

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teriflunomide Viatris 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi (*teriflunomidum*).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 85,4 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Helesinised kuni pastellsinised ümmargused kaksikkumerad, ligikaudu 7,6 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükkis „T“ ja teisel küljel „1“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Teriflunomide Viatris on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanutele ja lastele alates 10 aasta vanusest (oluline teave populatsioonide kohta, kellel efektiivsus on kindlaks tehtud, vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima hulgiskleroosi ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Teriflunomiidi soovitatav annus täiskasvanutel on 14 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed (10-aastased ja vanemad)

Lastel (10-aastastel ja vanematel) sõltub soovitatav annus kehakaalust:

- lastel kehakaaluga > 40 kg: 14 mg üks kord ööpäevas;
- lastel kehakaaluga ≤ 40 kg: 7 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed, kes saavutavad stabiilse kehakaalu üle 40 kg, tuleb üle viia annusele 14 mg üks kord ööpäevas.

Teriflunomide Viatris on saadaval ainult 14 mg õhukese polümeerikattega tablettidena. Seetõttu ei ole Teriflunomide Viatris't võimalik manustada patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 14 mg. Kui on vaja muud annust, tuleb kasutada mõnda teist teriflunomiidi sisaldavat preparaati, millest on vajalik variant olemas.

Patsientide erirühmad

Eakad

Teriflunomiidi tuleb kasutada ettevaatusega 65-aastastel ja vanematel patsientidel, sest andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on ebapiisavad.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel, kes ei saa dialüüsravi.

Dialüüsravi saavaid raske neerukahjustusega patsiente ei ole uuritud. Teriflunomiid on sellele populatsioonile vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Teriflunomiid on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Lapsed (vanuses alla 10 aasta)

Teriflunomiidi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 10 aasta ei ole veel tõestatud.

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tabletid on suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb väheses veega tervelt alla neelata. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega patsiendid (Childi-Pugh' klass C).

Rasedad või fertiilses eas naised, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda niikaua, kui teriflunomiidi sisaldus vereplasmas on üle 0,02 mg/l (vt lõik 4.6). Rasedus tuleb enne ravi alustamist välistada (vt lõik 4.6).

Imetavad naised (vt lõik 4.6).

Raske immuunpuudulikkusega, nt omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga (AIDS) patsiendid.

Oluliselt kahjustatud lümfisüsteemiga või olulise aneemia, leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeeniaga patsiendid.

Raske aktiivse infektsiooniga patsiendid kuni paranemiseni (vt lõik 4.4).

Dialüüsravi saavad raske neerukahjustusega patsiendid, sest kliiniline kogemus selle patsiendirühmaga on ebapiisav.

Raske hüpoproteineemiaga patsiendid, nt nefrootilise sündroomi puhul.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Monitoorimine

Enne ravi

Enne ravi alustamist teriflunomiidiga tuleb hinnata järgmist:

- vererõhk;

- alaniini aminotransferaas / seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaas (ALAT/SGPT);
- täielik hemogramm koos leukotsüütide diferentsiaalloenduse ja trombotsüütide arvuga.

Ravi ajal

Ravi ajal teriflunomiidiga tuleb jälgida järgmist:

- vererõhk,
 - kontrollida regulaarselt;
- alaniini aminotransferaas / seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaas (ALAT/SGPT),
 - maksaensüümide aktiivsust peab kontrollima vähemalt iga 4 nädala järel esimesel 6 ravikuul ja seejärel regulaarselt;
 - täiendavat monitoorimist peab kaaluma Teriflunomide Viatrix'e manustamisel eelneva maksakahjustusega patsientidele, manustamisel koos teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega või kui see on näidustatud kliiniliste nähtude ja sümptomite alusel, nt selge põhjusteta iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, anoreksia, ikterus ja/või tume uriin. Maksaensüümide aktiivsust peab kontrollima iga kahe nädala järel esimesel 6 ravikuul ning seejärel vähemalt iga 8 nädala järel vähemalt 2 aasta vältel pärast ravi alustamist;
 - ALAT-i (SGPT) aktiivsuse suurenemise korral 2...3 korda üle normväärtuse ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) on vajalik iganädalane monitooring;
- täielik hemogramm tuleb teha ravi ajal tekkivate kliiniliste nähtude ja sümptomite põhjal (nt infektsioonid).

Eritumise kiirendamine

Teriflunomiid eritub vereplasmast aeglaselt. Ilma eritumise kiirendamiseta kulub keskmiselt 8 kuud, et saavutada kontsentratsiooni vähenemine vereplasmas alla 0,02 mg/l, kuid individuaalse varieeruvuse tõttu võib toimeaine eritumine kesta kuni 2 aastat. Eritumise kiirendamist saab kasutada mis tahes ajal pärast teriflunomiidi manustamise lõpetamist (protseduuri üksikasju vt lõigud 4.6 ja 5.2).

Toimed maksale

Teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Aktiivsuse suurenemine ilmnes enamasti esimesel 6 ravikuul.

Ravi ajal teriflunomiidiga on täheldatud ravimist tingitud maksakahjustuse (*drug-induced liver injury*, DILI) juhte, mis mõnikord on olnud eluohtlikud. Enamik DILI juhtudest tekkisid mõne nädala kuni mõne kuu jooksul pärast ravi alustamist teriflunomiidiga, kuid DILI võib tekkida ka pikaajalisel ravil. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja DILI risk teriflunomiidiga seoses on suurem patsientidel, kellel on eelnev maksakahjustus, kes saavad samaaegset ravi teiste hepatotoksiliste ravimitega ja/või tarbivad alkoholi märkimisväärses koguses. Seetõttu peab patsiente hoolikalt jälgima maksakahjustuse nähtude ja sümptomite suhtes.

Maksakahjustuse kahtluse korral tuleb ravi teriflunomiidiga katkestada ja kaaluda eritumise kiirendamist. Ravi teriflunomiidiga tuleb lõpetada, kui maksaensüümide aktiivsuse suurenemine rohkem kui 3 korda üle normväärtuse üläpiiri on leidnud kinnitust.

Ravi katkestamisel peab maksatalitluse laboratoorseid näitajaid kontrollima kuni transaminaaside aktiivsuse normaliseerumiseni.

Hüpoproteineemia

Teriflunomiid seondub suurel määral valkudega ja seondumine sõltub albumiini kontsentratsioonist, mistõttu on ootuspärane vaba teriflunomiidi kontsentratsiooni suurenemine vereplasmas hüpoproteineemiaga patsientidel, nt nefrootilise sündroomi korral. Teriflunomiidi ei tohi kasutada raske hüpoproteineemiaga patsientidel.

Vererõhk

Ravi ajal teriflunomiidiga võib vererõhk tõusta (vt lõik 4.8). Vererõhku tuleb kontrollida enne ravi algust teriflunomiidiga ja seejärel perioodiliselt. Enne ravi ja ravi ajal teriflunomiidiga peab kõrge vererõhku asjakohaselt ravima.

Infektsioonid

Raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb ravi alustamine teriflunomiidiga edasi lükata kuni infektsiooni paranemiseni.

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud teriflunomiidiga seoses tõsiste infektsioonide sagenemist (vt lõik 4.8). Teriflunomiidi kasutamisel on teatatud herpesviirusnakkuste, sealhulgas suuõõne herpese ja vöötohatis juhtudest (vt lõik 4.8), millest mõned on olnud tõsised, sealhulgas herpeediline meningoentsefaliit ja herpese levik. Need võivad tekkida mis tahes hetkel ravi ajal. Teriflunomiidi immunomoduleeriva toime tõttu tuleb kaaluda ravi lõpetamist teriflunomiidiga, kui patsiendil tekib mis tahes tõsine infektsioon, ning enne ravi taasalustamist tuleb uuesti hinnata kasu/riski suhet. Pika poolväärtusaja tõttu võib kaaluda eritumise kiirendamist kolestüramiini või aktiivsõega.

Teriflunomiidiga ravitavatele patsientidele tuleb anda juhised teatada arstile infektsioonisümptomitest. Aktiivse ägeda või kroonilise infektsiooniga patsiendid ei tohi alustada ravi teriflunomiidiga enne infektsiooni(de)st paranemist.

Teriflunomiidi ohutus latentse tuberkuloosinakkusega isikutel ei ole teada, sest tuberkuloosi sõeluuringuid kliinilistes uuringutes süstemaatiliselt läbi ei viidud. Tuberkuloosi sõeluuringus positiivse tulemuse saanud patsiente tuleb nõuetekohaselt ravida enne ravi alustamist.

Hingamisteede reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (IKH) ja pulmonaalse hüpertensiooni juhtudest seoses teriflunomiidiga.

Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on anamneesis IKH.

IKH võib tekkida igal ajal ravi vältel ning avalduda kliiniliselt erinevalt.

IKH võib lõppeda surmaga. Esmaselt tekkivad või halvenevad respiratoorsed sümptomid, nagu püsiv köha ja düspnoe, võivad olla põhjuseks ravi katkestamisele ja asjakohaseks täiendavaks uurimiseks. Kui on vajalik ravimi manustamise katkestamine, tuleb kaaluda eritumise kiirendamist.

Hematoloogilised toimed

Täheldati vere valgeliblede arvu keskmist vähenemist alla 15% lähteväärtusest (vt lõik 4.8). Ettevaatusabinõuna peab enne ravi alustamist olema äsja tehtud täielik hemogramm koos leukotsüütide diferentsiaallooduse ja trombotsüütide arvuga ning ravi ajal peab täielikku hemogrammi kontrollima, kui see on näidustatud kliiniliste sümptomite ja nähtude alusel (nt infektsioonid).

Eelneva aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel ning kahjustatud luuüdistalitlusega või luuüdi pärssumise ohuga patsientidel on suurem oht hematoloogiliste häirete tekkeks. Selliste toimete tekkimisel tuleb kaaluda eritumise kiirendamist (vt ülal) teriflunomiidi sisalduse vähendamiseks vereplasmas.

Raskete hematoloogiliste reaktsioonide, k.a pantsütopeenia tekkel tuleb ravi teriflunomiidiga ja mis tahes muu müelosupressiivne ravi katkestada ja kaaluda teriflunomiidi eritumise kiirendamist.

Nahareaktsioonid

Teriflunomiidiga seoses on teatatud raske nahareaktsiooni juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga, k.a Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Kui täheldatakse naha- ja/või limaskestareaktsioone (haavandiline stomatiit), millega seoses tekib raske generaliseerunud nahareaktsiooni (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom) või eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon) kahtlus, tuleb ravi teriflunomiidiga ja mis tahes muu võimalik seotud ravi lõpetada ja viivitamatult alustada eritumise kiirendamist. Sellistel juhtudel ei tohi patsientidele teriflunomiidi enam manustada (vt lõik 4.3).

Teriflunomiidi manustamisel on teatatud psoriaasi (k.a pustuloosne psoriaas) esmatekkest ja olemasoleva psoriaasi süvenemisest. Kaaluda võib ravi lõpetamist ja eritumise kiirendamise alustamist, arvestades patsiendi haigust ja haiguslugu.

Perifeerne neuropaatia

Teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest (vt lõik 4.8). Enamik patsientidest paranes pärast ravi lõpetamist teriflunomiidiga. Lõplik tulemus varieerus siiski suuresti, st mõnel patsiendil neuropaatia taandus ja mõnel patsiendil jäid sümptomid püsima. Kui teriflunomiidiga ravitaval patsiendil diagnoositakse perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi lõpetamist teriflunomiidiga ja eritumise kiirendamist.

Vaktsineerimine

Kaks kliinilist uuringut on näidanud, et vaktsineerimised inaktiveeritud uusantigeeniga (neoantigeen; esmane vaktsineerimine) või meenutusantigeeniga (*recall*-antigeen; kordusvaktsineerimine) on ravi ajal teriflunomiidiga efektiivsed ja ohutud. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamisega kaasneb infektsioonioht ning seetõttu peab seda vältima.

Immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi

Leflunomiid on teriflunomiidi lähteaine, mistõttu ei soovitata teriflunomiidi ja leflunomiidi koos manustada. Manustamist koos hulgiskleroosi raviks kasutatavate kasvajakasvatajate või immunosupressiivsete ravimitega ei ole uuritud. Ohutusuuringutes, kus teriflunomiidi manustati samaaegselt beetainterferooni või glatirameeratsetaadiga kuni ühe aasta vältel, ei leitud ühtki spetsiifilist ohutusprobleemi, kuid täheldati kõrvaltoimete sagenemist võrreldes teriflunomiidi monoterapiaga. Nende ravimkombinatsioonide pikaajaline ohutus hulgiskleroosi ravis ei ole tõestatud.

Üleminek ravile või ravilt teriflunomiidiga

Kliiniliste andmete põhjal teriflunomiidi samaaegse manustamise kohta beetainterferooniga või glatirameeratsetaadiga ei ole ooteaeg vajalik, alustades ravi teriflunomiidiga pärast beetainterferooni või glatirameeratsetaati või alustades ravi beetainterferooni või glatirameeratsetaadiga pärast teriflunomiidi.

Natalizumabi pika poolväärtusaja tõttu võib organismis sisalduda mõlemat ravimit ja avalduda võivad immunoloogilised koostoimed ravi alustamisel teriflunomiidiga kuni 2...3 kuud pärast ravi lõpetamist natalizumabiga. Seetõttu peab olema ettevaatlik, minnes üle ravilt natalizumabiga ravile teriflunomiidiga.

Fingolimoodi poolväärtusaja põhjal on pärast ravi lõpetamist fingolimoodiga vajalik 6-nädalane ravivaba periood vereringe puhastumiseks ja 1...2-kuuline periood lümfotsüütide normaalse arvu taastumiseks. Alustades sel perioodil ravi teriflunomiidiga, on tulemuseks mõlema ravimi samaaegne süsteemne saadavus. See võib viia aditiivse toimeni immuunsüsteemile, mistõttu peab olema ettevaatlik.

Pärast korduvat manustamist annuses 14 mg hulgiskleroosiga patsientidele oli $t_{1/2z}$ mediaan ligikaudu 19 päeva. Kui otsustatakse ravi teriflunomiidiga lõpetada, on teise ravimiga 5-kordse poolväärtusaja jooksul (ligikaudu 3,5 kuud, kuid mõnel patsiendil võib see pikem olla) ravi alustamise tulemuseks

samaaegne süsteemne saadavus teriflunomiidiga. See võib viia aditiivse toimeni immuunsüsteemile, mistõttu peab olema ettevaatlik.

Mõju ioniseeritud kaltsiumi sisalduse määramisele

Sõltuvalt kasutatavast ioniseeritud kaltsiumi analüsaatorist (nt vere gaasianalüsaator) võib ioniseeritud kaltsiumi sisalduse mõõtetulemus ravi ajal leflunomiidi ja/või teriflunomiidiga (leflunomiidi aktiivne metaboliit) olla väärtalt liiga väike. Seetõttu tuleb leflunomiidi või teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel täheldatud ioniseeritud kaltsiumi sisalduse vähenemise usaldusväärsusesse suhtuda kahtlevalt. Kaheldavate mõõtetulemuste korral on soovitatav määrata albumiini järgi korrigeeritud seerumi kaltsiumi kogusisaldus.

Lapsed

Pankreatiit

Kliinilises uuringus lastel on teriflunomiidiga ravitud patsientidel täheldatud pankreatiidijuhte, millest mõned olid ägedad (vt lõik 4.8). Kliinilised sümptomid on muu hulgas kõhuvalu, iiveldus ja/või oksendamine. Nendel patsientidel oli amülaasi ja lipaasi aktiivsus seerumis suurenenud. Algusaeg varieerus mõnest kuust kuni kolme aastani. Patsiente peab teavitama pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb määrata pankrease ensüümid ja seotud laboratoorsed näitajad. Pankreatiidi diagnoosi kinnitumisel tuleb teriflunomiidi manustamine katkestada ja alustada eritumise kiirendamist (vt lõik 5.2).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoos

Teriflunomide Viatrix'e tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ainete farmakokineetilised koostoimed teriflunomiidiga

Teriflunomiidi peamine biotransformatsiooni rada on hüdroolüüs ja kõrvalrada oksüdatsioon.

Tsütokroom P450 (CYP) ja transporterite tugevad indutseerijad.

Rifampitsiini (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A indutseerija) korduvate annuste (600 mg üks kord ööpäevas 22 päeva jooksul) ning väljavoolutransporterite P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistant protein*, BCRP) manustamisel koos teriflunomiidiga (ühikordne annus 70 mg) vähenes teriflunomiidi süsteemne saadavus ligikaudu 40%. Rifampitsiini ja muid teadaolevalt tugevatoimelisi CYP ja transporterite indutseerijaid, nagu karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja liht-naistepuna, peab ravi ajal teriflunomiidiga kasutama ettevaatlikult.

Kolestüramiin või aktiivsüsi

Teriflunomiidiga ravitavatele patsientidele ei ole soovitatav manustada kolestüramiini või aktiivsütt, välja arvatud eritumise kiirendamiseks, sest see viib kontsentratsiooni kiire ja olulise vähenemiseni vereplasmas. Mehhanismiks arvatakse olevat teriflunomiidi enterohepaatilise retsirkulatsiooni ja/või gastrointestinaalse dialüüsi katkestamine.

Teriflunomiidi farmakokineetilised koostoimed teiste ainetega

Teriflunomiidi toime CYP2C8 substraadile repagliniidile

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt suurenesid repagliniidi keskmine $C_{\max}$ ja AUC (vastavalt 1,7 ja 2,4 korda), mis viitab, et teriflunomiid on CYP2C8 inhibiitor *in vivo*. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kasutades CYP2C8 vahendusel metaboliseeruvaid ravimeid, nt repagliniidi, paklitakseeli, pioglitasoni ja rosiglitasoni ravi ajal teriflunomiidiga.

Teriflunomiidi toime suukaudsetele rasestumisvastastele ravimitele 0,03 mg etüüülöstradioolile ja 0,15 mg levonorgestreelile

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt suurenesid etüüülöstradiooli keskmine $C_{\max}$ ja AUC_{0–24} (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda) ning levonorgestreeli $C_{\max}$ ja AUC_{0–24} (vastavalt 1,33 ja 1,41 korda). Kuigi see teriflunomiidi koostoime ei mõjuta eeldatavasti suukaudsete rasestumisvastaste ravimite efektiivsust, tuleb pöörata tähelepanu teriflunomiidiga samaaegselt kasutatavate suukaudsete rasestumisvastaste ravimite valikule või annuse kohandamisele.

Teriflunomiidi toime CYP1A2 substraadile kofeiinile

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt suurenesid kofeiini (CYP1A2 substraadi) keskmine $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 18% ja 55%, mis viitab, et teriflunomiid võib olla CYP1A2 nõrk indutseerija *in vivo*. Seetõttu peab olema ettevaatlik, kasutades CYP1A2 vahendusel metaboliseeruvaid ravimeid (nt duloksetiin, alosetroon, teofülliin ja tisanidiin) ravi ajal teriflunomiidiga, sest nende ravimite efektiivsus võib väheneda.

Teriflunomiidi toime varfariinile

Teriflunomiidi korduv manustamine ei mõjutanud S-varfariini farmakokineetikat, mis viitab, et teriflunomiid ei ole CYP2C9 inhibiitor ega indutseerija. Teriflunomiidi manustamisel koos varfariiniga täheldati siiski rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR) maksimaalse väärtuse vähenemist 25% võrreldes varfariini monoterapiaga. Seetõttu on teriflunomiidi manustamisel koos varfariiniga soovitatav INR-i hoolikas kontroll ja jälgimine.

Teriflunomiidi toime orgaanilise anioonide transporter 3 (OAT3) substraatidele

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt suurenesid tsefakloori keskmine $C_{\max}$ ja AUC (vastavalt 1,43 ja 1,54 korda), mis viitab, et teriflunomiid on OAT3 inhibiitor *in vivo*. Seetõttu tuleb teriflunomiidi manustamisel koos OAT3 substraatide, nt tsefakloori, bensüülpenitsilliini, tsiprofloksatsiini, indometatsiini, ketoprofeeni, furosemiidi, tsimetidiini, metotreksaadi ja zidovudiiniga olla ettevaatlik.

Teriflunomiidi toime BCRP ja/või orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi B1 ja B3 (OATP1B1/3) substraatidele

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt suurenesid rosuvastatiini keskmine $C_{\max}$ ja AUC (vastavalt 2,65 ja 2,51 korda). Rosuvastatiini süsteemse saadavuse suurenemisel vereplasmas ei olnud siiski nähtavat mõju HMG-CoA-reduktaasi aktiivsusele. Rosuvastatiini manustamisel koos teriflunomiidiga on soovitatav vähendada rosuvastatiini annust 50%. Teiste BCRP substraatide (nt metotreksaat, topotekaan, sulfasalasiin, daunorubitsiin, doksorubitsiin) ja OATP perekonna, eriti HMG-Co-reduktaasi inhibiitorite substraatide (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, metotreksaat, nategliniid, repagliniid, rifampitsiin) manustamisel koos teriflunomiidiga tuleb samuti olla ettevaatlik. Patsiente peab hoolikalt jälgima nende ravimite ülemäärase süsteemse saadavuse sümptomite suhtes ja tuleb kaaluda nende ravimite annuse vähendamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kasutamine meestel

Teriflunomiidiga ravitud meeste vahendatud embrüofetaalse toksilisuse riski peetakse väikeseks (vt lõik 5.3).

Rasedus

Teriflunomiidi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Teriflunomiidi kasutamine raseduse ajal võib põhjustada tõsiseid kaasasündinud väärarenguid.

Teriflunomiid on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda, niikaua kui teriflunomiidi sisaldus vereplasmas on üle 0,02 mg/l, kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Selle perioodi jooksul peavad naised mis tahes rasestumisvastase vahendi kasutamise lõpetamist või selle vahetamist teise vastu arutama oma raviarstiga. Tütarlapsi ja nende vanemaid või hooldajaid tuleb teavitada vajadusest pöörduda arstile, kui teriflunomiidiga ravitaval tüdrukul tekib menstruatsioon. Uusi fertiilses eas patsiente peab nõustama rasestumisvastaste vahendite kasutamises ja teavitama võimalikust riskist lootele. Peab kaaluma suunamist günekoloogile.

Patsiente tuleb teavitada, et menstruatsiooni hilinemisel või raseduse kahtluse korral mis tahes muul põhjusel, peavad nad lõpetama teriflunomiidi manustamise ja otsekohe teavitama oma arsti, et teha rasedustest ja positiivse tulemuse korral peavad arst ja patsient arutama ohtu rasedusele. On võimalik, et teriflunomiidi kontsentratsiooni kiire vähendamine veres järgnevalt kirjeldatud eritumise kiirendamise abil menstruatsiooni hilinemise alguses võib vähendada riski lootele.

Teriflunomiidiga ravitavatel naistel, kes soovivad rasestuda, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja soovitatav on eritumist kiirendada, et saavutada kiiremini kontsentratsioon alla 0,02 mg/l (vt allpool).

Ilma eritumist kiirendamata võib teriflunomiidi sisaldus vereplasmas püsida üle 0,02 mg/l keskmiselt 8 kuud, kuid mõnel patsiendil võib kontsentratsiooni vähenemine vereplasmas alla 0,02 mg/l kesta kuni 2 aastat. Seetõttu tuleb teriflunomiidi kontsentratsiooni vereplasmas mõõta enne, kui naispatsient üritab rasestuda. Kui teriflunomiidi mõõdetud kontsentratsioon vereplasmas on alla 0,02 mg/l, tuleb seda uuesti mõõta vähemalt 14-päevase intervalliga. Kui mõlemal määramiskorral on kontsentratsioonid vereplasmas alla 0,02 mg/l, ei ole oht lootele ootuspärane.

Lisaküsimuste tekkimisel proovide analüüsimise kohta pöörduge palun müügiloa hoidja või tema kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

Eritumise kiirendamine

Pärast ravi lõpetamist teriflunomiidiga

- manustatakse 8 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas 11 päeva jooksul või 4 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas, kui 8 g kolestüramiini 3 korda ööpäevas osutub talumatuks;
- alternatiivselt võib manustada 50 g aktiivsöe pulbrit iga 12 tunni järel 11 päeva jooksul.

Pärast eritumise kiirendamist ükskõik kummal meetodil on siiski nõutav kontsentratsiooni vähenemine vereplasmas alla 0,02 mg/l, mõõdetuna 2 eraldi analüüsiga vähemalt 14-päevase intervalliga, ning pooleteise kuu pikkune ooteaeg enne viljastumist pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset mõõtmist vereplasmas.

Nii kolestüramiini kui aktiivsöe pulber võivad mõjutada östrogeenide ja progestageenide imendumist sedavõrd, et usaldusväärne kontratseptsioon suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega ei ole eritumise kiirendamise ajal kolestüramiini või aktiivsöe pulbriga garanteeritud. Soovitatav on kasutada alternatiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud teriflunomiidi eritumist rinnapiima. Teriflunomiid on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsed pole näidanud toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3). Kuigi inimeste kohta andmed puuduvad, ei ole oodata toimet ei meeste ega naiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teriflunomiid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kõrvaltoimete, nt pööratustunde tekkimisel, millest on teatatud teriflunomiidi lähteaine leflunomiidi puhul, võib väheneda patsiendi võime kontsentreeruda ja asjakohaselt reageerida. Sellistel juhtudel peavad patsiendid vältima autojuhtimist ja masinate kasutamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed teriflunomiidiga ravitud (7 mg ja 14 mg) patsientidel olid peavalu (17,8%; 15,7%), diarröa (13,1%; 13,6%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (13%; 15%), iiveldus (8%; 10,7%) ja alopeetsia (9,8%; 13,5%). Üldjuhul olid peavalu, diarröa, iiveldus ja alopeetsia kerge kuni keskmise raskusega, mööduvad ja viisid harva ravi katkestamiseni.

Teriflunomiid on leflunomiidi peamine metaboliit. Leflunomiidi ohutusprofiil reumatoidartriiti või psoriaatilist artriiti põdevatel patsientidel võib kohalduda teriflunomiidi määramisel hulgiskleroosiga patsientidele.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teriflunomiidi hinnati kokku 2267 patsiendil, kellele manustati teriflunomiidi (1155 patsiendile 7 mg teriflunomiidi ja 1112 patsiendile 14 mg teriflunomiidi) üks kord ööpäevas kestuse mediaaniga ligikaudu 672 päeva neljas platseebokontrolliga uuringus (1045 patsiendile teriflunomiidi 7 mg ja 1002 patsiendile teriflunomiidi 14 mg) ja ühes aktiivkontrolliga võrdlusuuringus (110 patsienti mõlemas teriflunomiidi ravirühmas) ägenemistega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanud patsientidel.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, millest teatati teriflunomiidi platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täiskasvanutel teriflunomiidi annustega 7 mg või 14 mg. Sagedused on kokkuleppeliselt määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Gripp Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon Bronhiit Sinusiit Farüingiit Tsüstiit Viiruslik gastroenteriit Herpesviirus-infektsioonid ^b Hambainfektsioon Larüingiit <i>Tinea pedis</i>	Rasked infektsioonid k.a sepsis ^a			

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenias ^b Aneemia	Kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid < 100 x 10 ⁹ /l)			
Immuunsüsteemi häired		Kerged allergilised reaktsioonid	Ülitundlikkus-reaktsioonid (kiiret tüüpi või hilised), k.a anafülaksia ja angioödeem			
Ainevahetus- ja toitumishäired			Düslipideemia			
Psühhiaatrilised häired		Ärevus				
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia Ishias Karpaalkanali sündroom	Hüperesteesia Neuralgia Perifeerne neuropaatia			
Südame häired		Palpitatsioonid				
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon ^b				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Interstitsiaalne kopsuhaigus			Pulmonaalne hüpertensioon
Seedetrakti häired	Diarröa Iiveldus	Pankreatiit ^{b,c} Valu ülakõhus Oksendamine Hambavalu	Stomatiit Koliit			
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini amino-transferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine ^b	Gammaglutamüül transferaasi aktiivsuse (GGT) suurenemine ^b Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^b		Äge hepatiit		Ravimist tingitud maksa-kahjustus (DILI)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Lööve Akne	Küünte kahjustused Psoriaas (k.a pustuloosne psoriaas) ^{a,b} Rasked nahareaktsioonid ^a			
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihaste ja luude valu Müalgia Artralgia				
Neerude ja kuseteede häired		Pollakisuuria				
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Menorraagia				

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Valu Astenia ^a				
Uuringud		Kehakaalu langus Neutrofiilide arvu vähenemine ^b Leukotsüütide arvu vähenemine ^b Kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Posttraumaatiline valu			

^a: vt üksikasjaliku kirjelduse alalõiku

^b: vt lõik 4.4

^c: lastel läbi viidud kontrollrühmaga kliinilise uuringu põhjal on sagedus lastel „sage“; täiskasvanutel on sagedus „aeg-ajalt“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Alopeetsia

Alopeetsiast teatati kui juuste hõrenemisest, juuste tiheduse vähenemisest või juuste väljalangemisest koos juuste tekstuuriga muutusega või ilma 13,9%-l patsientidest, keda raviti 14 mg teriflunomiidiga, võrreldes 5,1% patsientidega, kes said platseebot. Enamikku juhtudest kirjeldati difuussetena või üle peanaha generaliseerunudena (täielikust juuste väljalangemisest ei teatatud); need tekkisid sagedamini esimese 6 kuu jooksul ning taandusid 121 patsiendil 139-st (87,1%), keda raviti teriflunomiidiga annuses 14 mg. Alopeetsia tõttu katkestati ravi 1,3%-l teriflunomiidi 14 mg annuse rühmas võrreldes 0,1%-ga platseeborühmas.

Toimed maksale

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel täheldati järgmist.

ALAT-i aktiivsuse suurenemine (laboriandmete põhjal) võrreldes algväärtusega platseebokontrolliga uuringute ohutuspopsulatsioonis		
	platseebo (N = 997)	14 mg teriflunomiid (N = 1002)
> 3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
> 5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
> 10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
> 20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALAT > 3 ULN ja TBILI > 2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Transaminaaside aktiivsuse kerget suurenemist (ALAT-i väiksem kui 3-kordne normväärtuse ülempiir (ULN) või sellega võrdne) täheldati teriflunomiidiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes sagedamini. Suurenemine üle 3-kordse ULN-i jaotus ravirühmade vahelt võrdselt. Transaminaaside aktiivsus suurenes enamasti esimesel 6 ravikuul ja olid pöördumisele pärast ravi lõppu. Taastumisaeg varieerus kuudest aastateni.

Toimed vererõhule

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel täheldati järgmist:

- süstoolne vererõhk oli > 140 mm Hg 19,9%-l patsientidest, kellele manustati teriflunomiidi 14 mg/ööpäevas, võrreldes 15,5%-ga platseebot saanud patsientidest;

- süstoolne vererõhk oli > 160 mm Hg 3,8%-l patsientidest, kellele manustati teriflunomiidi 14 mg/ööpäevas, võrreldes 2,0%-ga platseebot saanud patsientidest;
- diastoolne vererõhk oli > 90 mm Hg 21,4%-l patsientidest, kellele manustati teriflunomiidi 14 mg/ööpäevas, võrreldes 13,6%-ga platseebot saanud patsientidest.

Infektsioonid

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel ei täheldatud tõsiste infektsioonide sagenemist 14 mg teriflunomiidiga ravitud patsientidel (2,7%) võrreldes platseebot saanud patsientidega (2,2%). Tõsised oportunistlikud infektsioonid tekkisid 0,2%-l mõlemas rühmas. Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest infektsioonidest, k.a sepsis, mis mõnikord lõppes surmaga.

Hematoloogilised toimed

Teriflunomiidii platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel täheldati vere valgeliblede arvu keskmist vähenemist (< 15% lähteväärtusest, peamiselt neutrofiilide ja lümfotsüütide arvu vähenemine; mõnedel patsientidel vähenes see rohkem). Vererakkude arvu keskmine vähenemine lähteväärtusega võrreldes tekkis esimese 6 nädala jooksul, seejärel stabiliseerus ravi jätkudes, kuid madalamal tasemel (vähem kui 15% lähteväärtusest). Mõju erütrotsüütide arvule (< 2%) ja trombotsüütide arvule (< 10%) oli vähem väljendunud.

Perifeerne neuropaatia

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel teatati perifeersest neuropaatiast, k.a polüneuropaatia ja mononeuropaatia (nt karpaalkanali sündroom) teriflunomiidiga ravitud patsientidel sagedamini kui platseebot saanud patsientidel. Olulise tähtsusega platseebokontrolliga uuringutes oli närvide juhtivuse uuringuga kinnitatud perifeersete neuropaatiade esinemissagedus 1,9% (17 patsienti 898-st) 14 mg teriflunomiidi puhul, võrreldes 0,4%-ga (4 patsienti 898-st) platseebo puhul. Ravi lõpetati viiel perifeerse neuropaatiaga patsiendil teriflunomiidi 14 mg rühmas. Neist 4 patsiendil teatati paranemisest pärast ravi katkestamist.

Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata neoplasmaad (k.a tsüstid ja polüübid)

Kliiniliste uuringute põhjal pahaloomuliste kasvaja tekkerisk teriflunomiidiga ilmselt ei suurene. Pahaloomuliste kasvaja, eriti lümfoproliferatiivsete häirete risk suureneb mõnede teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega (klassiefekt).

Rasked nahareaktsioonid

Pärast teriflunomiidi turuletulekut on teatatud rasketest nahareaktsiooni juhtudest (vt lõik 4.4).

Asteenia

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel oli asteenia esinemissagedus platseeborühmas 2,0%, 7 mg teriflunomiidi rühmas 1,6% ja 14 mg teriflunomiidi rühmas 2,2%.

Psoriaas

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel oli psoriaasi esinemissagedus platseeborühmas 0,3%, 7 mg teriflunomiidi rühmas 0,3% ja 14 mg teriflunomiidi rühmas 0,4%.

Seedetrakti häired

Täiskasvanutel on pärast turuletulekut harva teatatud pankreatiidist, k.a nekrotiseeriva pankreatiidi ja pankrease pseudotsüsti juhtudest. Pankrease kõrvaltoimejuhud võivad tekkida igal ajal teriflunomiidiga ravi vältel ning vajada ravi haiglas ja/või korrigeerivat ravi.

Lapsed

Täheldatud ohutusprofiil lastel (vanuses 10...17 aastat), kellele manustati teriflunomiidi iga päev, oli üldiselt sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Uuringus lastega (166 patsienti: 109 teriflunomiidi rühmas ja 57 platseeborühmas) teatati siiski pankreatiidist 1,8%-l (2/109) teriflunomiidiga ravitud patsientidest võrreldes juhtude puudumisega platseeborühmas topeltpimendatud faasis. Üks neist juhtudest nõudis haiglaravi ja vajab korrigeerivat ravi. Lastel, keda raviti teriflunomiidiga uuringu avatud faasis, tekkis 2 täiendavat pankreatiidijuhtu (ühast teatati kui tõsisest kõrvaltoimest, teine oli

mittetõsine juht kerge intensiivsusega) ja teatati ühest raskest ägeda pankreatiidi juhust (koos pseudopapilloomiga). Neist kolmest patsiendist kaks vajasisid haiglaravi. Kliinilised sümptomid olid muu hulgas kõhuvalu, iiveldus ja/või oksendamine ning neil patsientidel oli amülaasi ja lipaasi aktiivsus seerumis suurenenud. Kõik patsiendid paranesid pärast ravi katkestamist ja eritumise kiirendamist (vt lõik 4.4) ning korrigeerivat ravi.

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati lastel sagedamini kui täiskasvanutel:

- alopeetsiast teatati 22,0%-l teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 12,3%-l platseebot saanud patsientidest;
- infektsioonidest teatati 66,1%-l teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 45,6%-l platseebot saanud patsientidest; nende seas teatati teriflunomiidi manustamisel sagedamini nasofarüngiidist ja ülemiste hingamisteede infektsioonidest;
- kreatiini fosfokinaasi (*creatine phosphokinase*, CPK) aktiivsuse suurenemisest teatati 5,5%-l teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 0%-l platseebot saanud patsientidest; enamik juhte oli seotud dokumenteeritud füüsilise treeninguga;
- paresteesiast teatati 11,0%-l teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 1,8%-l platseebot saanud patsientidest;
- kõhuvalust teatati 11,0%-l teriflunomiidiga ravitud patsientidest *versus* 1,8%-l platseebot saanud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Puudub kogemus teriflunomiidi üleannustamise või mürgistuse kohta inimestel. Tervetele isikutele manustati teriflunomiidi 70 mg ööpäevas 14 päeva jooksul. Kõrvaltoimed olid kooskõlas teriflunomiidi ohutusprofiiliga hulgiskleroosiga patsientidel.

Ravi

Üleannustamise või mürgistuse korral on soovitatav kiirendada puhastumist kolestüramiini või aktiivsõega. Soovitatav eritumise kiirendamise meetod on 8 g kolestüramiini kolm korda ööpäevas 11 päeva jooksul. Kui seda hästi ei taluta, võib manustada 4 g kolestüramiini kolm korda ööpäevas 11 päeva jooksul. Alternatiivselt, kui kolestüramiin ei ole saadaval, võib kasutada 50 g aktiivsütt kaks korda ööpäevas 11 päeva jooksul. Lisaks, kui see taluvusprobleemide tõttu vajalik on, ei pea kolestüramiini või aktiivsütt manustama järjestikustel päevadel (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, divesinikorotaatdehüdrogenaasi (dhodh) inhibiitorid, ATC kood: L04AK02.

Toimemehhanism

Teriflunomiid on põletikuvastase toimega immuunmoduleeriv aine, mis inhibeerib selektiivselt ja taaspöörduvalt mitokondriaalset ensüümi dihidroorotaadi dehüdrogenaasi (DHO-DH), mis seondub funktsionaalselt hingamisahelaga. Pärssimise tulemusena vähendab teriflunomiid üldiselt kiirelt jagunevate rakkude proliferatsiooni, mis vajavad kasvuks pürimidiini *de novo* sünteesi. Teriflunomiidi

täpset toimemehhanismi hulgiskleroosile veel täielikult ei mõisteta, kuid seda vahendab lümfotsüütide arvu vähenemine.

Farmakodünaamilised toimed

Immuunsüsteem

Toimed immuunrakkude arvule veres. Platseebokontrolliga uuringutes vähendas teriflunomiid annuses 14 mg üks kord päevas vähesel määral lümfotsüütide arvu, keskmiselt alla $0,3 \times 10^9/l$, mis ilmnes esimesel 3 ravikuul ning seejärel tase püsis ravi lõpuni.

QT-intervalli pikendamise potentsiaal

Platseebokontrolliga QT-uuringus tervete uuritavatega ei täheldatud teriflunomiidil keskmise tasakaalukontsentratsiooni korral mingit potentsiaali QTcF-intervalli pikendamiseks platseeboga võrreldes: suurim keskmine ajaliselt vastav erinevus teriflunomiidi ja platseebo vahel oli 3,45 ms ning 90% usaldusvahemiku ülemine piir oli 6,45 ms.

Toime neerude tubulaarfunktsioonile

Platseebokontrolliga uuringutes täheldati teriflunomiidiga ravitud patsientidel seerumi kusihepatisalalduse keskmist vähenemist 20%...30% võrreldes platseebot saanud patsientidega. Seerumi fosforisalduse keskmine vähenemine teriflunomiidi rühmas oli ligikaudu 10% võrreldes platseeboga. Need toimed on arvatavasti seotud tubulaarse eritumise suurenemisega neerudes, mitte glomerulaarfunktsiooni muutustega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Teriflunomiidi efektiivsust tõestati kahes platseebokontrolliga uuringus, nn TEMSO- ja TOWER-uuringutes, milles hinnati teriflunomiidi, manustatuna annuses 7 mg ja 14 mg üks kord ööpäevas ägenemistega kulgeva hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientidele.

TEMSO-uuringusse juhuslikustati kokku 1088 ägenemistega kulgeva hulgiskleroosiga patsienti, kellele manustati teriflunomiidi 7 mg ($n = 366$) või 14 mg ($n = 359$) või platseebot ($n = 363$) kokku 108 nädala jooksul. Kõigil patsientidel oli kinnitatud hulgiskleroosi diagnoos (McDonaldi kriteeriumite alusel (2001)), ägenemistega kliiniline kulg progresseerumisega või ilma ja vähemalt 1 ägenemine uuringule eelneva aasta jooksul või vähemalt 2 ägenemist uuringule eelneva 2 aasta jooksul. Uuringusse kaasamisel oli patsientide skoor puudeseisundi laiendatud skaalal (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) $\leq 5,5$. Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 37,9 aastat. Enamikul patsientidest (91,5%) oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos, kuid patsientide alarühmal (4,7%) oli sekundaarse progresseerumisega või progresseeruv ägenemistega hulgiskleroos (3,9%). Keskmine ägenemiste arv uuringule eelnenud aastal oli 1,4 ning 36,2%-l patsientidest olid gadoliiniumiga esiletulevad kahjustused uuringu alguses. EDSS-i skoori mediaan uuringu alguses oli 2,50; 249 patsiendi (22,9%) EDSS-i skoori lähteväärtus oli $> 3,5$. Haiguse keskmine kestus alates esimeste sümptomite tekkest oli 8,7 aastat. Enamik patsientidest (73%) ei saanud haigust modifitseerivat ravi 2 uuringueelsel aastal. Uuringu tulemused on esitatud tabelis 1.

TEMSO-uuringu pikaajalise (kogu ravi kestuse mediaan oli ligikaudu 5 aastat, maksimaalne ravi kestus ligikaudu 8,5 aastat) ohutuse jätku-uuringu järelkontrolli kaugtulemustes ei ilmnunud uusi ega ootamatuid ohutusleide.

TOWER-uuringusse juhuslikustati kokku 1169 ägenemistega kulgeva hulgiskleroosiga patsienti, kellele manustati teriflunomiidi 7 mg ($n = 408$) või 14 mg ($n = 372$) või platseebot ($n = 389$) varieeruva kestusega ravina, mis lõppes 48 nädalat pärast viimase patsiendi juhuslikustamist. Kõigil patsientidel oli kinnitatud hulgiskleroosi diagnoos (McDonaldi kriteeriumite alusel (2005)), ägenemistega kliiniline kulg progresseerumisega või ilma ja vähemalt 1 ägenemine uuringule eelneva aasta jooksul või vähemalt 2 ägenemist uuringule eelneva 2 aasta jooksul. Uuringusse kaasamisel oli patsientide skoor puudeseisundi laiendatud skaalal (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) $\leq 5,5$. Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 37,9 aastat. Enamikul patsientidest (97,5%) oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos, kuid patsientide alarühmal (0,8%) oli sekundaarse

progresseerumisega või progresseeruv ägenemistega hulgiskleroos (1,7%). Keskmine ägenemiste arv uuringule eelnenud aastal oli 1,4. Gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste kohta andmed puuduvad. EDSS-i skoori mediaan uuringu alguses oli 2,50. 298 patsiendi (25,5%) EDSS-i skoor uuringu alguses oli > 3,5. Haiguse keskmine kestus alates esimeste sümptomite tekkest oli 8,0 aastat. Enamik patsientidest (67,2%) ei saanud haigust modifitseerivat ravi 2 uuringueelsel aastal. Uuringu tulemused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Peamised tulemused heakskiidetud annuse korral ravikavatsuslikus populatsioonis

	TEMZO-uuring		TOWER-uuring	
	Teriflunomiid 14 mg	Platseebo	Teriflunomiid 14 mg	Platseebo
N	358	363	370	388
Kliiniline tulemus				
Ägenemiste sagedus aasta kohta	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Riskide vahe (CI_{95%})</i>	−0,17 (−0,26; −0,08)***		−0,18 (−0,27; −0,09)****	
Ägenemiseta patsiendid 108. nädalal	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Riskitiheduste suhe (CI_{95%})</i>	0,72 (0,58; 0,89)**		0,63 (0,50; 0,79)****	
Puude püsiv progresseerumine 3 kuud 108. nädalal	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Riskitiheduste suhe (CI_{95%})</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
Puude püsiv progresseerumine 6 kuud 108. nädalal	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Riskitiheduste suhe (CI_{95%})</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MRT tulemusnäitajad			Ei mõõdetud	
Haiguskoormuse muutus 108. nädalal ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Muutus platseebo suhtes</i>	67%***			
Gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste keskmine arv 108. nädalal	0,38	1,18		
<i>Muutus platseebo suhtes (CI_{95%})</i>	−0,80 (−1,20; −0,39)****			
Eraldiseisvate aktiivsete kahjustuste arv skaneeringu kohta	0,75	2,46		
<i>Muutus platseebo suhtes (CI_{95%})</i>	69% (59%; 77%)****			

**** p < 0,0001; *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05 võrreldes platseeboga

(1) haiguskoormus – kahjustuse (T2 ja T1 hüpointensiivne) kogumaht milliliitris

Efektiivsus patsientidel, kellel on suure aktiivsusega haigus

Suure aktiivsusega haigusega patsientide alarühmas (n = 127) TEMSO-uuringus täheldati samalaadset ravitoimet ägenemiste ja 3-kuulise puude püsiva progresseerumise suhtes. Suure aktiivsusega haigus oli uuringuplaanis määratletud kui 2 või enam ägenemist ühe aasta vältel koos ühe või enama gadoliiniumiga esiletuleva kahjustusega aju MRT-uuringus. TOWER-uuringus sarnast alarühmaanalüüsi ei tehtud, sest MRT-uuringu tulemusi ei registreeritud.

Puuduvad andmed patsientide kohta, kellel puudus ravivastus täiemahulisele adekvaatsele ravikuurile beetainterferooniga (tavaliselt vähemalt 1-aastane ravi), oli vähemalt 1 ägenemine ravi foonil eelneval aastal ja vähemalt 9 T2-hüperintensiivset kahjustust aju MRT-uuringus või vähemalt 1 gadoliiniumiga esiletulev kahjustus ning patsientide kohta, kelle ägenemiste sagedus eelneval aastal püsis sama või suurenes, võrreldes kahe varasema aastaga.

TOPIC oli topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuring, milles hinnati teriflunomiidi annuses 7 mg ja 14 mg üks kord ööpäevas kuni 108 nädalat esimese kliinilise demüeliniseerumisjuhuga patsientidel (keskmine vanus 32,1 aastat). Esmane tulemusnäitaja oli aeg teise kliinilise episoodi tekkeni (taasteke). Kokku 618 patsienti juhustlikustati saama ravi teriflunomiidiga annuses 7 mg (n = 205) või 14 mg (n = 216) või platseebot (n = 197). Teise kliinilise episoodi risk 2 aasta vältel oli platseeborühmas 35,9% ja 14 mg teriflunomiidi rühmas 24,0% (riskitiheduste suhe: 0,57; 95% usaldusvahemik: 0,38...0,87, p = 0,0087). TOPIC-uuringu tulemused kinnitasid teriflunomiidi efektiivsust ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi ravis (sh varajane ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos koos demüeliniseerumise esimeste nähtude ja MRT-uuringul tuvastatud kahjustuste levikuga ajas ja ruumis).

Teriflunomiidi efektiivsust võrreldi subkutaanselt manustatava beeta-1a-interferooniga (soovitatavas annuses 44 µg kolm korda nädalas) 324 juhustlikustatud patsiendil uuringus (TENERE) minimaalse ravikestusega 48 nädalat (maksimaalselt 114 nädalat). Esmane tulemusnäitaja oli ravi ebaõnnestumise risk (kinnitust leidnud ägenemine või ravi püsiv katkestamine, sõltuvalt sellest, kumb enne juhtus). Teriflunomiidi 14 mg rühmas katkestas ravi püsivalt 22 patsienti 111-st (19,8%) järgnevatel põhjustel: kõrvalnähud (10,8%), efektiivsuse puudumine (3,6%), muu põhjus (4,5%) või järelkontrollist kõrvalejäämine (0,9%). Beeta-1a-interferooni rühmas katkestas ravi püsivalt 30 patsienti 104-st (28,8%) järgnevatel põhjustel: kõrvalnähud (21,2%), efektiivsuse puudumine (1,9%), muu põhjus (4,8%) või kõrvalekalded uuringuplaanist (1%). Teriflunomiid ei olnud beeta-1a-interferoonist esmase tulemusnäitaja osas parem: Kaplani-Meieri meetodil hinnatud ebaõnnestunud raviga patsientide osakaal 96. nädalal oli teriflunomiidi 14 mg rühmas 41,1% ja beeta-1a-interferooni rühmas 44,4% (p = 0,595).

Lapsed

Lapsed ja noorukid (vanuses 10...17 aastat)

Uuring EFC11759/TERIKIDS oli rahvusvaheline topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuring ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosiga 10...17-aastastel lastel, milles hinnati teriflunomiidi, manustatuna üks kord ööpäevas (kohandatud annuses, et saavutada võrdne süsteemne saadavus täiskasvanute annusega 14 mg) kuni 96 nädala jooksul, millele järgnes avatud jätku-uuring. Kõigil patsientidel oli enne uuringut olnud vähemalt üks ägenemine 1 aasta jooksul või kaks ägenemist 2 aasta jooksul. Neuroloogilised hindamised viidi läbi sõeluuringul ja iga 24 nädala järel kuni lõpetamiseni ning plaanivälistel visiitidel ägenemise kahtluse korral. Patsiendid, kellel tekkis kliiniline ägenemine või suur aktiivsus MRT-uuringul, st vähemalt 5 uut või suurenevat T2 kahjustuskollet kahel järjestikusel skaneerimisel, viidi aktiivravi tagamiseks enne 96. nädalat üle avatud jätku-uuringusse. Esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese kliinilise ägenemiseni pärast juhustlikustamist. Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni või suure aktiivsuseni MRT-uuringus, ükskõik kumb tekkis esimesena, oli eelnevalt määratletud tundlikkuse analüüsina, sest hõlmas nii kliinilisi kui ka MRT-uuringu tingimusi avatud faasile üleminekuks.

Kokku juhustlikustati 166 patsienti suhtega 2 : 1 saama ravi teriflunomiidiga (n = 109) või platseebot (n = 57). Uuringusse kaasamisel oli patsientide EDSS-i skoor ≤ 5,5, keskmine vanus 14,6 aastat, keskmine kehakaal 58,1 kg ja haiguse keskmine kestus pärast diagnoosimist 1,4 aastat ning MRT-uuringus gadoliiniumiga esiletulevate T1 kahjustuskollete arvu keskmine lähteväärtus 3,9. Kõigil patsientidel oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos ja EDSS-i skoori lähteväärtuse mediaan oli 1,5. Keskmine raviaeg platseeboga oli 362 päeva ja teriflunomiidiga 488 päeva. Üleminek topeltpimeperioodilt avatud ravile suure aktiivsuse tõttu MRT-uuringus oli oodatust sagedasem ning oli platseeborühmas sagedasem ja varajasem kui teriflunomiidirühmas (26% platseebo, 13% teriflunomiid).

Teriflunomiid vähendas kliinilise ägenemise riski 34% võrreldes platseeboga, saavutamata statistilist olulisust ($p = 0,29$; tabel 2). Eelnevalt määratletud tundlikkuse analüüsis saavutas teriflunomiid kliinilise ägenemise või MRT-uuringus suure aktiivsuse riski liitnaitaja statistiliselt olulise vähenemise 43% võrreldes platseeboga ($p = 0,04$; tabel 2).

Teriflunomiid vähendas oluliselt uute ja suurenevate T2 kahjustuskollete arvu, 55% skaneeringu kohta ($p = 0,0006$; tagasivaatavas analüüsis ka T2 arvu lähteväärtusega korrigeerituna 34%, $p = 0,0446$) ja gadoliiniumiga esiletulevate T1 kahjustuskollete arvu skaneeringu kohta 75% ($p < 0,0001$; tabel 2).

Tabel 2. Uuringu EFC11759/TERIKIDS kliinilised ja MRT-uuringu tulemused

Uuringu EFC11759 ravikavatsuslik populatsioon	Teriflunomiid (N = 109)	Platseebo (N = 57)
Kliiniline tulemusnäitaja		
Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni, kinnitatud ägenemise tõenäosus (95% CI) 96. nädalal <i>kinnitatud ägenemise tõenäosus (95% CI) 48. nädalal</i>	0,39 (0,29; 0,48) <i>0,30 (0,21; 0,39)</i>	0,53 (0,36; 0,68) <i>0,39 (0,30; 0,52)</i>
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,66 (0,39; 1,11)^	
Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni või suur aktiivsus MRT-uuringus, kinnitatud ägenemise või MRT-uuringus suure aktiivsuse tõenäosus (95% CI) 96. nädalal <i>kinnitatud ägenemise või MRT-uuringus suure aktiivsuse tõenäosus (95% CI) 48. nädalal</i>	0,51 (0,41; 0,60) <i>0,38 (0,29; 0,47)</i>	0,72 (0,58; 0,82) <i>0,56 (0,42; 0,68)</i>
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Peamised MRT tulemusnäitajad		
Uute või suurenenud T2 kahjustuskollete kohandatud arv, hinnang (95% CI) <i>hinnang (95% CI), tagasivaatavas analüüsis kohandatud ka T2 arvu lähteväärtusega</i>	4,74 (2,12; 10,57) <i>3,57 (1,97; 6,46)</i>	10,52 (4,71; 23,50) <i>5,37 (2,84; 10,16)</i>
Suhteline risk (95% CI) Suhteline risk (95% CI), tagasivaatavas analüüsis kohandatud ka T2 arvu lähteväärtusega	0,45 (0,29; 0,71)** <i>0,67 (0,45; 0,99)*</i>	
Gadoliiniumiga esiletulevate T1 kahjustuskollete kohandatud arv, hinnang (95% CI)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Suhteline risk (95% CI)	0,25 (0,13; 0,51)***	
^ p ≥ 0,05 võrreldes platseeboga, * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001 Tõenäosust hinnati Kaplani-Meieri meetodil ja uuringuravi lõppes 96. nädalal.		

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama teriflunomiidi sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi lastel alates sünnist kuni vanuseni 10 aastat hulgiskleroosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Maksimaalsete plasmakontsentratsioonide saavutamise aja mediaan on 1...4 tundi pärast kõrge biosaadavusega (ligikaudu 100%) teriflunomiidi korduvat suukaudset annustamist.

Toidul pole teriflunomiidi farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

Tervete vabatahtlike ja hulgiskleroosiga patsientide andmetega teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal arvutatud keskmiste ennustatavate farmakokineetiliste parameetrite järgi saavutatakse tasakaalukontsentratsioon aeglaselt (st 95% tasakaalukontsentratsioon saavutatakse

ligikaudu 100 päevaga (3,5 kuuga)) ja hinnanguline AUC akumulatsiooni suhe on ligikaudu 34-kordne.

Jaotumine

Teriflunomiid seondub ulatuslikult plasmavalguga (> 99%), tõenäoliselt albumiiniga, ja jaotub peamiselt vereplasmas. Jaotusruumala pärast ühekordset intravenooset (i.v.) manustamist on 11 liitrit. See on siiski tõenäoliselt alahinnatud väärtus, sest rottidel täheldati ulatuslikku jaotumist elundites.

Biotransformatsioon

Teriflunomiid metaboliseerub mõõdukalt ja on ainuke vereplasmas tuvastatav komponent. Teriflunomiidi peamine biotransformatsiooni rada on hüdroolüüs ja kõrvalrada oksüdatsioon. Sekundaarsed rajad hõlmavad oksüdeerumist, N-atsetüleerumist ja konjugatsiooni sulfaadiga.

Eritumine

Teriflunomiid eritub seedetraktist peamiselt sapi kaudu muutumatu toimeaine kujul ja kõige tõenäolisemalt otsese sekretsiooni teel. Teriflunomiid on väljavoolutransporteri BCRP substraat, mis võib olla kaasatud otsesse sekretsiooni. 21 päeva jooksul eritub kokku 60,1% manustatud annusest roojaga (37,5%) ja uriiniga (22,6%). Pärast eritumise kiirendamist kolestüramiiniga eritus täiendavalt 23,1% (peamiselt roojaga). Teriflunomiidi tervete vabatahtlike ja hulgiskleroosiga patsientide populatsiooni farmakokineetika mudelit kasutades tehtud farmakokineetiliste parameetrite individuaalsete ennustuste põhjal oli $t_{1/2}$ mediaan pärast korduvaid 14 mg annuseid ligikaudu 19 päeva. Pärast ühekordset intravenooset manustamist oli teriflunomiidi kogu kliirens 30,5 ml/h.

Eritumise kiirendamine kolestüramiini ja aktiivsõega

Teriflunomiidi eritumist vereringest saab kiirendada kolestüramiini või aktiivsõe manustamisega, eeldatavalt tagasiimendumisprotsesside häirimise teel sooles. 11-päevase teriflunomiidi eritumise kiirendamise ajal (kas 8 g kolestüramiini kolm korda päevas, 4 g kolestüramiini kolm korda päevas või 50 g aktiivsütt kaks korda päevas pärast teriflunomiidiga ravi lõpetamist) mõõdetud teriflunomiidi kontsentratsioonid on näidanud, et need raviskeemid olid teriflunomiidi eritumise kiirendamisel tõhusad, vähendades teriflunomiidi kontsentratsioone vereplasmas üle 98%; kolestüramiin vähendas kontsentratsioone aktiivsõest kiiremini. Pärast ravi katkestamist teriflunomiidiga ja 8 g kolestüramiini manustamist kolm korda päevas vähenes teriflunomiidi kontsentratsioon vereplasmas 1. päeva lõpuks 52%, 3. päeva lõpuks 91%, 7. päeva lõpuks 99,2% ja 11. päeva lõpuks 99,9%. Valik 3 eritumise kiirendamise meetodi vahel peab lähtuma patsiendi ravimitaluvusest. Kui 8 g kolestüramiini kolm korda päevas hästi ei taluta, võib kasutada 4 g kolestüramiini kolm korda päevas. Alternatiivselt võib kasutada ka aktiivsütt (kui teriflunomiidi plasmakontsentratsiooni pole vaja kiiresti vähendada, ei pea 11 päeva olema järjestikused).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Süsteemne saadavus suureneb pärast teriflunomiidi suukaudset manustamist annuses 7 kuni 14 mg annusega proportsionaalselt.

Omadused patsientide erirühmades

Sugu ja eakad

Tervetel patsientidel ja hulgiskleroosiga patsientidel tuvastati populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal mitu varieeruvust põhjustavat tegurit: vanus, kehakaal, sugu, rass ning albumiini- ja bilirubiinisaldus. Nende tegurite mõju on siiski piiratud ($\leq 31\%$).

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustus ei mõjutanud teriflunomiidi farmakokineetikat. Seetõttu ei ole annuse kohandamine kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ootuspärane. Teriflunomiid on siiski vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustus ei mõjutanud teriflunomiidi farmakokineetikat. Seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega patsientidel.

Lapsed

Lastel kehakaaluga > 40 kg, keda raviti annusega 14 mg üks kord ööpäevas, oli tasakaalukontsentratsioon samas vahemikus kui täiskasvanutel, keda raviti sama annustamisskeemiga. Lastel kehakaaluga ≤ 40 kg, keda raviti annusega 7 mg üks kord ööpäevas (piiratud kliiniliste andmete ja simulatsioonide põhjal), oli tasakaalukontsentratsioon samas vahemikus kui täiskasvanud patsientidel, keda raviti annusega 14 mg üks kord ööpäevas.

Täheldatud minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid olid indiviidide vahel väga erinevad, nagu täheldati hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Teriflunomiidi korduv suukaudne manustamine hiirtele, rottidele ja koertele vastavalt kuni 3, 6 ja 12 kuu jooksul näitas, et peamised toksilisuse sihtmärgid olid luuüdi, lümfisüsteem, suuõõs/seedetrakt, reproduktiivsüsteem ja pankreas. Leiti ka tõendeid oksüdatiivsest mõjust erütrotsüütidele. Aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine ja mõju immuunsüsteemile, k.a leukopeenia, lümfopeenia ja sekundaarsed infektsioonid, olid seotud toimetega luuüdile ja/või lümfisüsteemile. Enamik mõjudest peegeldavad ühendi peamist toimemehhanismi (rakkude jagunemise pärssimine). Loomad on teriflunomiidi farmakoloogilisele toimele ja seega toksilisusele tundlikumad kui inimesed. Seetõttu tekkisid loomadel toksilised toimed inimesele terapeutiliste või väiksemate tasemete juures.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Teriflunomiid ei olnud *in vitro* mutageenne ega *in vivo* klastogeenne. *In vitro* täheldatud klastogeensusust peeti DHO-DH inhibitsiooni farmakoloogiast tuleneva nukleotiidide tasakaalu kõrvalekaldega seotud kaudseks toimeks. Kõrvalmetaboliit TFMA (4-trifluorometüülaniin) põhjustas mutageensusust ja klastogeensusust *in vitro*, kuid mitte *in vivo*.

Rottidel ja hiirtel ei täheldatud tõendeid kartsinogeensususest.

Reproduktsoonitoksilisus

Toimeid rottide fertiilsusele ei täheldatud, hoolimata teriflunomiidi negatiivsetest toimetest meesreproduktiivlunditele, k.a spermatooside arvu vähenemine. Isasrottide, kellele manustati enne ravimata emasrottidega paaritumist teriflunomiidi, poegadel ei täheldatud väliseid vääramendeid. Teriflunomiid oli rottidel ja küülikutel inimese terapeutilisse vahemikku jäävatel annustel embrüotoksiline ja teratogeenne. Kõrvaltoimeid poegadel täheldati ka siis, kui teriflunomiidi manustati tiinetele rottidele gestatsiooni ja laktatsiooni ajal. Teriflunomiidiga ravitud meeste vahendatud embrüofetaalse toksilisuse riski peetakse väikeseks. Ravitud patsiendi spermaga kokkupuute tõttu naisel tekkiv plasmakontsentratsioon on hinnanguliselt 100 korda väiksem kui plasmakontsentratsioon pärast 14 mg teriflunomiidi suukaudset manustamist.

Toksilisus noorloomadele

Noortel rottidel, kelle manustati teriflunomiidi suukaudselt 7 nädalat alates võõrutamisest kuni suguküpsuseni, ei avaldunud kõrvaltoimeid kasvule, füüsilisele ega neuroloogilisele arengule, õppimisele ja mälule, liikumisaktiivsusele, seksuaalsele arengule ega viljakusele. Kõrvaltoimed olid aneemia, lümfoidse reageerimisvõime vähenemine, annusest sõltuvalt vähenenud T-rakkudest sõltuv antikehade reaktsioon ning IgM ja IgG kontsentratsioonide oluline vähenemine, mis ühtisid täiskasvanud rottide korduvtoksilisuse uuringute tähelepanekutega. Noortel rottidel täheldatud

B-rakkude suurenemist täiskasvanud rottidel siiski ei täheldatud. Selle erinevuse olulisus pole teada, kuid näidati täielikku pöörduvust nagu ka enamiku teiste leidude puhul.

Loomade suure tundlikkuse tõttu teriflunomiidi suhtes olid noored rotid kokkupuutes väiksema annusega kui lapsed ja noorukid maksimaalse inimesele soovitatud annuse korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Hüdroksüpropüülselluloos (E463)

Magneesiumstearaat (E470b)

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 6000 (E1521)

Talk (E553b)

Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/alumiinium/PVC-alumiinium blistrid, 14, 28, või 84 tabletti pakendis, üksikannuselised perforeeritud blistrid, 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 või 98 x 1 tabletti pakendis või kalenderpakendid 14, 28, 84 või 98 tabletiga.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid keeratava polüpropüleenkorgiga, 84 või 98 tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1698/001 blister (Al/OPA/PVC/Al) 28 tabletti
EU/1/22/1698/002 blister (Al/OPA/PVC/Al) 84 tabletti
EU/1/22/1698/003 blister (Al/OPA/PVC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/22/1698/004 blister (Al/OPA/PVC/Al) 84 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/22/1698/005 blister (Al/OPA/PVC/Al) 98 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/22/1698/006 pudel (HDPE) 84 tabletti
EU/1/22/1698/007 pudel (HDPE) 98 tabletti
EU/1/22/1698/008 blister (Al/OPA/PVC/Al) 14 tabletti
EU/1/22/1698/009 blister (Al/OPA/PVC/Al) 14 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/22/1698/010 kalenderblister (Al/OPA/PVC/Al) 14 tabletti
EU/1/22/1698/011 kalenderblister (Al/OPA/PVC/Al) 28 tabletti
EU/1/22/1698/012 kalenderblister (Al/OPA/PVC/Al) 84 tabletti
EU/1/22/1698/013 kalenderblister (Al/OPA/PVC/Al) 98 tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Ungari

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad
Homburg Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Höhe
61352
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab enne ravimi turuletoomist igas liikmesriigis kooskõlastama koolitusprogrammi riikliku pädeva ametkonnaga.

Pärast arutelu ja kokkulepet riikliku pädeva ametkonnaga igas liikmesriigis, kus teriflunomiidi turustatakse, peab müügiloa hoidja tagama, et kõik arstid, kes eeldatavasti teriflunomiidi määravad, varustatakse ravimi turuletoomisega ja pärast seda järgnevate materjalidega:

- ravimi omaduste kokkuvõte,
- tervishoiutöötajate juhend,
- patsiendikaart.

Tervishoiutöötajate juhend peab sisaldama järgmisi olulisi elemente.

1. Tervishoiutöötajad peavad patsientidega arutama esimese retsepti väljakirjutamisel ning regulaarselt ravi ajal alljärgnevaid teriflunomiidispetiifilisi ohutusküsimusi, k.a laboratoorseid analüüse ja ettevaatusabinõusid, mis on vajalikud ohutuks kasutamiseks:
 - maksatoimete risk
 - maksatalitluse laboratoorsete analüüside vajadus enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal,
 - patsiendi teavitamine maksahaiguse nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest teavitada tervishoiutöötajat, kui need tekivad;
 - võimalik teratogeensuse risk
 - meenutada fertiilses eas naistele, kaasa arvatud noorukitele ja nende vanematele või hooldajatele, et teriflunomiid on vastunäidustatud rasedatele ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta ravi ajal ja pärast seda efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid;
 - hinnata regulaarselt raseduse võimalikkust naispatsientidel, k.a alla 18-aastastel;
 - rääkida tüdrukutele ja nende vanematele või hooldajatele vajadusest pöörduda arstile, kui teriflunomiidiga ravitaval tüdrukul tekib menstruatsioon. Uusi fertiilses eas patsiente peab nõustama rasestumisvastaste vahendite kasutamises ja teavitama võimalikust riskist lootele;
 - kontrollida võimalikku rasedust enne ravi alustamist;
 - teavitada fertiilses eas naisi efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadusest ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda;
 - meenutada patsiendile, et nad teavitaksid otsekohe arsti rasestumisvastase vahendi kasutamise lõpetamisest või enne kontratseptsioonimeetodi vahetamist;
 - kui naine rasestub vaatamata rasestumisvastase vahendi kasutamisele, tuleb teriflunomiidi võtmine lõpetada ja otsekohe võtta ühendust oma arstiga, kes peab:
 - kaaluma eritumise kiirendamist ja arutama seda patsiendiga,
 - teatama kõigist rasedusjuhtumitest olenemata täheldatud kõrvaltoimetest ettevõtet Mylan Pharmaceuticals Limited, helistades numbril + 372 6363 052 või külastades aadressi www.ravimiamet.ee.
 - hüpertensiooni risk
 - kontrollida hüpertensiooni anamneesi ning et vererõhku ravitakse adekvaatselt ravi ajal,
 - vajadus kontrollida vererõhku enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal;
 - hematoloogiliste toimete risk
 - arutada vererakkude arvu vähenemise ohtu (mõjutab peamiselt valgeid vereliblesid) ning vererakkude täieliku diferentsiaalloenduse vajadust enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal vastavalt nähtudele ja sümptomitele;
 - infektsioonide/tõsiste infektsioonide risk
 - arutada vajadust võtta ühendust arstiga, kui tekivad infektsiooni nähud või sümptomid või kui patsient manustab teisi immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid. Tõsise infektsiooni tekkimisel kaaluda eritumise kiirendamist.
2. Meeldetuletus anda patsientidele või nende seaduslikule esindajale patsiendikaart koos täidetud kontaktandmetega ja asenduskaart vastavalt vajadusele.
3. Meeldetuletus arutada patsiendiga või tema seadusliku esindajaga regulaarselt patsiendikaardi sisu igal konsultatsioonil vähemalt üks kord aastas ravi ajal.
4. Üleskutse patsientidele võtta ühendust oma hulgiskleroosi raviarsti või perearstiga, kui nad täheldavad endal nähtusid või sümptomeid, mida on kirjeldatud patsiendikaardil.
5. Retsepti uuendamisel kontrollitakse kõrvaltoimete ilmnemist, arutatakse olemasolevaid riske ja nende ennetamist ning kontrollitakse, et on tagatud adekvaatne jälgimine.

Patsiendikaart on kooskõlas pakendi infolehega ja sisaldab järgmisi olulisi elemente.

1. Meeldetuletus nii patsientidele kui ka neid ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ravi teriflunomiidiga, ravimiga, mille kohta kehtib järgnev:
 - rasedad ei tohi seda ravimit manustada;

- fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit;
 - ravile peab eelnema raseduse kontroll;
 - mõjutab maksatalitlust;
 - mõjutab vererakkude arvu ja immuunsüsteemi.
2. Teave patsiendi koolitamiseks oluliste kõrvaltoimete kohta:
- pöörata tähelepanu nähtudele ja sümptomitele, mis võivad viidata maksahaigusele või infektsioonile, ning nende tekkimisel võtta kiiresti ühendust oma arsti või tervishoiutöötajaga;
 - meenutada naispatsientidele nõuet teavitada oma arsti, kui nad toidavad last rinnaga;
 - meeldetuletus fertiilses eas naistele, k.a tüdrukutele ja nende vanematele või hooldajatele:
 - kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda,
 - arst nõustab loote võimalike riskide ja efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas,
 - peatada ravi teriflunomiidiga otsekohe, kui nad kahtlustavad endal rasedust, ning võtta otsekohe ühendust oma arstiga;
 - kui fertiilses eas naine rasestub:
 - meenutada eritumise kiirendamist nii patsientidele kui arstidele,
 - meenutada patsientidele vajadust näidata oma patsiendikaarti arstidele ja tervishoiutöötajatele, kes tegelevad nende raviga (eriti erakorralise meditsiinilise abi vajaduse tekkimisel või uue arsti või tervishoiutöötaja kaasamisel);
 - märkida kaarti esimese retsepti kuupäev ja ravimit määranud arsti kontaktandmed.
3. Üleskutse patsientidele lugeda hoolikalt pakendi infolehte.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teriflunomide Viatris 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid
teriflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 tabletti
28 tabletti
84 tabletti
98 tabletti
14 x 1 tablett
28 x 1 tablett
84 x 1 tablett
98 x 1 tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1698/001 blister (Al/OPA/PVC/Al) 28 tabletti
EU/1/22/1698/002 blister (Al/OPA/PVC/Al) 84 tabletti
EU/1/22/1698/003 blister (Al/OPA/PVC/Al) 28 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/22/1698/004 blister (Al/OPA/PVC/Al) 84 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/22/1698/005 blister (Al/OPA/PVC/Al) 98 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/22/1698/008 blister (Al/OPA/PVC/Al) 14 tabletti
EU/1/22/1698/009 blister (Al/OPA/PVC/Al) 14 x 1 tabletti (üksikannus)
EU/1/22/1698/010 kalenderblister (Al/OPA/PVC/Al) 14 tabletti
EU/1/22/1698/011 kalenderblister (Al/OPA/PVC/Al) 28 tabletti
EU/1/22/1698/012 kalenderblister (Al/OPA/PVC/Al) 84 tabletti
EU/1/22/1698/013 kalenderblister (Al/OPA/PVC/Al) 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Teriflunomide Viartis 14 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL (KARBIS VÕI ILMA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teriflunomide Viatris 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid
teriflunomidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

84 tabletti

98 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1698/006 pudel (HDPE) 84 tabletti
EU/1/22/1698/007 pudel (HDPE) 98 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Teriflunomide Viartis

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teriflunomide Viartis 14 mg tabletid
teriflunomidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viartis Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (KALENDERPAKEND)**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teriflunomide Viartis 14 mg tabletid
teriflunomidum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Viartis Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Suukaudne

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Teriflunomide Viatris 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid teriflunomiid (*teriflunomidum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Teriflunomide Viatris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Teriflunomide Viatris'e võtmist
3. Kuidas Teriflunomide Viatris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Teriflunomide Viatris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Teriflunomide Viatris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Teriflunomide Viatris

Teriflunomide Viatris sisaldab toimeainena teriflunomiidi, mis on immunomoduleeriv aine ja kohandab immuunsüsteemi, et piirata selle rünnakut närvisüsteemile.

Milleks Teriflunomide Viatris't kasutatakse

Teriflunomide Viatris't kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanutel ning lastel ja noorukitel (10-aastastel ja vanematel).

Mis on hulgiskleroos

Hulgiskleroos on kesknärvisüsteemi kahjustav pikaajaline haigus. Kesknärvisüsteem koosneb peaaugust ja seljaaugust. Hulgiskleroosi korral hävitab põletik närvide ümber oleva kaitseümbrise (müeliinkesta) kesknärvisüsteemis. Müeliini kadu nimetatakse demüelinisatsiooniks. See takistab närvide õiget toimimist.

Ägenemistega kulgeva hulgiskleroosi vormiga inimestel on korduvalt kehaliste sümptomite hootisi ägenemisi (retsidiive) närvide talitlushäire tõttu. Need sümptomid erinevad patsienditi, kuid hõlmavad tavaliselt järgmist:

- kõndimisraskused;
- nägemisprobleemid;
- tasakaaluprobleemid.

Sümptomid võivad pärast ägenemise lõppu täielikult kaduda, kuid aja möödudes võivad mõned probleemid ka ägenemiste vahel püsima jääda. See võib põhjustada kehalise puude, mis mõjutab teie igapäevaseid toiminguid.

Kuidas Teriflunomide Viatris toimib

Teriflunomide Viatris aitab kaitsta närvisüsteemi immuunsüsteemi rünnakute eest, piirates mõnede vere valgeliblede (lümfootsüütide) hulga suurenemist. See piirab põletikku, mis põhjustab närvikahjustust hulgiskleroosi korral.

2. Mida on vaja teada enne Teriflunomide Viatris'e võtmist

Teriflunomide Viatris't ei tohi võtta

- kui olete teriflunomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kunagi tekkinud raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või haavandid suus pärast teriflunomiidi või leflunomiidi võtmist;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui te olete rase, arvate end olevat rase või imetate;
- kui teil on immuunsüsteemi mõjutav raske haigus, nt omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- kui teil on tõsine probleem luuüdiga või veres on vähe valge- või punaliblesid või vereliistakute arv on vähenenud;
- kui teil on tõsine infektsioon;
- kui teil on raske neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi;
- kui teie vere valgusisaldus on oluliselt vähenenud (hüpoproteineemia).

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Teriflunomide Viatris'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on maksahaigus ja/või tarbite alkoholi suurtes kogustes, võib teie arst määrata vereanalüüsid enne ravi, ravi ajal või vastavalt kliinilistele sümptomitele, et kontrollida, kui hästi teie maks toimib. Kui analüüsitulemused viitavad maksaprobleemile, võib arst peatada ravi Teriflunomide Viatris'ega. Palun lugege lõiku 4;
- kui teil on kõrge vererõhk (hüpertensioon), sõltumata sellest, kas te ravite seda või mitte. Teriflunomide Viatris võib põhjustada vererõhu kerget tõusu. Teie arst kontrollib teie vererõhku enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt. Palun lugege lõiku 4;
- kui teil on infektsioon. Enne Teriflunomide Viatris'e võtmist kontrollib teie arst, et teil on veres piisavalt valgeliblesid ja vereliistakuid. Kuna Teriflunomide Viatris vähendab valgeliblede arvu veres, võib see mõjutada teie vastupanuvõimet infektsioonile. Kui te arvate, et teil on mis tahes infektsioon, võib arst teile määrata vereanalüüsid, et kontrollida valgeliblede sisaldust teie veres. Teriflunomiidi kasutamisel võivad tekkida herpesviirusnakkused, sealhulgas suuõõne herpes ja vöötohatis. Mõnel juhul on esinenud tõsiseid tüsistusi. Teatage kohe oma arstile, kui kahtlustate, et teil on herpesviirusnakkuse sümptomid. Palun lugege lõiku 4;
- kui teil on raskeid nahareaktsioone;
- kui teil on hingamisteede sümptomid;
- kui teil on nõrkus, tuimus ja valu kätes ning jalgades;
- kui teid on plaanis vaktsineerida;
- kui te saate samaaegset ravi leflunomiidi ja Teriflunomide Viatris'ega;
- kui te lähete üle ravile või ravilt Teriflunomide Viatris'ega;
- kui teil plaanitakse spetsiifilist vereanalüüsi (kaltsiumisisalduse määramine verest); analüüs võib ekslikult näidata tegelikust väiksemat kaltsiumisisaldust.

Hingamisteede reaktsioonid

Teatage oma arstile, kui teil on seletamatu köha ja hingeldus (õhupuudus). Teie arst võib teha täiendavaid uuringuid.

Lapsed ja noorukid

Teriflunomide Viatris ei ole ette nähtud alla 10-aastastele lastele, sest ravimi toimet selles hulgiskleroosi patsientide vanuserühmas ei ole uuritud.

Eelnevalt loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka laste kohta. Lastele ja nende hooldajatele on oluline järgneva teave:

- teriflunomiidiga ravitud patsientidel on täheldatud kõhunäärme põletikku. Kõhunäärme põletiku kahtlusel võib teie lapse raviarst määrata vere laboratoorseid uuringuid.

Muud ravimid ja Teriflunomide Viatris

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Kindlasti teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mis tahes ravimit järgnevalt loetletutest:

- leflunomiidi, metotreksaati või muid immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid (kutsutakse tihti immunosupressantideks või immunomodulaatoriteks);
- rifampitsiini (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks);
- karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini epilepsia raviks;
- liht-naistepuna (depressioonivastane taimne ravim);
- repagliniidi, pioglitasoni, nategliniidi või rosiglitasoni suhkurtõve vastu;
- daunorubiitsiini, doksorubiitsiini, paklitakseli või topotekaani kasvaja raviks;
- duloksetiini depressiooni, kusepidamatuse või suhkurtõvega kaasneva neeruhaiguse raviks;
- alosetrooni raske kõhulahtisuse raviks;
- teofüllini astma raviks;
- tisanidiini, mis on lihaseid lõõgastav ravim;
- varfariini, mis on vere hüübimist takistav ravim (antikoagulant), et vältida trombide teket;
- suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid (etünnülöstradiol, levonorgestreel);
- tsefakloori, bensüülpenitsilliini (penitsilliin G) või tsiprofloksatsiini infektsiooni raviks;
- indometatsiini, ketoprofeeni valu või põletiku raviks;
- furosemiidi südamehaiguste raviks;
- tsimetidiini maohappesuse vähendamiseks;
- zidovudiini HIV-infektsiooni raviks;
- rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini hüperkolesteroleemia (suur kolesteroolisisaldus) raviks;
- sulfasalasiini põletikulise soolehaiguse või reumatoidartriidi raviks;
- kolestüramiini suure kolesteroolisisalduse või maksahaigusest põhjustatud sügeluse raviks;
- aktiveeritud sütt, et vähendada ravimite või teiste ainete imendumist.

Rasedus ja imetamine

Teriflunomide Viatris't **ei tohi võtta**, kui te olete **rased** või arvate end olevat rased. Kui te olete rased või jääte Teriflunomide Viatris'e võtmise ajal rasedaks, suureneb oht väärengutega lapse sünniks.

Rasestumisvõimelised naised ei tohi ilma usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutamata seda ravimit kasutada.

Kui teie tütre tekib esimene menstruatsioon ravi ajal Teriflunomide Viatris'ega, peate sellest teavitama arsti, kes spetsialistina nõustab rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas ja võimalikult riskist lootele raseduse korral.

Öelge oma arstile, kui kavatsete pärast ravi lõpetamist Teriflunomide Viatris'ega rasestuda, sest enne rasestumist peab olema veendunud, et enamik ravimist on organismist väljunud. Loomulik puhastumine toimeainest võib kesta kuni 2 aastat. Seda aega saab vähendada mõne nädalani, kui võtta teatud ravimeid, mis kiirendavad Teriflunomide Viatris'e väljutamist kehast.

Kummalgi juhul tuleb vereanalüüsiga kontrollida, et toimeaine on teie kehast piisavalt väljunud, ja peate saama kinnituse oma raviarstilt, et Teriflunomide Viatris'e sisaldus veres on rasestumiseks piisavalt väike.

Lisateavet laboratoorsete analüüsides kohta küsige oma arstilt.

Kui kahtlustate, et olete rasestunud ravi ajal Teriflunomide Viatris'ega või kahe aasta jooksul pärast ravi lõpetamist, peate lõpetama Teriflunomide Viatris'e manustamise ja **viivitamatult** rasedustesti sooritamiseks oma arstiga ühendust võtma. Kui test kinnitab, et olete rased, võib teie arst soovitada kasutada teatud ravimeid Teriflunomide Viatris'e kehast kiireks ja piisavaks väljutamiseks, sest see võib vähendada ohtu teie lapsele.

Kontratseptsioon

Ravi ajal Teriflunomide Viatris'ega ja pärast seda peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Teriflunomiid jääb teie verre kauaks pärast ravimi võtmise lõpetamist. Jätkake efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ka pärast ravi lõpetamist.

- Tehke seda niikaua, kuni Teriflunomide Viatris'e sisaldus veres on piisavalt väike – seda kontrollib teie arst.
- Arutage oma arstiga, milline rasestumisvastane vahend sobib teile kõige paremini, ja mida teha, kui tekib vajadus rasestumisvastast vahendit vahetada.

Teriflunomide Viatris't ei tohi võtta imetamise ajal, sest teriflunomiid eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teriflunomide Viatris võib tekitada pööritustunnet, mis võib vähendada kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõimet. Kui teil on see kõrvalmõju, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

Teriflunomide Viatris sisaldab laktoosi

Teriflunomide Viatris sisaldab laktoosi (teatud suhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Teriflunomide Viatris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Teriflunomide Viatris't võtta

Ravi Teriflunomide Viatris'ega peab toimuma hulgiskleroosi ravis kogenud arsti järelevalve all.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Täiskasvanud

Soovitav annus on üks 14 mg tablett teriflunomiidi ööpäevas.

Lapsed ja noorukid (10-aastased ja vanemad)

Annus sõltub kehakaalust:

- lastel kehakaaluga üle 40 kg: üks 14 mg tablett ööpäevas;
- lastel kehakaaluga kuni 40 kg ja 40 kg: üks 7 mg tablett ööpäevas.

Viatris Limited ei turusta 7 mg tugevusega teriflunomiidi ravimvormi, kuid saadaval võib olla mõne teise müügiloa hoidja selle tugevusega ravimvorm.

Lastel ja noorukitel, kes saavutavad stabiilse kehakaalu üle 40 kg, juhendab raviarst üleviimist annusele üks 14 mg tablett ööpäevas.

Manustamisviis ja -tee

Teriflunomide Viatris on suukaudne ravim. Teriflunomide Viatris't võetakse iga päev ühe ööpäevase annusena mis tahes kellaajal.

Peate tableti vähese veega tervelt alla neelama.

Teriflunomide Viatris't võib võtta nii koos toiduga kui ilma.

Kui te võtate Teriflunomide Viatris't rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud liiga palju Teriflunomide Viatris't, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, mis on sarnased allpool lõigus 4 kirjeldatutega.

Kui te unustate Teriflunomide Viatris't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata. Võtke järgmine tablett plaanitud ajal.

Kui te lõpetate Teriflunomide Viatris'e võtmise

Ärge lõpetage Teriflunomide Viatris'e võtmist ega muutke annust enne oma arstiga eelnevalt konsulteerimata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

See ravim võib põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid.

Tõsised kõrvaltoimed

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised või muutuda tõsiseks. Kui teil tekib mis tahes neist, **teavitage kohe oma arsti**.

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- kõhunäärme põletik, mille sümptomid võivad muu hulgas olla tugev valu kõhupiirkonnas, iiveldus või oksendamine (esinemissagedus lastel on sage ja täiskasvanutel aeg-ajalt).

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- allergilised reaktsioonid, mille sümptomid võivad olla lööve, nõgestõbi, huulte, keele või nääru turse või ootamatu hingamisraskus;
- rasked nahareaktsioonid, mille sümptomid võivad olla nahalööve, villid, palavik või haavandid suus;
- rasked infektsioonid või sepsis (nakkus, mis võib olla eluohtlik), mille sümptomid võivad olla kõrge palavik, värisemine, külmavärinad, vähenenud uriinieritus või segasus;
- põletik kopsudes, mille sümptomid võivad olla hingeldus või püsiv köha.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- tõsine maksakahjustus, mille sümptomid võivad olla naha või silmavalgete muutumine kollakaks, uriini muutumine tavapärasest tumedamaks, seletamatu iiveldus ja oksendamine või kõhuvalu.

Muud kõrvaltoimed võivad tekkida järgneva sagedusega:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- kõhulahtisus, iiveldus;
- ALAT-i aktiivsuse suurenemine (teatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine) vereanalüüsis;
- juuste hõrenemine.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, bronhiit, sinusiit, kurguvalu ja ebamugavustunne neelamisel, tsüstiit, viiruslik gastroenteriit, hambainfektsioon, larüngiit, jala seeninfektsioon;
- herpesviirusinfektsioonid, sh suuõõne herpes ja vöötohatis, mille sümptomiteks on villid või põletustunne nahal või naha sügelus, tuimus või valu, harilikult ülakeha või näo ühel poolel, ja muud sümptomid, nt palavik ja nõrkus;
- laboratoorsed näitajad: täheldatud on vere punaliblede arvu vähenemist (aneemiat), maksatalitluse ja vere valgeliblede laboratoorsete näitajate muutusi (vt lõik 2) ning lihasensüümi (kreatiini fosfokinaas) aktiivsuse suurenemist;
- kerged allergilised reaktsioonid;
- ärevustunne;

- surisemis- või torkimistunne, nõrkustunne, tuimus, surisev või torkiv tunne või valu alaseljas või jalas (ishias); käte ja sõrmede tuimus, põletustunne, surisev või torkiv tunne või valu (karpaalkanali sündroom);
- tuntav südameklõppimine;
- vererõhu tõus;
- halb enesetunne (oksendamise), hambavalu; valu ülakõhus;
- lööve, akne;
- kõõluste, liigeste, luude või lihaste valu (lihaste ja luude valu);
- tavalisest sagedasema urineerimise vajadus;
- vererohked menstruatsioonid;
- valu;
- jõuetus või nõrkustunne (asteenia);
- kehakaalu langus.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- vereliistakute arvu vähenemine (kerge trombotsütopeenia);
- tundlikkuse suurenemine, eriti nahal; pistev või tuikav valu mööda üht või enamat närvi; probleemid käte või jalgade närvidega (perifeerne neuropaatia);
- küünte kahjustused, rasked nahareaktsioonid;
- traumajärgne valu;
- psoriaas;
- suu/huulte põletik;
- ebanormaalne rasvade (lipiidide) sisaldus veres;
- jämesoole põletik (koliit).

Harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

- maksapõletik või -kahjustus.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- kõrge vererõhk kopsudes.

Lapsed ja noorukid (10-aastased ja vanemad)

Eelnevalt loetletud kõrvaltoimed kehtivad ka laste ja noorukite kohta. Laste, noorukite ja nende hooldajate jaoks on oluline järgnev lisateave.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhunäärme põletik.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Teriflunomide Viatrix't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Teriflunomide Viatris sisaldab

- Toimeaine on teriflunomiid. Üks tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi.
- Teised koostisosad on:
tableti tuum: laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos (E460i), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), hüdroksüpropüülselluloos (E463), magneesiumstearaat (E470b), kolloidne veevaba ränidioksiid;
tableti kate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), talk (E553b), makrogool 6000 (E1521), indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).

Kuidas Teriflunomide Viatris välja näeb ja pakendi sisu

Helesinised kuni pastellsinised ümmargused kaksikkumerad (mõlemalt poolt väljapoole kaardus pinnaga) ligikaudu 7,6 mm läbimõõduga tabletid, mille ühel küljel on „T“ ja teisel küljel „1“.

Teriflunomide Viatris on saadaval blistritena 14, 28 või 84 tabletti pakendis, üksikannuseliste perforeeritud blistritena 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 või 98 x 1 tabletti pakendis, kalenderpakenditena 14, 28, 84 või 98 tabletiga ning 84 või 98 tabletiga pudelites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Ungari

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad
Homburg Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Höhe
61352
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatri CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatri ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatri Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 2 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.