при 19,9% от пациентите, получаващи 14 mg/ден терифлуномид, в сравнение с 15,5% при получаващите плацебо;
- систолното кръвно налягане е било >160 mm Hg при 3,8% от пациентите, получаващи 14 mg/ден терифлуномид, в сравнение с 2,0% при получаващите плацебо;
- диастолното кръвно налягане е било >90 mm Hg при 21,4% от пациентите, получаващи 14 mg/ден терифлуномид, в сравнение с 13,6% при получаващите плацебо.

Инфекции
В плацебо-контролирани проучвания при възрастни пациенти не е наблюдавано увеличаване на сериозните инфекции при терифлуномид 14 mg (2,7%) спрямо плацебо (2,2%). Сериозни опортюнистични инфекции са настъпили при 0,2% във всяка от групите. Тежки инфекции, включително сепсис, понякога с летален изход, са били съобщени в постмаркетинговия период.

Хематологични ефекти
В плацебо-контролирани изпитвания с терифлуномид при възрастни пациенти е наблюдавано средно намаление, засягащо броя на белите кръвни клетки (WBC) (<15% спрямо изходните нива, главно намаление на неутрофилите и лимфоцитите), макар че при някои пациенти е наблюдавано по-значимо намаление. Намалението на средния брой спрямо изходното ниво е настъпвало през първите 6 седмици, след което се е стабилизирало във времето с продължаване на лечението, но на по-ниски нива (намаление с по-малко от 15% спрямо изходното ниво). Ефектът върху броя на червените кръвни клетки (RBC) (<2%) и броя на тромбоцитите (<10%) е бил по-слабо изразен.

Периферна невропатия
В плацебо-контролирани проучвания при възрастни пациенти периферна невропатия, включваща както полиневропатия, така и мононевропатия (напр. синдром на карпалния тунел), се съобщава по-често при пациенти, приемащи терифлуномид, отколкото при пациенти, приемащи плацебо. В основните плацебо-контролирани проучвания честотата на периферната невропатия, потвърдена с изследване за проводимост на нервите, е била 1,9% (17 пациенти от 898) при 14 mg терифлуномид в сравнение с 0,4% (4 пациенти от 898) при плацебо. Лечението е прекратено при 5 пациенти с периферна невропатия на терифлуномид 14 mg. Възстановяване след преустановяване на лечението се съобщава при 4 от тези пациенти.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)
Въз основа на опита в клиничните проучвания не изглежда да има повишен риск от злокачествени заболявания при терифлуномид. Рискът от злокачествено заболяване, особено лимфопролиферативни нарушения, е повишен при употребата на някои други средства, които засягат имунната система (ефект на класа).

Тежки кожни реакции
Съобщени са случаи на тежки кожни реакции с терифлуномид в постмаркетинговия период (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Астения
В плацебо-контролирани проучвания при възрастни пациенти, честотата на астения е 2,0%, 1,6% и 2,2% съответно в групите на плацебо, терифлуномид 7 mg и терифлуномид 14 mg.

Псориазис
В плацебо-контролирани проучвания, честотата на псориазис е 0,3%, 0,3% и 0,4% съответно в групите на плацебо, терифлуномид 7 mg и терифлуномид 14 mg.

Стомашно-чревни нарушения
За панкреатит се съобщава нечесто при постмаркетинговата употреба на терифлуномид при възрастни, включително случаи на некротизиращ панкреатит и панкреатична псевдокиста. Панкреатични събития могат да настъпят по всяко време при лечението с терифлуномид, което може да доведе до хоспитализация и/или необходимост от коригиращо лечение.

Педиатрична популация
Наблюдаваният профил на безопасност при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години), получаващи терифлуномид ежедневно, като цяло е подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти. Въпреки това, в педиатричното проучване (166 пациенти: 109 в групата на терифлуномид и 57 в групата на плацебо), случаи на панкреатит са съобщени при 1,8% (2/109) от лекуваните с терифлуномид пациенти в сравнение с нито един случай в групата на плацебо в двойно-сляпата фаза. Едно от тези събития е довело до хоспитализация и е наложило коригиращо лечение. При педиатрични пациенти, лекувани с терифлуномид в откритата фаза на проучването, са съобщени 2 допълнителни случая на панкреатит (единият е съобщен като сериозно събитие, а другият е несериозно събитие с лек интензитет) и един случай на сериозен остър панкреатит (с псевдо папилома). При двама от тези 3 пациенти панкреатитът е довел до хоспитализация. Клиничните симптоми включват коремна болка, гадене и/или повръщане, а серумните амилаза и липаза при тези пациенти са били повишени. Всички пациенти са се възстановили след преустановяване на лечението и прилагане на процедура за ускорено елиминиране (вж. точка 4.4) и коригиращо лечение.

Следните нежелани реакции са съобщавани по-често при педиатричната популация, отколкото при популацията възрастни:

- Алопеция се съобщава при 22,0% от пациентите, лекувани с терифлуномид спрямо 12,3% от пациентите, лекувани с плацебо.
- Инфекции се съобщават при 66,1% от пациентите, лекувани с терифлуномид, спрямо 45,6% от пациентите, лекувани с плацебо. Сред тях по-често се съобщава за назофарингит и инфекции на горните дихателни пътища при употреба на терифлуномид.
- Повишаване на СРК се съобщава при 5,5% от пациентите, лекувани с терифлуномид, спрямо 0% от пациентите, лекувани с плацебо. По-голямата част от случаите са свързани с документирано физическо натоварване.
- Парестезия се съобщава при 11,0% от пациентите, лекувани с терифлуномид, спрямо 1,8% при, лекувани с плацебо.
- Болка в корема се съобщава при 11,0% от пациентите, лекувани с терифлуномид, спрямо 1,8% при пациентите, лекувани с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми
Липсва опит относно предозиране на терифлуномид или интоксикация при хора. Терифлуномид 70 mg дневно е прилаган до 14 дни при здрави индивиди. Нежеланите събития са били съпоставими с профила на безопасност на терифлуномид при пациенти с МС.

Лечение
В случай на съответно предозиране или токсичност се препоръчва холестирамин или активен въглен за ускоряване на елиминиране. Препоръчителната процедура за елиминиране е холестирамин 8 g три пъти дневно в продължение на 11 дни. Ако това не се понася добре, може да се използва холестирамин 4 g три пъти дневно в продължение на 11 дни. Алтернативно, при липса на холестирамин може да се използва активен въглен 50 g два пъти дневно в продължение на 11 дни. Освен това, ако се налага по съображения за поносимост, не е задължително приложението на холестирамин или на активния въглен да бъде в последователно дни (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на дихидрооротат дехидрогеназата (DHODH), АТС код: L04AK02

Механизъм на действие
Терифлуномид е имуномодулиращо средство с противовъзпалителни свойства, който селективно и обратимо инхибира митохондриалния ензим дихидрооротат дехидрогеназа (DHO-DH), който функционално се свързва с дихателната верига. Вследствие на инхибирането терифлуномид като цяло ограничава пролиферацията на бързоделящите се клетки, които зависят от *de novo* синтеза на пиримидиини за увеличаването си. Точният механизъм, по който терифлуномид осъществява терапевтичното си действие при МС, не е напълно изяснен, но се медиира от намаляване на броя на лимфоцитите.

Фармакодинамични ефекти
Имунна система
Ефекти върху броя на имунните клетки в кръвта: В плацебо-контролирани проучвания терифлуномид 14 mg веднъж дневно е предизвикал леко средно намаление на броя на лимфоцитите с по-малко от 0,3 x 10^9/l, което е настъпило през първите 3 месеца от лечението и нивата са се запазили до края на лечението.

Потенциал за удължаване на QT-интервала
В плацебо-контролирано задълбочено проучване по отношение на QT-интервала при здрави индивиди терифлуномид при средна концентрация в стационарно състояние не е показал потенциал за удължаване на QTcF-интервала в сравнение с плацебо: най-голямата, коригирана за време, средна разлика между терифлуномид и плацебо е била 3,45 ms с горна граница на 90% CI 6,45 ms.

Ефект върху тубулната функция на бъбреците

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При плацебо-контролираните проучвания средни намаления на пикочната киселина в серума в диапазона от 20 до 30% са наблюдавани при пациентите, лекувани с терифлуномид, спрямо плацебо. Средното намаление на серумния фосфор е било около 10% в групата на терифлуномид спрямо плацебо. Счита се, че тези ефекти са свързани с повишаване на бъбречната тубулна екскреция и не са свързани с промени в гломерулните функции.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на терифлуномид е демонстрирана в две плацебо-контролирани проучвания TEMSO и TOWER, които са оценявали приложението на терифлуномид 7 mg и 14 mg веднъж дневно при възрастни пациенти с ПМС.

Общо 1 088 пациенти с ПМС са рандомизирани в TEMSO да получават 7 mg (n=366) или 14 mg (n=359) терифлуномид или плацебо (n= 363) в продължение на 108 седмици. Всички пациенти са имали дефинитивна диагноза МС (базираща се на критериите на McDonald (2001)), показваща пристъпно клинично протичане със или без прогресия, и са получили поне 1 пристъп през годината, предшестваща изпитването, или най-малко 2 пристъпа през 2-те години, предшестващи изпитването. При включването пациентите са имали скор по Разширената скала за статус на инвалидност (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) ≤5,5. Средната възраст на популацията в проучването е била 37,9 години. Мнозинството пациенти са имали пристъпно-ремитентна множествена склероза (91,5%), но подгрупа пациенти са имали вторично прогресираща (4,7%) или пристъпно-прогресираща (3.9%) множествена склероза. Средният брой на пристъпите в рамките на годината преди включване в проучването е бил 1,4 като 36,2% от пациентите са имали гадолиний-контрастни лезии на изходното ниво. Медианата на скора по EDSS на изходното ниво е била 2,50; 249 пациенти (22,9%) са имали скор по EDSS › 3,5 на изходното ниво. Средната продължителност на заболяването от появата на първите симптоми е била 8,7 години. Мнозинството пациенти (73%) не са получавали болест-модифициращо лечение през 2-те години преди включване в проучването. Резултатите от проучването са представени в Таблица 1.

Резултатите от дългосрочно проследяване от дългосрочното разширено проучване за безопасност TEMSO (обща средна продължителност на лечението приблизително 5 години, максимална продължителност на лечението приблизително 8,5 години) не са показали нови или неочаквани данни относно безопасността.

Общо 1 169 пациенти с ПМС са рандомизирани в TOWER да получават 7 mg (n=408) или 14 mg (n=372) терифлуномид или плацебо (n=389) за различен срок на лечение, завършващ 48 седмици след рандомизиране на последния пациент. Всички пациенти са имали дефинитивна диагноза МС, (базираща се на критериите на McDonald (2005)), показваща пристъпно клинично протичане със или без прогресия, и са получили поне 1 пристъп годината, предшестваща изпитването, или най-малко 2 пристъпа през 2-те години, предшестващи изпитването. При включването пациентите са имали скор по Разширената скала за статус на инвалидност (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) ≤5,5.
Средната възраст на популацията в проучването е била 37,9 години. Мнозинството пациенти са имали пристъпно-ремитентна множествена склероза (97,5%), но подгрупа пациенти са имали вторично прогресираща (0,8%) или пристъпно-прогресираща (1,7%) множествена склероза. Средният брой на пристъпите в рамките на годината преди включване в проучването е бил 1,4. Гадолиний-контрастни лезии на изходното ниво: няма данни. Медианата на скора по EDSS на изходното ниво е била 2,50; 298 пациенти (25,5%) са имали скор по EDSS › 3,5 на изходното ниво. Средната продължителност на заболяването от появата на първите симптоми е била 8,0 години. Мнозинството пациенти (67,2%) не са получавали болест-модифициращо лечение през 2-те години преди включване в проучването. Резултатите от проучването са представени в Таблица 1.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 1 – Основни резултати (за одобрена доза, ITT популация)

	Проучване TEMSO		**Проучване TOWER**	
	Терифлуномид 14 mg	**Плацебо**	**Терифлуномид 14 mg**	**Плацебо**
N	**358**	**363**	**370**	**388**
Клиничен изход				
Годишна честота на пристъпите	0,37	0,54	0,32	0,50
Разлика в риска (CI95%)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Без пристъпи седмица 108	56,5%	45,6	57,1	46,8%
Коефициент на риск (CI95%)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3-месечна трайна прогресия на инвалидността седмица 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Коефициент на риск (CI95%)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6-месечна трайна прогресия на инвалидността седмица 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Коефициент на риск (CI95%)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
ЯМР крайни точки			Не е измервано	
Промяна в BOD седмици 108(1)	0,72	2,21		
Относителна промяна спрямо плацебо	67%***			
Среден брой Gd-контрастни лезии на седмица 108	0,38	1,18		
Относително промяна спрямо (CI95%)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Брой уникални активни лезии/сканиране	0,75	2,46		
Относителна промяна спрямо плацебо (CI95%)	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 в сравнение с плацебо

(1) BOD: болестен товар: тотален обем на лезиите (T2 и T1-хипоинтензни) в ml

Ефикасност при пациенти с висока болестна активност:
Наблюдаван е съпоставим терапевтичен ефект върху пристъпите и времето до 3-месечна трайна прогресия на инвалидността при подгрупа пациенти в TEMSO (n=127) с висока болестна активност. Поради дизайна на проучването висока болестна активност е дефинирана като 2 или

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

повече пристъпа в една година и една или повече Gd-контрастни лезии на ЯМР на мозъка. Не е проведен сходен подгрупов анализ в TOWER, тъй като не са събирани данни от ЯМР. Липсват данни при пациенти, които не са отговорили на пълен и адекватен курс на лечение (обичайно поне една година лечение) с бета-интерферон, които са имали поне 1 пристъп през предшестващата година на фона на лечение и поне 9 Т2-хиперинтензни лезии на краниален ЯМР или поне 1 Gd-контрастна лезия, или при пациенти с непроменена или повишена честота на пристъпите през предшестващата година спрямо предходните 2 години.

TOPIC е двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява приложението на еднократни дневни дози терифлуномид 7 mg и 14 mg за период до 108 седмици при пациенти с първо клинично демиелинизиращо събитие (средна възраст 32,1 години). Първичната крайна точка е времето до втори клиничен епизод (рецидив). Общо 618 пациенти са рандомизирани да получават 7 mg (n=205) или 14 mg (n=216) терифлуномид или плацебо (n=197). Рискът от втори клиничен епизод за период от 2 години е бил 35,9% в групата на плацебо и 24,0% в групата на лечение с терифлуномид 14 mg (коефициент на риск: 0,57, 95% интервал на доверителност: 0,38 до 0,87, p=0,0087). Резултатите от проучването TOPIC потвърждават ефикасността на терифлуномид при пристъпно-ремитентна МС (включително ранна пристъпно-ремитентна МС с първо клинично демиелинизиращо събитие и дисеминирани във времето и пространството ЯМР лезии).

Ефективността на терифлуномид е сравнена с тази на подкожно прилаган интерферон бета-1а (в препоръчваната доза от 44 µg три пъти седмично) при 324 рандомизирани пациенти в проучване (TENERE) с минимална продължителност на лечението 48 седмици (максимална 114 седмици). Рискът от неуспех (потвърден пристъп или трайно прекъсване на лечението, което от двете настъпи по-рано) е бил първичната крайна точка. Броят на пациентите, окончателно прекъснали лечението, в групата на терифлуномид 14 mg е бил 22 от 111 (19,8%), като причините са били нежелани събития (10,8%), липса на ефикасност (3,6%), друга причина (4,5%) и загуба за проследяване (0,9%). Броят на пациентите, окончателно прекъснали лечението, в групата на интерферон бета-1а е бил 30 от 104 (28,8%), като причините са били нежелани събития (21,2%), липса на ефикасност (1,9%), друга причина (4,8%) и неспазване на протокола (1%). Терифлуномид 14 mg/ден не превъзхожда статистически интерферон бета-1а по отношение на първичната крайна точка: изчисленият процент пациенти с неуспех от лечението на седмица 96 при използване на метода на Kaplan-Meier е 41,1% спрямо 44,4% (терифлуномид 14 mg спрямо интерферон бета-1а, p=0,595).

<u>Педиатрична популация</u>

Деца и юноши (възраст от 10 до 17 години)
Проучване EFC11759/TERIKIDS е международно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години с пристъпно-ремитентна МС, при което са оценявани дози терифлуномид веднъж дневно (коригирани за достигане на експозицията, еквивалентна на дозата 14 mg при възрастни) в продължение на 96 седмици, последвано от открито продължение. Всички пациенти са имали поне 1 рецидив в продължение на 1 години или поне 2 рецидива в продължение на 2 години преди проучването. Извършени са неврологични оценки при скрининга и на всеки 24 седмици до завършване на проучването, както и при непланирани визити за подозиран рецидив. Пациентите с клиничен рецидив или с висока ЯМР активност на поне 5 нови или усилващи се Т2 лезии при 2 последователни сканирания са преминали преди 96-те седмици към периода на открито продължение, за да се осигури активно лечение. Първичната крайна точка е времето до първи клиничен рецидив след рандомизация. Времето до първи потвърден клиничен рецидив или висока ЯМР активност, което от двете настъпи първо, е предварително дефинирано като анализ на чувствителността.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

тъй като включва както клинични, така и ЯМР условия, подходящи за преминаване към открития период.

Общо 166 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават терифлуномид (n=109) или плацебо (n=57). При влизане в проучването, пациентите са имали скор по EDSS ≤5,5; Медианата на възрастта е 14,6 години, средното тегло е 58,1 kg; средната продължителност на заболяването от поставяне на диагнозата е 1,4 години; а средният брой T1 Gd-контрастни лезии при ЯМР е 3,9 лезии на изходно ниво. Всички пациенти са имали пристъпно-ремитентна МС с медиана на скора по EDSS на изходно ниво 1,5. Средното време на лечение е 362 дни на плацебо и 488 дни на терифлуномид. Преминаването от двойно-сляп период към открито лечение поради висока ЯМР активност е по-често от очакваното и по-често и по-рано в групата на терифлуномид (26% при плацебо, 13% при терифлуномид).

Терифлуномид намалява риска от клиничен рецидив с 34% спрямо плацебо без достигане на статистическа значимост (p = 0,29) (Таблица 2). В предварително определения анализ на чувствителността, терифлуномид постига статистически значимо намаляване на комбинирания риск от клиничен рецидив или висока ЯМР активност с 43% спрямо плацебо (p = 0,04) (Таблица 2).

Терифлуномид значително намалява броя на новите и нарастващи T2 лезии на сканиране с 55% (p=0,0006) (post-hoc анализ също коригиран за изходен брой T2: 34%, p=0,0446) и броя на гадолиний-контрастните T1 лезии на сканиране със 75% (p <0,0001) (Таблица 2).

Таблица 2 – Клинични и ЯМР резултати от EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 ITT популация	**Терифлуномид (N=109)**	**Плацебо (N=57)**
Клинични крайни точки		
Време до първи потвърден клиничен рецидив, Вероятност (95%CI) от потвърден рецидив на седмица 96 *Вероятност (95%CI) от потвърден рецидив на седмица 48*	0,39 (0,29, 0,48) *0,30 (0,21, 0,39)*	0,53 (0,36, 0,68) *0,39 (0,30, 0,52)*
Коефициент на риск (95% CI)	0,66 (0,39, 1,11)^	
Време до първи потвърден клиничен рецидив или висока ЯМР активност, Вероятност (95%CI) от потвърден рецидив или висока ЯМР активност на седмица 96 *Вероятност (95%CI) от потвърден рецидив или висока ЯМР активност седмица 48*	0,51 (0,41, 0,60) *0,38 (0,29, 0,47)*	0,72 (0,58, 0,82) *0,56 (0,42, 0,68)*

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Коефициент на риск (95% CI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Основни ЯМР крайни точки		
Коригиран брой нови или нарастващи T2 лезии, Оценка (95% CI) *Оценка (95% CI), post-hoc анализ също коригиран за изходен брой T2*	4,74 (2,12, 10,57) *3,57 (1,97, 6,46)*	10,52 (4,71, 23,50) *5,37 (2,84, 10,16)*
Относителен риск (95% CI) Относителен риск (95% CI), *post-hoc анализ също коригиран за изходен брой T2*	0,45 (0,29, 0,71)** *0,67 (0,45, 0,99)**	
Коригиран брой T1 Gd-контрастни лезии, Оценка (95% CI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Относителен риск (95% CI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0,05 в сравнение с плацебо, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Вероятността е базирана на оценка по Kaplan-Meier, а седмица 96 е краят на изпитването лечение (End of treatment, EOT).		

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с лекарствения продукт, съдържащ терифлуномид при деца на възраст от раждането до под 10 години при лечение на множествена склероза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Медианата на времето за достигане на максимални плазмени концентрации настъпва между 1 и 4 часа след приложение на дозата при многократно перорално приложение на терифлуномид, като има висока бионаличност (приблизително 100%).
Храната няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на терифлуномид.
От средните прогнозни фармакокинетични параметри, изчислени от популационния фармакокинетичен анализ (Population Pharmacokinetics, PopPK) чрез използване на данни от здрави доброволци и пациенти с МС, концентрацията в стационарно състояние се достига бавно (т.е. приблизително 100 дни (3,5 месеца) за достигане на 95% от концентрацията в стационарно състояние), като изчисленият чрез AUC коефициент на кумулиране е приблизително 34 пъти.

Разпределение
Терифлуномид се свързва екстензивно с плазмените белтъци (>99%), вероятно албумин, и се разпределя предимно в плазмата. Обемът на разпределение е 11 l след еднократно интравенозно (IV) приложение. Това обаче най-вероятно е занижена прогнозна стойност, тъй като при плъхове е наблюдавано екстензивно органно разпределение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Биотрансформация
Терифлуномид се метаболизира в умерена степен и е единственият установим в плазмата компонент. Основният път на биотрансформация на терифлуномид е хидролиза, а окислението е второстепенен път. Вторичните метаболитни пътища включват окисление, N-ацетилиране и конюгиране със сулфати.

Елиминиране
Терифлуномид се екскретира в гастроинтестиналния тракт предимно с жлъчката под формата на непроменено активно вещество и най-вероятно чрез тубулна секреция. Терифлуномид е субстрат на ефлуксния транспортер BCRP, който би могъл да участва в пряката секреция. За период от 21 дни, 60,1% от приложената доза се екскретира чрез изпражненията (37,5%) и урината (22,6%). След процедура за бързо елиминиране с холестирамин допълнително се отделят още 23,1% (предимно в изпражненията). Въз основа на индивидуално прогнозиране на фармакокинетичните параметри чрез използване на PopPK модела на терифлуномид при здрави доброволци и пациенти с МС, медианата на $t_{1/2z}$ е била приблизително 19 дни след многократни дози от 14 mg. След еднократно интравенозно приложение тоталният телесен клирънс на терифлуномид е 30,5 ml/h.

Процедура за ускорено елиминиране: холестирамин и активен въглен
Елиминирането на терифлуномид от кръвообращението може да се ускори чрез приложение на холестирамин или активен въглен, вероятно чрез прекратяване на процесите на реабсорбция на чревно ниво. Концентрациите на терифлуномид, измерени по време на 11-дневната процедура за ускоряване на елиминирането на терифлуномид с 8 g холестирамин три пъти дневно, 4 g холестирамин три пъти дневно или 50 g активен въглен два пъти дневно след преустановяване на лечението с терифлуномид, показват че тези схеми са ефективни за ускоряване на елиминирането на терифлуномид, водещи до над 98% намаляване на плазмените концентрации на терифлуномид, като холестирамин е имал-по-бързо действие от въглена. След преустановяване на терифлуномид и приложението на холестирамин 8 g три пъти дневно плазмената концентрация на терифлуномид е намаляла с 52% в края на ден 1, с 91% в края на ден 3, с 99,2% в края на ден 7 и с 99,9% при завършване на ден 11. Изборът между трите процедури за елиминиране трябва да зависи от поносимостта на пациента. Ако холестирамин 8 g три пъти дневно не се понася добре, може да се използва холестирамин 4 g три пъти дневно. Алтернативно може да се използва също активен въглен (не е необходимо тези 11 дни да бъдат последователни, освен при необходимост от бързо намаляване на плазмената концентрация на терифлуномид).

Линейност/нелинейност
Системната експозиция нараства пропорционално на дозата след перорално приложение на терифлуномид от 7 до 14 mg.

Особености при специални групи пациенти
Пол и старческа възраст
Идентифицирани са няколко източника на присъща вариабилност при здрави лица и при пациенти с МС въз основа на PopPK анализа: възраст, телесно тегло, пол, раса и нива на албумин и билирубин. Въпреки това тяхното влияние остава ограничено (≤31%).

Чернодробно увреждане
Лекото и умереното чернодробно увреждане не повлияват фармакокинетиката на терифлуномид. Поради това не се предвижда коригиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Обаче терифлуномид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *
22

Бъбречно увреждане
Тежкото бъбречно увреждане не повлиява фармакокинетиката на терифлуномид. Поради това не се предвижда коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

Педиатрична популация
При педиатрични пациенти с телесно тегло >40 kg, лекувани с 14 mg веднъж дневно, експозициите в стационарно състояние са в границите, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани със същата схема на дозиране.
При педиатрични пациенти с телесно тегло ≤40 kg, лечението със 7 mg веднъж дневно (въз основа на ограничени клинични данни и симулации) води до експозиции в стационарно състояние в границите, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с 14 mg веднъж дневно. Наблюдаваните най-ниски концентрации в стационарно състояние са в голяма степен вариабилни между индивидите, както се наблюдава при възрастни пациенти с МС.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане
Многократното перорално приложение на терифлуномид при мишки, плъхове и кучета за срок съответно до 3, 6 и 12 месеца показва, че главните прицелни органи за токсичност са костния мозък, лимфоидните органи, устната кухина/стомашно-чревния тракт, репродуктивните органи и панкреаса. Наблюдавани са също и данни за оксидативен ефект върху червените кръвни клетки. Анемията, намаленият брой тромбоцити и ефектите върху имунната система, включително левкопения, лимфопения и вторични инфекции, са били свързани с ефектите върху костния мозък и/или лимфоидните органи. Повечето от ефектите отразяват основния механизъм на действие на съединението (инхибиране на делящите се клетки). Животните са по-чувствителни от хората към фармакологичните ефекти и поради това към токсичността на терифлуномид. В резултат на това, токсичност при животни е установена при експозиции, еквивалентни или по-ниски от терапевтичните нива при хора.

Генотоксичност и канцерогенен потенциал
Терифлуномид не е мутагенен *in vitro* или кластогенен *in vivo*. Кластогенността, наблюдавана *in vitro*, се приема като непряк ефект, свързан с дисбаланса на нуклеотидния пул, който е резултат от фармакологичния ефект от инхибирането на DHO-DH. Второстепенният метаболит TFMA (4-трифлуорометилаланин) е причинил мутагенност и кластогенност *in vitro*, но не *in vivo*.

Няма данни за канцерогенност при плъхове и мишки.

Репродуктивна токсичност
Фертилитетът не е бил засегнат при плъхове, въпреки нежеланите ефекти на терифлуномид върху мъжките репродуктивни органи, включително намален брой на сперматозоидите. Не е имало външни малформации в потомството на мъжки плъхове, на които е бил приложен терифлуномид преди чифтосване с нетретирани женски плъхове. Терифлуномид е бил ембриотоксичен и тератогенен при плъхове и зайци при дози в границите на терапевтичния диапазон при хора. Нежелани ефекти върху потомството са наблюдавани и когато терифлуномид е прилаган на бременни женски плъхове в периода на гестация и лактация. Приема се, че рискът от медиирана от мъжа токсичност за зародиша и фетуса по време на лечение с терифлуномид е нисък. Изчислената при жени плазмена експозиция, чрез семенната течност на лекуван пациент от мъжки пол, се очаква да бъде 100 пъти по-ниска от плазмената експозиция след 14 mg перорален терифлуномид.

Ювенилна токсичност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Ювенилни плъхове, получаващи перорално терифлуномид в продължение на 7 седмици от отбиването до настъпването на полова зрялост, не показват нежелани ефекти по отношение на растежа, физическото или неврологичното развитие, обучението и паметта, двигателната активност, сексуалното развитие или фертилитета. Нежеланите ефекти включват анемия, намаляване на лимфоидния отговор, дозозависимо намаляване на Т-клетъчно зависимия антитяло-отговор и силно намалени концентрации на IgM и IgG, които обикновено съвпадат с наблюденията в проучванията за токсичност при многократно прилагане при възрастни плъхове.
Увеличението на В клетките, наблюдавано при ювенилни плъхове, не се наблюдава при възрастни плъхове. Значимостта на тази разлика не е известна, но е доказана пълна обратимост, както при повечето други находки.
Поради високата чувствителност на животните към терифлуномид, младите плъхове са били изложени на по-ниски нива от тези при деца и юноши при максималната препоръчителна доза при хора (MRHD).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие
Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Индигокармин алуминиев лак (Е132)
Глицерол
Талк
Brilliant Blue FCF алуминиев лак (Е133)
Allura Red AC алуминиев лак (Е129)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Блистери от OPA/Алуминий/PVC – Алуминий.

Видове опаковки:
Блистери от 14, 28, 84 или 98 филмирани таблетки.
Блистери, поставени в портфейли от 14 (1 портфейл от 14), 28 (1 портфейл от 28), 84 (3 портфейла от 28), 98 (7 портфейла от 14) филмирани таблетки.
Перфорирани еднодозови блистери 10 x 1, 28 x 1 и 84 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovškova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20220318

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02.12.2022
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *