

Публичен оценъчен доклад – резюме
Генеричен лекарствен продукт

Терифлукон 14 mg филмирани таблетки
Teriflucon 14 mg film-coated tablets

Терифлуномид
Teriflunomide

Дата: 28.03.2024

Публичен оценъчен доклад - резюме

Терифлукон 14 mg филмирани таблетки
Teriflucon 14 mg film-coated tablets

Терифлуномид
Teriflunomide

Това е обобщение на оценъчния доклад за лекарствения продукт Терифлукон 14 mg филмирани таблетки. Тук се обяснява как лекарствения продукт е бил оценен и защо се препоръчва разрешаване за употреба, както и условията за употреба. Този документ не е предназначен да дава практическа информация как да се използва.

За практическа информация относно употребата на Терифлукон 14 mg филмирани таблетки, пациентите трябва да прочетат листовката или да се консултират с лекаря или фармацевта си.

Какво представлява Терифлукон 14 mg филмирани таблетки и за какво се използва?

Терифлукон 14 mg филмирани таблетки е генеричен лекарствен продукт. Това означава, че е подобен на референтния лекарствен продукт, който вече е разрешен на територията на Европейския съюз (ЕС) и се нарича Aubagio 14 mg film-coated tablet, Sanofi-Aventis groupe.

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

Как действа Терифлукон 14 mg филмирани таблетки?

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 бързоделещите се клетки, които зависят от *de novo* синтеза на пиримидини за увеличаването си. Точният механизъм, по който терифлуномид осъществява терапевтичното си действие при МС, не е напълно изяснен, но се медира от намаляване на броя на Т-лимфоцитите.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви въпроси за това как действа Терифлукон 14 mg филмирани таблетки или защо Ви е предписано това лекарство.

Как се използва Терифлукон 14 mg филмирани таблетки

Лекарствената форма на Терифлукон 14 mg е филмирана таблетка.

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.

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

Терифлукон 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 на Кратката характеристика на продукта).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Терифлукон е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3 Кратката характеристика на продукта).

Педиатрична популация (възраст под 10 години)

Безопасността и ефикасността на терифлуномид при деца на възраст под 10 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Филмираните таблетки са предназначени за перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. Терифлукон може да се приема със или без храна.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 на Кратката характеристика на продукта.
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).
- Бременни жени или жени с детороден 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 на Кратката характеристика на продукта). Трябва да се изключи бременност преди започване на лечението (вж. точка 4.6 на Кратката характеристика на продукта).
- Кърмачки (вж. точка 4.6 на Кратката характеристика на продукта).
- Пациенти с тежки имунодефицитни състояния, например придобит имунодефицитен синдром (СПИН).
- Пациенти със значимо нарушение на костномозъчната функция или значима анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения.
- Пациенти с тежка активна инфекция до оздравяване (вж. точка 4.4 на Кратката характеристика на продукта).

- Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, тъй като липсва достатъчно клиничен опит за тази група пациенти.
- Пациенти с тежка хипопротеинемия, напр. при нефротичен синдром.

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 Р-гликопротеин [P-gp] и протеин на резистентност на рак на гърдата [BCRP], с терифлуномид (70 mg еднинична 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, освен 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 прекъсване на ентерохепаталния кръговрат и/или с 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 с 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 напр. 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 AUC₀₋₂₄ на етинилестрадиол (съответно 1,58 и 1,54 пъти) и на C_{max} и AUC₀₋₂₄ 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 лечението с 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, алосетрон, 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 с 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, пеницилин G, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, 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 инхибиторите на HMG-CoA редуктазата (напр. симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, 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.

Приложение при мъже

Приема се, че рискът от медирана от мъжа ембриофетална токсичност по време на лечение с терифлуномид е нисък.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на терифлуномид при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност.

Терифлуномид може да предизвика сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременност. Терифлуномид е противопоказан по време на бременност.

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 детето от женски пол на лечение на Терифлуномид получи 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 Терифлукон 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 (вижте 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.

Процедура за ускорено елиминиране

След преустановяване на лечението с терифлуномид:

- прилага се холестирамин 8 g по 3 пъти дневно за период от 11 дни. В случай че холестирамин 8 g три пъти дневно не се понася добре, може да се приложи холестирамин 4 g три пъти дневно;
- 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 в периода 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. Терифлукон е противопоказан по време на кърмене.

Фертилитет

Данните от проучвания при животни не показват ефект върху фертилитета. Въпреки че липсват данни при хора, не се очаква ефект върху фертилитета при мъже и жени.

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.

За пълния списък с предупреждения и предпазни мерки, моля прочетете Листовката за пациента.

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

Какви са ефектите на Терифлукон 14 mg филмирани таблетки, установени в проучвания?

Терифлукон 14 mg филмирани таблетки е генеричен лекарствен продукт и има същия качествен и количествен състав с референтния лекарствен продукт. Компанията е предоставила данни относно активното вещество.

Какви са възможните нежелани реакции на Терифлукон 14 mg филмирани таблетки?

Тъй като Терифлукон 14 mg филмирани таблетки е генеричен лекарствен продукт и има същия качествен и количествен състав с референтния лекарствен продукт се приема, че неговия благоприятен ефект и възможни нежелани лекарствени реакции са идентични с тези на референтното лекарство.

Обобщение на профила за 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 рядко са водили до прекратяване на лечението.

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

За пълния списък с нежелани лекарствени реакции моля прочетете Листовката за пациента, раздел 4 и Кратката характеристика на продукта в т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

Защо е одобрен Терифлукон 14 mg филмирани таблетки за употреба?

В съответствие с изискванията на ЕС беше доказано, че Терифлукон 14 mg филмирани таблетки има сравнимо качество с референтния лекарствен продукт. Поради това Изпълнителна агенция по лекарствата реши, че аналогично на референтния лекарствен продукт, ползите са по-големи от риска и препоръча да бъде одобрен за употреба.

Какви мерки се предприемат, за да се гарантира безопасната и ефективна употреба на Терифлукон 14 mg филмирани таблетки?

Разработен е план за управление на риска, за да се гарантира, че лекарствения продукт ще се използва възможно най-безопасно. Въз основа на този план информацията за безопасност е включена в Кратката характеристика на продукта и в Листовката за пациента, включително подходящите предпазни мерки, които медицинските специалисти и пациентите трябва да спазват.

Известните нежелани реакции се наблюдават непрекъснато. Освен това нови сигнали за безопасност, докладвани от пациенти и здравни специалисти, също ще бъдат наблюдавани и преглеждани непрекъснато.

Друга информация за Терифлукон 14 mg филмирани таблетки

Разрешението за употреба е издадено на 25.03.2024 г.

Притежател на разрешението за употреба е ФАРМАКОНС АД, България.

Цялата информация за лекарствения продукт (Кратка характеристика на продукта и Листовката за пациента) може да бъде намерена на интернет-страницата на ИАЛ, в раздел „Регистри“.

За повече информация относно лечението с Терифлукон 14 mg филмирани таблетки моля прочетете листовката или се консултирайте с Вашия лекар или фармацевт.