

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Teriflunomide Viatris 14 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 14 mg teriflunomido (*teriflunomidum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 85,4 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Nuo šviesiai melsvos iki pastelinės melsvos spalvos, apvalios, iš abiejų pusių išgaubtos, plėvele dengtos, maždaug 7,6 mm skersmens tabletės su įspaudu „T“ vienoje pusėje ir įspaudu „1“ kitoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Teriflunomide Viatris yra skirtas gydyti suaugusius pacientus ir vaikus (10 metų ir vyresnius), sergančius recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (IS). Svarbi informacija apie populiaciją, kurios gydymo veiksmingumas įrodytas, pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant išsėtinę sklerozę.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Suaugusiesiems rekomenduojama teriflunomido dozė yra 14 mg vieną kartą per parą.

Vaikų (10 metų ir vyresnių) populiacija

Vaikams (10 metų ir vyresniems) rekomenduojama dozė priklauso nuo kūno svorio:

- vaikas, kurių kūno svoris > 40 kg: 14 mg vieną kartą per parą;
- vaikas, kurių kūno svoris ≤ 40 kg: 7 mg vieną kartą per parą.

Vaikams, kurių pastovus kūno svoris pasiekia daugiau kaip 40 kg, kartą per parą vartojamą dozę reikia pakeisti į 14 mg.

Teriflunomide Viatris tiekiamas tik kaip 14 mg plėvele dengtos tabletės. Todėl Teriflunomide Viatris neįmanoma vartoti pacientams, kuriems reikalinga mažesnė nei 14 mg dozė. Jei reikalinga kitokia dozė, reikia rinktis kitus vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra teriflunomido, kuriuos galima vartoti tokiomis dozėmis.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Teriflunomidą reikia atsargiai vartoti 65 metų ir vyresniems pacientams, nes nepakanka duomenų apie vartojimo saugumą ir veiksmingumą.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tačiau neatliekama dializė, dozės keisti nereikia.

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir atliekama dializė, netirti. Šios populiacijos pacientams teriflunomido vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Teriflunomido draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikai (jaunesni kaip 10 metų)

Teriflunomido saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 10 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Plėvele dengtos tabletės skirtos vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti nepažeistas užgeriant vandeniu. Jos gali būti vartojamos valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*).

Nėščioms arba vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms veiksmingos kontracepcijos metodų gydymo teriflunomidu metu ir vėliau, kol jo koncentracija plazmoje yra didesnė kaip 0,02 mg/l (žr. 4.6 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, reikia įsitikinti, kad nėra nėštumo (žr. 4.6 skyrių).

Moterims žindymo laikotarpiu (žr. 4.6 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkios imunodeficito būklės, pvz., įgytas imunodeficito sindromas (AIDS).

Pacientams, kuriems yra reikšmingas kaulų čiulpų funkcijos sutrikimas arba reikšminga anemija, leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija.

Pacientams, sergantiems sunkia aktyvia infekcine liga, kol ji išgydoma (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir atliekama dializė, nes šioje pacientų grupėje nepakanka klinikinės patirties.

Pacientams, kuriems yra sunki hipoproteinemija (pvz., nefrozinio sindromo atveju).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Paciento stebėjimas

Prieš gydymą

Prieš pradėdant gydymą teriflunomidu, reikia įvertinti:

- kraujospūdį;

- alaninaminotransferazės (ALT) / serumo gliutamatpiruvattransferazės (SGPT) aktyvumą;
- bendrą kraujo ląstelių kiekį, įskaitant leukogramą ir trombocitų kiekį.

Gydymo metu

Gydant teriflunomidu, reikia stebėti:

- kraujospūdį;
 - reikia tikrinti periodiškai;
- alaninaminotransferazės (ALT) / serumo gliutamatpiruvattransferazės (SGPT) aktyvumą;
 - kepenų fermentų aktyvumą reikia vertinti ne rečiau kaip kas keturias savaites pirmuosius 6 gydymo mėnesius ir reguliariai po to;
 - papildomo stebėjimo reikalingumą reikia apsvarstyti, jei Teriflunomide Viatris skiriamas pacientams, kurie jau serga kepenų liga, vartoja kitų hepatotoksinį poveikį sukelti galinčių vaistinių preparatų, ar atsižvelgiant į klinikinius požymius ir simptomus, pvz., nepaaiškinamą pykinimą, vėmimą, pilvo skausmą, nuovargį, anoreksiją ar geltą ir (arba) tamsios spalvos šlapimą. Pirmuosius 6 gydymo mėnesius kepenų fermentų aktyvumą reikia vertinti kas dvi savaites, o po to ne trumpiau kaip 2 metus nuo gydymo pradžios – ne rečiau kaip kas 8 savaites;
 - jei ALT (SGPT) aktyvumas padidėja ir viršutinę normos ribą viršija 2–3 kartus, tyrimus reikia kartoti kas savaitę;
- bendrą kraujo ląstelių kiekį, remiantis gydymo metu pasireiškusiais klinikiniais požymiais ir simptomais (pvz., infekcijos).

Pagreitintos eliminacijos procedūra

Teriflunomidas iš plazmos eliminuojamas lėtai. Netaikant pagreitintos eliminacijos procedūros, mažesnė kaip 0,02 mg/l koncentracija plazmoje pasiekama vidutiniškai per 8 mėnesius, nors dėl individualių skirtumų atskirais atvejais medžiagos šalinimas gali trukti iki 2 metų. Pagreitintos eliminacijos procedūra gali būti naudojama bet kuriuo metu, nutraukus teriflunomido vartojimą (informacijos apie procedūrą pateikiama 4.6 ir 5.2 skyriuose).

Poveikis kepenims

Teriflunomido vartojantiems pacientams buvo pastebėtas kepenų fermentų suaktyvėjimas (žr. 4.8 skyrių). Šis suaktyvėjimas pasireiškė dažniausiai per pirmuosius 6 gydymo mėnesius.

Gydymo teriflunomidu metu buvo vaistinių preparatų sukulto kepenų pažeidimo (angl. *Drug-Induced Liver Injury*, DILI) atvejų, kai kurie jų buvo pavojingi gyvybei. Dauguma DILI atvejų pasireiškė praėjus kelioms savaitėms ar keliems mėnesiams nuo gydymo teriflunomidu pradžios, tačiau DILI gali pasireikšti ir po ilgesnio vartojimo.

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir DILI rizika vartojant teriflunomido gali būti didesnė pacientams, jau sergantiems kepenų liga, tuo pačiu metu gydomiems kitais hepatotoksinį poveikį sukelti galinčiais vaistiniais preparatais ir (arba) vartojantiems daug alkoholio. Dėl to pacientus būtina atidžiai stebėti, ar jiems neatsiranda kepenų pažeidimo požymių ir simptomų.

Jei įtariamas kepenų pažeidimas, būtina nutraukti gydymą teriflunomidu ir apsvarstyti pagreitintos eliminacijos procedūros reikalingumą. Jei patvirtinamas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (daugiau kaip 3 kartus viršijantis VNR), gydymą teriflunomidu reikia nutraukti.

Jei gydymas nutraukiamas, kepenų funkcijos tyrimus reikia kartoti, kol transaminazių aktyvumas taps normalus.

Hipoproteinemija

Daug teriflunomido prisijungia prie baltymų, ir jungimasis priklauso nuo albumino koncentracijos, todėl tikėtina, kad pacientams, kuriems yra hipoproteinemija (pvz., nefrozinio sindromo atveju),

nesusijungusio teriflunomido koncentracija plazmoje turėtų būti didesnė. Teriflunomido negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkios hipoproteinemijos būklės.

Kraujospūdis

Gydymo teriflunomidu metu gali padidėti kraujospūdis (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą teriflunomidu ir periodiškai po to turi būti matuojamas kraujospūdis. Padidėjusį kraujospūdį reikia tinkamai gydyti prieš gydymą teriflunomidu ir jo metu.

Infekcijos

Pacientams, sergantiems sunkia aktyvia infekcine liga, gydymo teriflunomidu pradžią reikia atidėti, kol jie išgydomi.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu nebuvo pastebėta sunkių infekcijų padažnėjimo, gydant teriflunomidu (žr. 4.8 skyrių).

Vartojant teriflunomidą buvo pranešta apie *herpes* viruso infekcijų, įskaitant burnos pūslelinę ir juostinę pūslelinę, atvejus (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie iš šių atvejų buvo sunkūs, įskaitant herpetinį meningoencefalitą ir išplitusią pūslelinės infekciją. Šios infekcijos gali pasireikšti bet kada gydymo metu.

Remiantis imunomoduliaciniu teriflunomido poveikiu, jei pacientas susergera sunkia infekcija, reikia įvertinti, ar nereikia laikinai nutraukti gydymo teriflunomidu, ir, prieš atnaujinant gydymą, reikia iš naujo įvertinti gydymo naudą ir riziką. Dėl pusinės eliminacijos periodo pailgėjimo galima apsvarstyti, ar taikyti pagreintą eliminaciją kolestimaminu ar anglimi.

Pacientams, vartojantiems teriflunomidą, turi būti paaiškinta, kad praneštų apie infekcijos požymius gydytojui. Pacientams, sergantiems aktyviomis ūminėmis ar lėtinėmis infekcijomis, negalima pradėti gydymo teriflunomidu, kol infekcija (-os) nebus išgydyta (-os).

Teriflunomido saugumas asmenims, sergantiems latentine tuberkulioze, nežinomas, nes klinikinių tyrimų metu nebuvo sistemingai atliekama patikra dėl tuberkuliozės. Pacientai, kuriuos patikrinus dėl tuberkuliozės gaunamas teigiamas rezultatas, prieš pradėdant vaistinio preparato vartojimą turi būti gydomi pagal įprastą medicininę praktiką.

Kvėpavimo takų reakcijos

Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo gauta pranešimų apie intersticinės plaučių ligos (IPL) ir plautinės hipertenzijos atvejus gydant teriflunomidu.

Rizika gali būti padidėjusi pacientams, kuriems IPL jau buvo pasireiškusi anksčiau.

IPL gali pasireikšti ūmiai bet kuriuo gydymo metu įvairiais klinikiniais požymiais.

IPL gali lemti mirtį. Naujai prasidėję ar pasunkėję plaučių simptomai, kaip antai nuolatinis kosulys ir dusulys, gali būti pagrindas nutraukti gydymą ir atlikti tolesnius tyrimus, jei reikia. Jei reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą, reikia apsvarstyti, ar nereikia pradėti pagreintą eliminacijos procedūrą.

Hematologinis poveikis

Nustatytas vidutinis leukocitų kiekio sumažėjimas buvo mažesnis kaip 15 %, palyginti su pradiniu rodmeniu (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, dėl atsargumo turi būti prieinami neseniai atlikto bendrojo kraujo ląstelių tyrimo, įskaitant skirtingų leukocitų ir trombocitų kiekio, duomenys, ir bendrojo kraujo ląstelių tyrimo duomenys turi būti vertinami gydymo metu ir kai yra indikacijų, atsižvelgiant į klinikinius požymius ir simptomus (pvz., infekcijų).

Pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą buvo anemija, leukopenija ir (arba) trombocitopenija, ir pacientams, kurių sutrikusi kaulų čiulpų funkcija arba yra kaulų čiulpų slopinimo rizika, hematologinių sutrikimų rizika yra didesnė. Jei toks poveikis pasireiškia, reikia apsvarstyti, ar taikyti pagreintą eliminacijos procedūrą (žr. aukščiau), norint sumažinti teriflunomido koncentraciją plazmoje.

Sunkių hematologinių reakcijų, įskaitant pancitopeniją, atvejais, reikia nutraukti gydymą teriflunomidu ir bet kokiais kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais ir apsvarstyti, ar taikyti pagreitinotos teriflunomido eliminacijos procedūrą.

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie vartojant teriflunomidą pasireiškusias sunkias ir kartais mirtinas odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinio preparato sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Pastebėjus odos ir (arba) gleivinių reakcijas (opinių stomatitą), kurios kelia sunkių generalizuotų svarbių odos reakcijų įtarimą (Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė – Lyell'io sindromas arba vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais), teriflunomido ir bet kokio kito galimai susijusio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant pradėti pagreitinotos eliminacijos procedūrą. Tokiais atvejais pacientų vėl gydyti teriflunomidu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant teriflunomidą, pastebėta naujai pasireiškusiai psoriazė (įskaitant pustulinę psoriazę) ir buvusios psoriazės pasunkėjimas. Atsižvelgiant į paciento ligą ir ligos istoriją reikėtų apsvarstyti gydymo nutraukimo ir pagreitinotos eliminacijos procedūros atlikimo galimybę.

Gydymo teriflunomidu metu pacientams gali atsirasti odos opų ir pablogėti žaizdų gijimas. Jeigu įtariama, kad atsirado su teriflunomido vartojimu susijusi odos opa, odos opos išlieka nepaisant tinkamo gydymo arba yra didelė žaizdų gijimo pablogėjimo po operacijos rizika, reikia apsvarstyti teriflunomido vartojimo nutraukimo ir pagreitinotos vaistinio preparato eliminacijos procedūros atlikimo galimybę. Sprendimas atnaujinti teriflunomido vartojimą turi būti pagrįstas klinikiniu vertinimu dėl tinkamo žaizdos gijimo.

Periferinė neuropatija

Buvo pranešta apie periferinės neuropatijos atvejus teriflunomidą vartojantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Daugumos pacientų būklė pagerėjo, nutraukus teriflunomido vartojimą. Vis dėlto galutinės baigtys buvo labai įvairios, t. y. kai kuriems pacientams neuropatija išnyko, o kai kuriems simptomai išliko. Jei teriflunomidą vartojančiam pacientui pasireiškia periferinė neuropatija, būtina apsvarstyti, ar reikia nutraukti gydymą teriflunomidu ir atlikti pagreitinotos eliminacijos procedūrą.

Vakcinacija

Dviejų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad vakcinacija neaktyviu neoantigenų (pirmoji vakcinacija) ar kartotinais į organizmą patenkančiu antigenų (kartotinė ekspozicija) gydymo teriflunomidu metu buvo saugios ir veiksmingos. Gyvų susilpnintų vakcinų vartojimas gali didinti infekcijų riziką ir todėl jų reikia vengti.

Gydymas imunosupresiniais preparatais arba imunomoduliatoriais

Kadangi leflunomidas yra pirminis teriflunomido junginys, kartu skirti teriflunomidą ir leflunomidą nerekomenduojama. Priešnavikinis gydymas arba imunosupresinis gydymas kartu su IS gydymu nebuvo tirtas. Saugumo tyrimai, kurių metu teriflunomidas iki vienerių metų buvo vartotas kartu su beta interferonu arba glatiramero acetatu, neparodė jokių specialių saugumo problemų, tačiau buvo pastebėtas nepageidaujamų reakcijų padažnėjimas, palyginti su teriflunomido monoterapija. Ilgalais šių derinių vartojimo saugumas gydant išsėtinę sklerozę nenustatytas.

Gydymo keitimas į teriflunomidą arba teriflunomido keitimas kitu vaistiniu preparatu

Remiantis klinikiniais duomenimis, susijusiais su teriflunomido vartojimu kartu su beta interferonu arba glatiramero acetatu, nereikia daryti pertraukos, pradedant gydymą teriflunomidu po beta

interferono arba glatiramero acetato vartojimo, arba pradėdant gydymą beta interferonu arba glatiramero acetatu po teriflunomido vartojimo.

Jeigu iš karto pradėdama gydymas teriflunomidu, iki 2–3 mėnesių po natalizumabo vartojimo nutraukimo dėl ilgo natalizumabo pusinės eliminacijos laiko galima bendra abiejų vaistinių preparatų ekspozicija ir dėl to gali kartu pasireikšti imuninis poveikis. Todėl reikia imtis atsargumo priemonių pacientams, kuriems gydymas natalizumabu keičiamas į teriflunomidą.

Atsižvelgiant į fingolimodo pusinės eliminacijos laiką, reikia 6 savaičių pertraukos, kad šis vaistinis preparatas pasišalintų iš kraujotakos, ir nuo 1 iki 2 mėnesių laikotarpio, kad po fingolimodo vartojimo nutraukimo limfocitų kiekis grįžtų į įprastą normos ribą. Šiuo laikotarpiu pradėjus vartoti teriflunomidą, galima bendra ekspozicija su fingolimodu. Tai gali sukelti papildomą poveikį imuninei sistemai, todėl reikia būti atsargiems.

IS sergantiems pacientams $t_{1/2z}$ mediana buvo maždaug 19 dienų po kartotinių 14 mg dozių. Jei nusprendžiama nutraukti gydymą teriflunomidu, per 5 pusinės eliminacijos laikus atitinkantį laikotarpį (maždaug 3,5 mėn., nors kai kuriems pacientams gali trukti ir ilgiau) pradėjus gydyti kitais vaistiniais preparatais, galima bendra ekspozicija su teriflunomidu. Tai gali sukelti papildomą poveikį imuninei sistemai, todėl reikia būti atsargiems.

Poveikis nustatant jonizuoto kalcio kiekį

Gydant leflunomidu ir (arba) teriflunomidu (aktyvusis leflunomido metabolitas), priklausomai nuo naudojamo jonizuoto kalcio analizatoriaus (pvz., kraujo dujų analizatorius), matuojant jonizuoto kalcio kiekį gali būti neteisingai rodomos sumažėjusios vertės. Todėl pacientams, gydomiems leflunomidu arba teriflunomidu, nustatytą sumažėjusį jonizuoto kalcio kiekį būtina dar kartą patikrinti. Jei nustatytos vertės kelia abejonių, rekomenduojama ištirti bendrą pagal albuminą koreguotą kalcio koncentraciją serume.

Vaikai

Pankreatitas

Su vaikais atlikto klinikinio tyrimo metu teriflunomido vartojantiems pacientams buvo nustatyta pankreatito (kartais ūminio) atvejų (žr. 4.8 skyrių). Klinikiniai simptomai buvo pilvo skausmas, pykinimas ir (arba) vėmimas. Tokiems pacientams buvo padidėjęs amilazės ir lipazės aktyvumas kraujo serume. Laikotarpis iki pasireiškimo buvo nuo kelių mėnesių iki trejų metų. Pacientus būtina informuoti apie pankreatitui būdingus simptomus. Jeigu įtariamas pankreatitas, būtina ištirti kasos fermentų aktyvumą ir susijusius laboratorinius parametrus. Jeigu pankreatito diagnozė patvirtinama, būtina nutraukti teriflunomido vartojimą ir pradėti pagreitinotos eliminacijos procedūrą (žr. 5.2 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Laktozė

Teriflunomide Viatrix tabletėse yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų medžiagų farmakokinetinė sąveika su teriflunomidu

Pagrindinis teriflunomido biotransformacijos būdas yra hidrolizė, o mažesnė dalis metabolizuojama oksidacijos būdu.

Stipraus poveikio citochromo P450 (CYP) ir nešiklių induktoriai

Vartojant kartotines rifampicino (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A induktoriaus) dozes (600 mg vieną kartą per parą 22 dienas), taip pat šalinimo iš ląstelės nešiklio P-glikoproteino [P-gp] induktorių ir krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *Breast Cancer Resistant Protein* [BCRP]) kartu su teriflunomidu (70 mg vienkartinė dozė), teriflunomido ekspozicija sumažėjo maždaug 40 %. Gydamas teriflunomidu, rifampiciną ir kitus žinomus stipraus poveikio CYP ir nešiklių induktorius (pvz., karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną ir jonažolės preparatus) reikia vartoti atsargiai.

Kolestiraminas arba aktyvintoji anglis

Rekomenduojama, kad pacientai, vartojantys teriflunomidą, nebūtų gydomi kolestiraminu arba aktyvintąja anglimi, nes dėl to greitai ir žymiai mažėja koncentracija plazmoje, išskyrus atvejus, kai norima pagreitinėti eliminaciją. Manoma, kad šio reiškinio mechanizmas yra enterohepatinės recirkuliacijos nutraukimas ir (arba) teriflunomido dializė virškinimo trakte.

Teriflunomido farmakokinetinė sąveika su kitomis medžiagomis

Teriflunomido poveikis CYP2C8 substratui: repaglinidas

Po kartotinių teriflunomido dozių pavartojimo padidėjo vidutinis repaglinido C_{max} ir AUC (atitinkamai 1,7 ir 2,4 karto), o tai rodo, kad teriflunomidas yra CYP2C8 inhibitorius *in vivo*. Todėl vaistinius preparatus, kurių metabolizmą veikia CYP2C8 (pvz.: repaglinidas, paklitakselis, pioglitazonas ar roziglitazonas), gydymo teriflunomidu metu reikia vartoti atsargiai.

Teriflunomido poveikis geriamiesiems kontraceptikams: 0,03 mg etinilestradiolio ir 0,15 mg levonorgestrelis

Po kartotinių teriflunomido dozių vartojimo padidėjo vidutiniai etinilestradiolio C_{max} ir AUC₀₋₂₄ (atitinkamai 1,58 ir 1,54 karto) ir levonorgestrelis C_{max} ir AUC₀₋₂₄ (atitinkamai 1,33 ir 1,41 karto). Nors nemanoma, kad ši sąveika su teriflunomidu gali nepalankiai veikti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą, į tai reikia atsižvelgti, parenkant geriamąjį kontraceptiką ar koreguojant jo vartojimą, jei kartu vartojama teriflunomido.

Teriflunomido poveikis CYP1A2 substratui: kofeinas

Kartotinės teriflunomido dozės atitinkamai 18 % ir 55 % sumažino kofeino (CYP1A2 substratas) vidutinius C_{max} ir AUC. Tai rodo, kad teriflunomidas gali būti silpno poveikio CYP1A2 induktorius *in vivo*. Todėl vaistinius preparatus, kurių metabolizmą veikia CYP1A2 (pvz.: duloksetinas, alosetronas, teofilinas ir tizanidinas), gydymo teriflunomidu metu reikia vartoti atsargiai, nes gali sumažėti šių vaistinių preparatų veiksmingumas.

Teriflunomido poveikis varfarinui

Kartotinės teriflunomido dozės neturėjo poveikio S-varfarino farmakokinetikai, ir tai rodo, kad teriflunomidas nėra CYP2C9 inhibitorius arba induktorius. Vis dėlto buvo stebėtas didžiausio tarptautinio normalizuotojo santykio (TNS) sumažėjimas 25 % teriflunomidą vartojant kartu su varfarinu, palyginti su vienu varfarinu. Todėl varfariną vartojant kartu su teriflunomidu, rekomenduojama atidžiai matuoti TNS ir stebėti.

Teriflunomido poveikis organinių anijonų nešiklio 3 (angl. organic anion transporter [OAT3]) substratams

Po kartotinių teriflunomido dozių vartojimo padidėjo cefakloro vidutiniai C_{max} ir AUC (atitinkamai 1,43 ir 1,54 karto). Tai rodo, kad teriflunomidas yra OAT3 inhibitorius *in vivo*. Todėl teriflunomidą rekomenduojama skirti atsargiai kartu su OAT3 substratais, pvz.: cefakloru, benzilpenicilinu, ciprofloksacinu, indometacinu, ketoprofenu, furozemidu, cimetidinu, metotreksatu, zidovudinu.

Teriflunomido poveikis BCRP ir (arba) organinių anijonų pernašos polipeptido B1 ir B3 (OATP1B1/B3) substratams

Po kartotinių teriflunomido dozių vartojimo padidėjo rozuvastatino vidutiniai C_{max} ir AUC (atitinkamai 2,65 ir 2,51 karto). Tačiau šio rozuvastatino ekspozicijos plazmoje padidėjimo įtakos HMG-CoA reduktazės veiklai nepastebėta. Rekomenduojama 50 % sumažinti rozuvastatino dozę, jei

jis skiriamas kartu su teriflunomidu. Vartojant kitus BCRP substratus (pvz., metotreksatą, topotekaną, sulfasalaziną, daunorubiciną, doksorubiciną) ir OATP grupės vaistinius preparatus, ypač HMG-Co reduktazės inhibitorius (pvz., simvastatiną, atorvastatiną, pravastatiną, metotreksatą, nateglinidą, repaglinidą, rifampiciną), kartu skirti teriflunomidą taip pat reikia atsargiai. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia pernelyg didelės vaistinio preparato ekspozicijos požymiai ir simptomai, ir apsvarstyti, ar nereikia sumažinti šių vaistinių preparatų dozės.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vartojimas vyrams

Manoma, kad vyrus gydant teriflunomidu, toksinio poveikio embrionui ir vaisiui rizika yra maža (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie teriflunomido vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Teriflunomidas, vartojamas nėštumo metu, gali sukelti sunkių įgimtų ydų. Teriflunomido vartoti nėštumo metu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo teriflunomidu metu ir vėliau, kol jo koncentracija plazmoje yra didesnė nei 0,02 mg/l. Šiuo laikotarpiu moterys su gydančiu gydytoju turi aptarti bet kokius planus nutraukti arba pakeisti kontracepcijos priemonių vartojimą. Mergaitės bei merginos ir (arba) mergaičių bei merginų tėvai ir (arba) globėjai turi būti informuoti apie būtinybę kreiptis į gydančią gydytoją, kai teriflunomidu gydomai merginai prasideda menstruacijos. Naujos vaisingo amžiaus pacientės turi būti konsultuojamos dėl kontracepcijos ir galimos rizikos vaisiui. Reikia apsvarstyti dėl siuntimo pas ginekologą.

Pacientę būtina perspėti, kad laiku neprasidėjus menstruacijoms arba dėl kitų priežasčių įtariant nėštumą, ji turi nedelsdama nutraukti teriflunomido vartojimą, kreiptis į gydytoją ir atlikti nėštumo testą, ir jei jis yra teigiamas, gydytojas ir pacientė turi aptarti riziką nėštumui. Įmanoma, kad greitai mažėjanti teriflunomido koncentracija kraujyje, pradėjus pagreintą toliau aprašytą eliminacijos procedūrą pavėlavus mėnesinėms, gali sumažinti riziką vaisiui.

Teriflunomidu gydomoms pastoti norinčioms moterims vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir rekomenduojama atlikti pagreintą eliminacijos procedūrą, kad vaistinio preparato koncentracija kuo greičiau taptų mažesnė nei 0,02 mg/l (žr. toliau).

Netaikant pagreintą eliminacijos procedūros, tikėtina, kad teriflunomido koncentracija plazmoje vidutiniškai 8 mėnesius bus didesnė kaip 0,02 mg/l, nors kai kurioms pacientėms gali trukti iki 2 metų, kol koncentracija plazmoje taps mažesnė nei 0,02 mg/l. Todėl teriflunomido koncentracija plazmoje turi būti išmatuota prieš moteriai bandant pastoti. Nustačius, kad teriflunomido koncentracija plazmoje yra mažesnė kaip 0,02 mg/l, koncentraciją plazmoje reikia išmatuoti dar kartą praėjus ne mažiau kaip 14 dienų. Jei abu kartus koncentracija plazmoje yra mažesnė nei 0,02 mg/l, rizikos vaisiui nesitikima. Daugiau informacijos apie kraujo mėginio tyrimą gali suteikti registruotojas arba vietinis jo atstovas (žr. 7 skyrių).

Pagreintą eliminacijos procedūra

Nutraukus gydymą teriflunomidu:

- skiriama po 8 g kolestimamino 3 kartus per parą 11 dienų, arba galima vartoti po 4 g kolestimamino 3 kartus per parą, jei 8 g kolestimamino dozė 3 kartus per parą netoleruojama gerai;
- arba skiriama po 50 g aktyvintosios anglies miltelių kas 12 valandų 11 dienų.

Tačiau po pagreintą eliminacijos procedūros irgi reikia atlikti 2 atskirus patikros mėginius su ne trumpesne kaip 14 dienų pertrauka, ir iki apvaisinimo turi praeiti pusantro mėnesio nuo tos dienos, kai pirmą kartą buvo nustatyta mažesnė nei 0,02 mg/l koncentracija plazmoje.

Ir kolestiraminas, ir aktyvintosios anglies milteliai gali turėti įtakos estrogenų ir progestagenų absorbcijai, todėl atliekant pagreitinotos eliminacijos procedūrą kolestiraminu ar aktyvintosios anglies milteliais, negarantuojamas patikimas geriamųjų kontraceptikų poveikis. Rekomenduojama naudoti alternatyvius kontracepcijos metodus.

Žindymas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad teriflunomidas išsiskiria į motinos pieną. Teriflunomido draudžiama vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenys poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nors trūksta duomenų apie žmones, manoma, kad poveikio vyrų ir moterų vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Teriflunomidas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, pavyzdžiui, svaiguliui, kuris buvo pastebėtas vartojant pirminį junginį leflunomidą, paciento gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija gali pablogėti. Tokiais atvejais pacientams negalima vairuoti ar valdyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos teriflunomidu (7 mg ir 14 mg) gydytiems pacientams, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo atitinkamai: galvos skausmas (17,8 %, 15,7 %), viduriavimas (13,1 %, 13,6 %), ALT aktyvumo padidėjimas (13 %, 15 %), pykinimas (8 %, 10,7 %) ir alopecija (9,8 %, 13,5 %). Galvos skausmas, viduriavimas, pykinimas ir alopecija dažniausiai buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo, laikini ir dėl jų nedažnai prirėikdavo nutraukti gydymą.

Teriflunomidas yra pagrindinis leflunomido metabolitas. Leflunomido saugumo duomenys, nustatyti reumatoidiniu artritu ar psoriaziniu artritu sergantiems pacientams, gali būti svarbūs ir skiriant teriflunomido IS sergantiems pacientams.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Teriflunomidas iš viso buvo vertintas 2 267 suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančių formų IS (recidyvuojančia išsėtine skleroze, RIS) ir vartojusiems šio vaistinio preparato (1 155 pacientai vartojo po 7 mg teriflunomido, o 1 112 – po 14 mg teriflunomido) vieną kartą per parą maždaug 672 dienas (mediana) keturių placebo kontroliuojamų tyrimų metu (1 045 ir 1 002 pacientai vartojo atitinkamai po 7 mg ir 14 mg teriflunomido) ir vieno tyrimo su veikliuoju palyginamuoju preparatu (po 110 pacientų kiekvienoje gydymo teriflunomidu grupėje).

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos placebo kontroliuojamųjų teriflunomido klinikinių tyrimų metu suaugusiems pacientams, vartojusiems po 7 mg arba 14 mg teriflunomido. Dažnis apibūdinamas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		Gripas; viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija, bronchitas, sinusitas, faringitas, cistitas, virusinis gastroenteritas, herpes viruso infekcijos ^b , dantų infekcija, laringitas, pėdų grybelis	Sunkios infekcijos, įskaitant sepsį ^a			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija ^b ; anemija	Lengva trombocitopenija (trombocitų < 100 g/l)			
Imuninės sistemos sutrikimai		Lengvos alerginės reakcijos	Padidėjusio jautrumo reakcijos (ūminės ar vėlyvosios), įskaitant anafilaksiją ir angioneurozinę edemą			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Dislipidemija			
Psichikos sutrikimai		Nerimas				
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Parestezija, išialgija, riešo kanalo sindromas	Hiperestezija, neuralgija, periferinė neuropatija			
Širdies sutrikimai		Palpitacijos				
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija ^b				
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Intersticinė plaučių liga			Plautinė hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pykinimas	Pankreatitas ^{b,c} , viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas, dantų skausmas	Stomatitas, kolitas			

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Alaninamino-transferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas ^b	Gama gliutamil-transferazės (GGT) aktyvumo padidėjimas ^b , aspartatamino-transferazės (AST) aktyvumo padidėjimas ^b		Ūminis hepatitas		Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas (angl. <i>Drug-Induced Liver Injury</i> , DILI)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Alopecija	Bėrimas, spuogai	Nagų sutrikimai, psoriazė (įskaitant pustulinę psoriazę) ^{a,b} , sunkios odos reakcijos ^a			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Kaulų ir raumenų skausmas, mialgija, artralgija				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Poliakiuriija				
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Menoragija				
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Skausmas, astenija ^a				
Tyrimai		Kūno masės sumažėjimas, neutrofilų kiekio sumažėjimas ^b , leukocitų kiekio sumažėjimas ^b , kraujo kreatino fosfokinazės aktyvumo padidėjimas				
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Potrauminis skausmas			

^a: Žiūrėti išsamių aprašymų skyrių

^b: Žiūrėti 4.4 skyrių

^c: Dažnis vaikams „dažnas“, remiantis kontroliuojamo tyrimo su vaikais duomenimis; dažnis suaugusiems „nedažnas“.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Alopecija

Apie alopeciją, pasireiškusią plaukų išretėjimu, mažesniu plaukų tankumu, plaukų slinkimu kartu su plaukų struktūros pokyčiais ar be jų, pranešė 13,9 % pacientų, gydytų 14 mg teriflunomido doze,

palyginti su 5,1 % pacientų, vartojusių placebo. Dauguma atvejų buvo apibūdinti kaip difuziniai arba viršugalvio (nepranešta apie visišką plaukų nuslinkimą), dažniausiai pasireiškė per pirmuosius 6 mėnesius ir išnyko 121 iš 139 (87,1 %) 14 mg teriflunomido dozę vartojusių pacientų. Dėl alopecijos gydymas buvo nutrauktas 1,3 % 14 mg teriflunomido grupės pacientų, palyginti su 0,1 % placebo grupėje.

Poveikis kepenims

Placebu kontroliuojamų tyrimų su suaugusiais pacientais metu buvo gauti tokie duomenys:

ALT aktyvumo padidėjimas (remiantis laboratoriniais duomenimis), palyginti su pradine būkle (saugumo populiacija placebo kontroliuojamuose tyrimuose)		
	Placebas (N = 997)	Teriflunomidas 14 mg (N = 1 002)
> 3 VNR	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
> 5 VNR	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
> 10 VNR	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
> 20 VNR	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALT > 3 VNR ir TBILI > 2 VNR	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

Nežymiai padidėjęs transaminazių aktyvumas, kai ALT aktyvumas padidėjo mažiau arba buvo tris kartus didesnis už VNR, buvo dažniau stebėtas gydymo teriflunomidu grupėse, palyginti su placebo. Aktyvumo padidėjimo iki reikšmės, 3 kartus ar daugiau viršijančios VNR, dažnis gydymo grupėse buvo panašus. Šis transaminazių aktyvumo padidėjimas išmatuotas daugiausiai per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ir buvo grįžtamas nutraukus gydymą. Atsistatymo laikotarpis buvo nuo mėnesių iki metų.

Poveikis kraujospūdžiui

Placebu kontroliuojamų tyrimų su suaugusiais pacientais metu buvo nustatyti tokie duomenys:

- sistolinis kraujospūdis buvo > 140 mm Hg 19,9 % pacientų, vartojusių 14 mg/parą teriflunomido, palyginti su 15,5 % pacientų, vartojusių placebo;
- sistolinis kraujospūdis buvo > 160 mm Hg 3,8 % pacientų, vartojusių 14 mg/parą teriflunomido, palyginti su 2,0 % pacientų, vartojusių placebo;
- diastolinis kraujospūdis buvo > 90 mm Hg 21,4 % pacientų, vartojusių 14 mg/parą teriflunomido, palyginti su 13,6 % pacientų, vartojusių placebo.

Infekcijos

Placebu kontroliuojamų tyrimų su suaugusiais pacientais metu nebuvo pastebėta sunkių infekcijų padažnėjimo, gydant 14 mg teriflunomido (2,7 %), palyginti su placebo (2,2 %). Sunkių oportunistinių infekcijų pasireiškė 0,2 % pacientų kiekvienoje grupėje. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie sunkias infekcijas (įskaitant sepsį), kurios kartais buvo mirtinos.

Hematologinis poveikis

Vidutinis leukocitų (WBC) kiekio sumažėjimas (< 15 % nuo pradinio rodmens, daugiausia sumažėjant neutrofilų ir limfocitų kiekiui) buvo pastebėtas placebo kontroliuojamų teriflunomido tyrimų su suaugusiais pacientais metu, nors kai kuriems pacientams buvo pastebėtas didesnis sumažėjimas. Vidutinio kiekio sumažėjimas, palyginti su pradiniu rodmeniu, pasireiškė per pirmąsias 6 savaites ir palaipsniui stabilizavosi gydymo metu, tačiau išliko sumažėjęs (sumažėjimas mažiau nei 15 %, palyginti su pradiniu rodmeniu). Poveikis eritrocitų (RBC) (< 2 %) ir trombocitų kiekiui (< 10 %) buvo mažesnis.

Periferinė neuropatija

Placebu kontroliuojamų tyrimų su suaugusiais pacientais duomenimis, periferinė neuropatija, įskaitant polineuropatiją ir mononeuropatiją (pvz., riešo kanalo sindromas), dažniau pasireiškė teriflunomidą vartojusiems pacientams nei placebo vartojusiems pacientams. Pagrindinių placebo kontroliuojamų tyrimų metu nervų laidumo tyrimais patvirtintas periferinės neuropatijos dažnis buvo 1,9 % (17 pacientų iš 898) vartojusių 14 mg teriflunomido, palyginti su 0,4 % (4 pacientai iš 898) pacientų,

vartojusių placebo. 5 pacientams, kurie vartojo 14 mg teriflunomido, gydymas buvo nutrauktas dėl periferinės neuropatijos. Nutraukus gydymą, buvo pranešta apie 4 iš šių pacientų pasveikimą.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (įskaitant cistas ir polipus)

Klinikinių tyrimų metu duomenų apie vėžio riziką didinantį teriflunomido poveikį negauta. Vartojant kai kurių kitų imuninę sistemą veikiančių vaistinių preparatų, vėžio (ypač limfoproliferacinių sutrikimų) atsiradimo rizika didėja (tai klasei būdingas poveikis).

Sunkios odos reakcijos

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas, pasireiškusias gydant teriflunomidu (žr. 4.4 skyrių).

Astenija

Placebu kontroliuotų tyrimų su suaugusiais pacientais metu astenijos dažnis buvo 2,0 %, 1,6 % ir 2,2 % atitinkamai placebo, 7 mg teriflunomido ir 14 mg teriflunomido vartojusiųjų grupėse.

Psoriazė

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu psoriazės dažnis buvo 0,3 %, 0,3 % ir 0,4 % atitinkamai placebo, 7 mg teriflunomido ir 14 mg teriflunomido vartojusiųjų grupėse.

Virškinimo trakto sutrikimai

Po vaistinio preparato registracijos gauta nedažnų pranešimų apie pankreatito, įskaitant nekrotizuojantį pankreatitą ir kasos pseudocistą, atvejus suaugusiems. Kasos reiškinių gali atsirasti bet kuriuo gydymo teriflunomidu laikotarpiu ir gali prireikti hospitalizavimo ir (arba) koreguojamojo gydymo.

Vaikų populiacija

Kasdien teriflunomido vartojusiems vaikams (nuo 10 iki 17 metų amžiaus) stebėtos saugumo savybės iš esmės buvo panašios į nustatytas suaugusiems pacientams. Vis dėlto su vaikais atlikto tyrimo metu (166 pacientai: 109 teriflunomido grupėje ir 57 placebo grupėje) dvigubai koduotos fazės laikotarpiu pankreatito atvejai nustatyti 1,8 % (2/109) teriflunomidu gydytų pacientų, ir nenustatyta nė vienam placebo vartojusiam pacientui. Dėl vieno iš šių reiškinių prireikė hospitalizavimo ir koreguojamojo gydymo. Tyrimo atviros fazės laikotarpiu teriflunomidu gydant vaikus, buvo pranešta apie 2 papildomus pankreatito atvejus (vienas buvo praneštas kaip sunkus reiškinys, kitas – kaip nedidelio intensyvumo nesunkus reiškinys) ir vieną sunkaus ūminio pankreatito atvejį (su pseudopapiloma). Du iš šių 3 pacientų dėl pankreatito reikėjo hospitalizuoti. Tokiems pacientams pasireiškę klinikiniai simptomai buvo pilvo skausmas, pykinimas ir (arba) vėmimas bei amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas kraujo serume. Visi pacientai pasveiko nutraukus gydymą, atlikus pagreintintos eliminacijos procedūrą (žr. 4.4 skyrių) ir skyrus koreguojamąjį gydymą.

Apie toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas dažniau pranešta vaikų populiacijoje, palyginti su suaugusiųjų populiacija.

- Apie alopeciją pranešta 22,0 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 12,3 % placebo vartojusių pacientų.
- Apie infekcijas pranešta 66,1 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 45,6 % placebo vartojusių pacientų. Iš jų vartojant teriflunomido dažniausiai pranešta apie nazofaringitą ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijas.
- Apie KFK aktyvumo padidėjimą pranešta 5,5 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 0 % placebo vartojusių pacientų. Dauguma atvejų buvo susiję su dokumentuotu fiziniu krūviu.
- Apie paresteziją pranešta 11,0 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 1,8 % placebo vartojusių pacientų.
- Apie pilvo skausmą pranešta 11,0 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 1,8 % placebo vartojusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Teriflunomido perdozavimo ar žmonių apsinuodijimo juo patirties nėra. Sveikiems tiriamiesiems buvo skiriama po 70 mg teriflunomido per parą iki 14 dienų. Nepageidaujamos reakcijos atitiko teriflunomido saugumo duomenis IS sergantiems pacientams.

Gydymas

Ženklus perdozavimo ar toksiskumo atveju eliminacijai pagreitinti rekomenduojamas kolestiminas arba aktyvintoji anglis. Rekomenduojama eliminacijos procedūra yra vartoti po 8 g kolestimino tris kartus per parą 11 dienų. Jei ši dozė netoleruojama gerai, galima vartoti po 4 g kolestimino tris kartus per parą 11 dienų. Arba, kai nėra kolestimino, galima vartoti po 50 g aktyvintosios anglies du kartus per parą 11 dienų. Be to, jei reikia dėl toleravimo priežasčių, kolestimino arba aktyvintosios anglies nebūtina vartoti kiekvieną dieną iš eilės (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, dihidroorotato dehidrogenazės (DHODH) inhibitoriai, ATC kodas – L04AK02.

Veikimo mechanizmas

Teriflunomidas yra imunomoduliacinė uždegimą mažinanti medžiaga, kuri selektyviai ir laikinai slopina mitochondrijų fermentą dihidroorotato dehidrogenazę (DHO-DH), kuris turi funkcinį ryšį su kvėpavimo grandine. Dėl šio slopinimo teriflunomidas daugiausia blokuoja greitai besidalijančių ląstelių, kurių daugėjimas priklauso nuo pirimidino sintezės *de novo*, proliferaciją. Tikslus mechanizmas, kuriuo teriflunomidas sukelia gydomąjį poveikį sergant IS, nėra visiškai aiškus, bet jis gali būti susijęs su mažesniu limfocitų kiekiu.

Farmakodinaminis poveikis

Imuninė sistema

Poveikis imuninių ląstelių kiekiui kraujyje: placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, 14 mg teriflunomido dozė vieną kartą per parą sukėlė lengvą vidutinį limfocitų kiekio sumažėjimą (mažiau kaip $0,3 \times 10^9/l$), tai įvyko per pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir toks kiekis išliko iki gydymo pabaigos.

Potencialus QT intervalo pailgėjimas

Placebu kontroliuojamojo kruopštaus QT tyrimo, atlikto su sveikais tiriamaisiais, duomenimis, vidutinė teriflunomido pusiausvyros apykaitos koncentracija neparodė jokio potencialaus QTcF intervalo pailgėjimo, palyginti su placebo: ilgiausias laikas, atitinkantis vidutinį teriflunomido ir placebo skirtumą, buvo 3,45 ms, kai viršutinė 90 % PI riba buvo 6,45 ms.

Poveikis inkstų kanalėlių funkcijoms

Placebu kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, teriflunomidu gydytiems pacientams buvo stebėtas vidutinis šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimas 20–30 %, palyginti su placebo. Vidutinis fosforo koncentracijos serume sumažėjimas buvo maždaug 10 % teriflunomido grupėje, palyginti su placebo. Manoma, kad toks poveikis yra susijęs su ekskrecijos inkstų kanalėliuose padidėjimu ir nėra susijęs su glomerulų funkcijų pokyčiais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Teriflunomido veiksmingumas buvo įrodytas atlikus du placebo kontroliuotus tyrimus (TEMSo ir TOWER tyrimus), kuriais buvo įvertintas 7 mg ir 14 mg teriflunomido dozių vartojimas vieną kartą per parą suaugusiems pacientams, sergantiems RIS.

Tyrimo TEMSo metu iš viso 1 088 RIS sergantys pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 108 savaites vartoti po 7 mg (n = 366) arba 14 mg (n = 359) teriflunomido arba placebo (n = 363). Visiems pacientams buvo nustatyta aiški IS diagnozė (remiantis *McDonald* kriterijais [2001]) su recidyvuojančia ligos klinicine eiga, progresuojančia arba ne, ir jie patyrė ne mažiau kaip 1 atkrytį likus metams iki tyrimo arba ne mažiau kaip 2 atkryčius likus 2 metams iki tyrimo. Tyrimo pradžioje pacientų išplėstinės neįgalumo įvertinimo skalės (angl. *Expanded Disability Status Scale* [EDSS]) balai buvo ≤ 5,5. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 37,9 metų. Dauguma pacientų sirgo recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (91,5 %), tačiau buvo antrine progresuojančia (4,7 %) ar progresuojančia recidyvuojančia išsėtine skleroze (3,9 %) sergančių pacientų pogrupiai. Vidutinis atkryčių skaičius vienerių metų laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą buvo 1,4, ir 36,2 % pacientų nuo pradžių buvo gadolinį kaupiančių pažeidimų. Pradinio EDSS įvertinimo mediana buvo 2,50; 249 (22,9 %) pacientų pradinis EDSS įvertinimas buvo > 3,5. Vidutinė ligos trukmė, skaičiuojant nuo pirmųjų simptomų atsiradimo, buvo 8,7 metų. Daugumai pacientų (73 %) ligą modifikuojantis gydymas 2 metų laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą skirtas nebuvo. Tyrimo duomenys pateikti 1 lentelėje.

TEMSo ilgalaikio tęstinio saugumo tyrimo (bendroji gydymo trukmės mediana maždaug 5 metai, maksimali gydymo trukmė maždaug 8,5 metų) ilgalaikio stebėjimo rezultatai jokių naujų ar netikėtų saugumo duomenų nepateikė.

Tyrimo TOWER metu iš viso 1 169 RIS sergantys pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti po 7 mg (n = 408) arba 14 mg (n = 372) teriflunomido arba placebo (n = 389) įvairios trukmės laikotarpiu, pasibaigusiu 48-tą savaitę po paskutiniojo paciento įtraukimo. Visiems pacientams buvo nustatyta aiški IS diagnozė (remiantis *McDonald* kriterijais [2005]) su recidyvuojančia ligos klinicine eiga, progresuojančia arba ne, ir jie patyrė ne mažiau kaip 1 atkrytį likus metams iki tyrimo arba ne mažiau kaip 2 atkryčius likus 2 metams iki tyrimo. Tyrimo pradžioje pacientų išplėstinės neįgalumo įvertinimo skalės (angl. *Expanded Disability Status Scale* [EDSS]) balai buvo ≤ 5,5. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 37,9 metų. Dauguma pacientų sirgo recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (97,5 %), tačiau buvo antrine progresuojančia (0,8 %) ar progresuojančia recidyvuojančia išsėtine skleroze (1,7 %) sergančių pacientų pogrupiai. Vidutinis atkryčių skaičius vienerių metų laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą buvo 1,4. Duomenų apie gadolinį kaupiančius pažeidimus prieš tyrimą nėra. Pradinio EDSS įvertinimo mediana buvo 2,50. 298 (25,5 %) pacientų pradinis EDSS įvertinimas buvo > 3,5. Vidutinė ligos trukmė, skaičiuojant nuo pirmųjų simptomų atsiradimo, buvo 8,0 metai. Daugumai pacientų (67,2 %) ligą modifikuojantis gydymas 2 metų laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą skirtas nebuvo. Tyrimo duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Pagrindiniai rezultatai (vartojant patvirtintas dozes, numatytų gydyti pacientų [angl. *intent-to-treat* (ITT)] populiacijoje)

	TEMSo tyrimas		TOWER tyrimas	
	Teriflunomidas, 14 mg	Placebas	Teriflunomidas, 14 mg	Placebas
N	358	363	370	388
Klinikiniai rezultatai				
Metinis atkryčių dažnis	0,37	0,54	0,32	0,50

	TEMSo tyrimas		TOWER tyrimas	
	Teriflunomidas, 14 mg	Placebas	Teriflunomidas, 14 mg	Placebas
N	358	363	370	388
<i>Rizikos skirtumas (PI₉₅ %)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Pacientai, kuriems atkryčių nebuvo 108 savaitė	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>Rizikos santykis (PI₉₅ %)</i>	0,72 (0,58, 0,89)**		0,63 (0,50, 0,79)****	
Pacientai, kuriems 3 mėnesius išliko negalios progresavimas 108 savaitė	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
<i>Rizikos santykis (PI₉₅ %)</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
Pacientai, kuriems 6 mėnesius išliko negalios progresavimas 108 savaitė	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>Rizikos santykis (PI₉₅ %)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRT vertinamosios baigtys			Netirta	
Vidutinis BOD pokytis nuo pradinio rodmens 108 savaitė ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Pokytis, palyginti su placebu</i>	67 %***			
Vidutinis Gd kaupiančių pažeidimų skaičius 108 savaitę	0,38	1,18		
<i>Pokytis, palyginti su placebu (PI₉₅ %)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Atskirų aktyvių pažeidimų skaičius skenavimui	0,75	2,46		
<i>Pokytis, palyginti su placebu (PI₉₅ %)</i>	69 %, (59 %, 77 %)****			

**** p < 0,0001 *** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05, palyginti su placebo poveikiu

(1) ligos našta (angl. *burden of disease* [BOD]): visa pažeidimo apimtis (T2 ir T1 hipointensyvūs), ml

Veiksmingumas pacientams, sergantiems didelio aktyvumo liga

TEMSo tyrimo metu pacientų, sergančių didelio aktyvumo liga, pogrupyje (n = 127) pasireiškė nuoseklus atkryčius retinantis ir laiką iki 3 mėnesius išliekančio negalios progresavimo ilginantis gydymasis poveikis. Atsižvelgiant į tyrimo struktūrą, ligos aktyvumas buvo laikomas dideliu, jei per vienerius metus būdavo 2 arba daugiau atkryčių ir smegenų MRT tyrimu buvo nustatomas vienas ar daugiau Gd kaupiančių pažeidimų. Panašios pogrupių analizės TOWER tyrimo metu neatlikta, kadangi nebuvo gauta MRT duomenų.

Duomenų apie pacientus, kurie nereagavo į visą ir tinkamą gydymo beta interferonu kursą (paprastai mažiausiai vienerius metus trunkantį gydymą), kuriems ankstesniais metais gydymo laikotarpiu buvo bent 1 atkrytis ir kuriems buvo mažiausiai 9 T2-hiperintensyvūs pažeidimai, nustatyti galvos MRT tyrimu, arba bent vienas 1 Gd kaupiantis pažeidimas, arba pacientus, kuriems paskutiniaisiais metais atkryčių dažnis nepakito ar padidėjo, palyginti su 2 ankstesnių metų laikotarpiu, nėra.

TOPIC buvo dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu tirtas kartą per parą iki 108 savaičių po 7 mg ir 14 mg vartojamo teriflunomido poveikis pacientams, kuriems pasireiškė pirmasis kliniškinis su demielinizacija susijęs reiškinys (amžiaus vidurkis – 32,1 metų). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki antrojo kliniškinio epizodo (atkryčio). Iš viso 618 pacientų buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti vartoti po 7 mg (n = 205) arba 14 mg (n = 216) teriflunomido arba placebo (n = 197). Antrojo kliniškinio priepuolio rizika 2 metų laikotarpiu buvo 35,9 % placebo vartojusiųjų grupėje ir 24,0 % 14 mg teriflunomido dozę vartojusių grupėje (rizikos santykis: 0,57, 95 % pasikliautiniai intervalai: 0,38–0,87, p = 0,0087). TOPIC tyrimo rezultatai patvirtino teriflunomido veiksmingumą gydant RRIS (įskaitant ankstyvąją RRIS, pasireiškusią pirmuoju

klinikiniu su demielinizacija susijusiu reiškiniu, bei MRT nustatomus išplitusius įvairios lokalizacijos ir atsiradusius įvairiu laiku pažeidimus).

Teriflunomido veiksmingumas buvo palygintas su po oda leidžiamo beta-1a interferono veiksmingumu (vartojant rekomenduojamą 44 µg dozę tris kartus per savaitę) 324 atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams tyrimo metu (TENERE), skiriant mažiausiai 48 savaites (ilgiausiai 114 savaičių) trukusį gydymą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nesėkmės rizika (patvirtintas atkrytis arba gydymo nutraukimas visam laikui pagal tai, kas įvyko pirmiau). Pacientų, kurie visam laikui nutraukė gydymą, skaičius teriflunomido 14 mg dozę vartojusiųjų grupėje buvo 22 iš 111 (19,8 %), nutraukimo priežastys buvo nepageidaujami reiškiniai (10,8 %), veiksmingumo nebuvimas (3,6 %), kitos priežastys (4,5 %) ir stebėjimo nutrūkimas (0,9 %). Pacientų, kurie visam laikui nutraukė gydymą, skaičius po oda leidžiamo interferono beta-1a grupėje buvo 30 iš 104 (28,8 %), nutraukimo priežastys buvo nepageidaujami reiškiniai (21,2 %), veiksmingumo nebuvimas (1,9 %), kitos priežastys (4,8 %) ir protokolo nesilaikymas (1 %). Teriflunomidas, vartojamas po 14 mg/parą, nebuvo pranašesnis už beta-1a interferoną pagal pagrindinę vertinamąją baigtį: pagal *Kaplan-Meier* metodą apskaičiuotas nesėkmingai 96 savaites gydytų pacientų procentinė dalis buvo 41,1 % palyginti su 44,4 % (14 mg teriflunomido, palyginti su beta-1a interferono grupe, $p = 0,595$).

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai (10-17 metų amžiaus)

Tyrimas EFC11759/TERIKIDS buvo tarptautinis dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas tyrimas, kuriame dalyvavo recidyvuojančia remituojančia IS sergantys 10–17 metų vaikai ir kurio metu vertintas kartą per parą vartojamo teriflunomido dozių (koreguotų, kad būtų pasiekta ekspozicija, atitinkanti ekspoziciją 14 mg dozes vartojantiems suaugusiesiems) poveikis laikotarpiu iki 96 savaičių ir tolesnio atviro pratęsimo metu. Visi pacientai buvo patyrę bent 1 atkrytį 1 metų laikotarpiu arba bent 2 atkryčius 2 metų laikotarpiu iki tyrimo. Nervų sistemos vertinimai buvo atliekami atrankos metu ir kas 24 savaites iki tyrimo pabaigos bei neplanuotų vizitų metu, įtariant atkrytį. Pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atkrytis ar buvo nustatytas didelis MRT aktyvumas (ne mažiau kaip 5 nauji ar padidėję T2 pažeidimai, nustatyti 2 iš eilės atliktais tyrimais), dar iki 96 savaitės pradėjo dalyvauti atvirame tyrimo pratęsime, kad jiems būtų užtikrintas aktyvus gydymas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo klinikinio atkryčio po priskyrimo atsitiktinei imčiai. Laikas iki pirmojo patvirtinto klinikinio atkryčio arba didelio MRT aktyvumo nustatymo (priklausomai nuo to, kas pasireiškė anksčiau) buvo iš anksto numatytas vertinti rodmuo taikant jautrumo analizę, nes tai apėmė tiek klinikinę, tiek MRT būklę, dėl kurių buvo galima pereiti į atvirąjį tyrimo laikotarpį.

Iš viso 166 pacientai buvo priskirti atsitiktinėms imtims santykiu 2:1 ir vartojo teriflunomido ($n = 109$) arba placebo ($n = 57$). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų EDSS įvertinimas buvo $\leq 5,5$; vidutinis amžius buvo 14,6 metų; vidutinis kūno svoris buvo 58,1 kg; vidutinė ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo buvo 1,4 metų; tyrimo pradžioje vidutinis T1 Gd kaupiančių pažeidimų skaičius MRT tyrime buvo 3,9 pažeidimo. Visi pacientai sirgo recidyvuojančia remituojančia IS, EDSS įvertinimo mediana tyrimo pradžioje buvo 1,5. Vidutinė gydymo trukmė buvo 362 dienos (kai vartota placebo) ir 488 dienos (kai vartota teriflunomido). Perėjimas nuo dvigubai koduoto laikotarpio į ne koduotą gydymą dėl didelio MRT aktyvumo įvyko dažniau nei tikėtasi, ir dažniau bei anksčiau įvyko placebo grupėje, palyginti su teriflunomido grupe (26 % placebo grupėje, 13 % teriflunomido grupėje).

Teriflunomidas, palyginti su placebo, sumažino klinikinio atkryčio riziką 34 %, statistiškai reikšmingas skirtumas pasiektas nebuvo ($p = 0,29$) (2 lentelė). Atlikus iš anksto numatytą jautrumo analizę, nustatyta, kad vartojant teriflunomido, palyginti su placebo, pasiektas statistiškai reikšmingas kombinuotos klinikinio atkryčio ar didelio MRT aktyvumo rizikos sumažėjimas 43 % ($p = 0,04$) (2 lentelė).

Teriflunomidas reikšmingai sumažino naujų ir padidėjusių T2 pažeidimų skaičių MRT tyrime 55 % ($p = 0,0006$) (*post-hoc* analizė buvo koreguota ir pagal pradinį T2 pažeidimų skaičių: 34 %, $p = 0,0446$) ir gadolinį kaupiančių T1 pažeidimų skaičių MRT tyrime 75 % ($p < 0,0001$) (2 lentelė).

2 lentelė. EFC11759/TERIKIDS klinikiniai ir MRT rezultatai

EFC11759 ITT populiacija	Teriflunomidas (N = 109)	Placebas (N = 57)
Klinikinės vertinamosios baigtys		
Laikas iki pirmojo patvirtinto klinikinio atkryčio, Patvirtinto atkryčio tikimybė (95 % PI) 96 savaitę <i>Patvirtinto atkryčio tikimybė (95 % PI) 48 savaitę</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>
Rizikos santykis (95 % PI)	0,66 (0,39, 1,11)^	
Laikas iki pirmojo patvirtinto klinikinio atkryčio ar didelio MRT aktyvumo, Patvirtinto atkryčio ar didelio MRT aktyvumo tikimybė (95 % PI) 96 savaitę <i>Patvirtinto atkryčio ar didelio MRT aktyvumo tikimybė (95 % PI) 48 savaitę</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>
Rizikos santykis (95 % PI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Svarbiausios MRT vertinamosios baigtys		
Koreguotas naujų ar padidėjusių T2 pažeidimų skaičius, Įvertis (95 % PI) <i>Įvertis (95 % PI), post-hoc analizė koreguota ir pagal pradinį T2 skaičių</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>
Santykinė rizika (95 % PI) Santykinė rizika (95 % PI), <i>post-hoc koreguota ir pagal pradinį T2 skaičių</i>	0,45 (0,29, 0,71)** <i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Koreguotas T1 Gd kaupiančių pažeidimų skaičius, Įvertis (95 % PI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p ≥ 0,05, palyginti su placebo poveikiu, * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001 Tikimybė buvo paremta <i>Kaplan-Meier</i> vertinimu ir 96 savaitę buvo gydymo laikotarpio pabaiga (angl. <i>end of study treatment</i> , EOT).		

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra teriflunomido, tyrimų su vaikais nuo gimimo iki mažiau kaip 10 metų duomenis išsėtinės sklerozės gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vartojant kartotines teriflunomido dozes per burną, laiko, per kurį plazmoje susidaro didžiausia koncentracija, mediana yra nuo 1 iki 4 valandų po dozės suvartojimo, ir yra didelis biologinis prieinamumas (maždaug 100 %).

Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio teriflunomido farmakokinetikai.

Nuo vidutinių prognozuojamų farmakokinetikos parametrų, apskaičiuotų pagal populiacijos farmakokinetikos analizę (angl. *population pharmacokinetic* [PopPK]), naudojant sveikų savanorių ir IS sergančių pacientų duomenis, pusiausvyros apykaitos koncentracijos pasiekiamos iš lėto (t. y. maždaug per 100 dienų [3,5 mėn.] pasiekiami 95 % pusiausvyros apykaitos koncentracijos), o apskaičiuotas AUC kaupimosi santykis yra maždaug 34 kartai.

Pasiskirstymas

Daug teriflunomido susijungia su plazmos baltymais (> 99 %), daugiausiai albuminu, ir pasiskirsto daugiausia plazmoje. Po vienkartinės injekcijos į veną (i.v.) pasiskirstymo tūris yra 11 l. Tačiau

labiausiai tikėtina, kad tai yra nepakankamas įvertinimas, nes žiurkėms buvo pastebėtas didelis pasiskirstymas organuose.

Biotransformacija

Teriflunomidas metabolizuojamas vidutiniškai ir yra vienintelis plazmoje aptinkamas komponentas. Pagrindinis teriflunomido biotransformacijos būdas yra hidrolizė, o nedidelė dalis metabolizuojama oksidacijos būdu. Antriniai metabolizmo būdai yra oksidacija, N-acetilimas ir sulfatų konjugacija.

Eliminacija

Teriflunomidas šalinamas per virškinimo traktą, daugiausia su tulžimi nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu ir veikiausiai tiesioginės sekrecijos būdu. Teriflunomidas yra šalinimo iš ląstelės nešiklio BCRP substratas, galintis dalyvauti tiesioginėje sekrecijoje. Per 21 dieną 60,1 % suvartotos dozės pasišalina su išmatomis (37,5 %) ir šlapimu (22,6 %). Po pagreitinios eliminacijos procedūros su kolestimaminu pasišalino papildomai 23,1 % dozės (daugiausia su išmatomis). Remiantis teriflunomido PopPK modeliu individualiai prognozuojant sveikų savanorių ir IS sergančių pacientų farmakokinetikos parametrus, mediana $t_{1/2z}$ buvo maždaug 19 dienų po kartotinių 14 mg dozių pavartojimo. Po vienkartinės injekcijos į veną bendrasis teriflunomido klirensas iš organizmo buvo 30,5 ml/val.

Pagreitinios eliminacijos procedūra: kolestimaminas arba aktyvintoji anglis

Teriflunomido eliminaciją iš kraujotakos galima paspartinti vartojant kolestimaminą arba aktyvintąją anglį, kurie greičiausiai nutraukia reabsorbcijos procesus žarnyne. Teriflunomido koncentracijos, išmatuotos per 11 dienų teriflunomido eliminacijos greitinimo procedūrą skiriant 8 g kolestimamino dozę tris kartus per parą arba 4 g kolestimamino dozę tris kartus per parą, arba 50 g aktyvintosios anglies dozę du kartus per parą, nutraukus gydymą teriflunomidu, parodė, kad gydymas pagal šiuos planus veiksmingai pagreitino teriflunomido eliminaciją, nes daugiau kaip 98 % sumažėjo teriflunomido koncentracija plazmoje, ir kolestimaminas veikė greičiau už anglį. Nutraukus teriflunomido vartojimą ir vartojant po 8 g kolestimamino tris kartus per parą, teriflunomido koncentracija plazmoje 1 dienos pabaigoje sumažėjo 52 %, 3 dienos pabaigoje – 91 %, 7 dienos pabaigoje – 99,2 %, ir 11 dienos pabaigoje – 99,9 %. Vienos iš 3 eliminacijos procedūrų pasirinkimas priklauso nuo to, kaip jas toleruoja pacientas. Jei 8 g kolestimamino dozė tris kartus per parą netoleruojama gerai, galima vartoti 4 g kolestimamino dozę tris kartus per parą. Arba galima vartoti aktyvintąją anglį (nebūtinai 11 dienų iš eilės, išskyrus atvejus, kai teriflunomido koncentraciją plazmoje reikia sumažinti greitai).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sisteminė ekspozicija didėja proporcingai dozei, vartojant nuo 7 iki 14 mg teriflunomido dozes per burną.

Tam tikrų grupių pacientų savybės

Lytis ir senyvi pacientai

Remiantis PopPK analize, buvo nustatyti keli vidinio kintamumo šaltiniai sveikiems asmenims ir IS sergantiems pacientams: amžius, kūno masė, lytis, rasė ir albumino bei bilirubino koncentracijos. Nepaisant to, jų įtaka išlieka ribota (≤ 31 %).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas teriflunomido farmakokinetikai įtakos neturi. Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau teriflunomido draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Sunkus inkštų funkcijos sutrikimas teriflunomido farmakokinetikai įtakos neturi. Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Vaikams, kurių kūno svoris buvo > 40 kg ir kurie vieną kartą per parą vartojo po 14 mg, pusiausvyros apykaitos ekspozicija atitiko suaugusiems pacientams, gydytiems taikant tokią pačią dozavimo schemą, nustatytos ekspozicijos ribas.

Vaikams, kurių kūno svoris buvo ≤ 40 kg, gydymas kartą per parą vartojant po 7 mg (remiantis ribotais klinikiniais duomenimis ir modeliavimo duomenimis) lėmė pusiausvyros apykaitos ekspoziciją, kuri atitiko suaugusiems pacientams, gydytiems kartą per parą vartojant po 14 mg, nustatytos ekspozicijos ribas.

Nustatytos pusiausvyros apykaitos mažiausios koncentracijos pacientų organizme labai skyrėsi, kaip ir stebėta suaugusiems IS sergantiems pacientams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis kartotinių dozių poveikis

Girdant kartotines teriflunomido dozes pelėms, žiurkėms ir šunims atitinkamai 3, 6 ir 12 mėnesių, nustatyta, kad pagrindiniai toksinio poveikio organai taikiniai yra kaulų čiulpai, limfiniai organai, burnos ertmė / virškinimo traktas, reprodukcijos organai ir kasa. Taip pat buvo pastebėtas oksidacinis poveikis eritrocitams. Anemija, sumažėjęs trombocitų kiekis ir poveikis imuninei sistemai, įskaitant leukopeniją, limfopeniją ir antrines infekcijas, buvo susiję su poveikiu kaulų čiulpams ir (arba) limfoidiniams organams. Didžioji dalis poveikio atspindi pagrindinį veikliosios medžiagos veikimo mechanizmą (ląstelių dalijimosi slopinimą). Gyvūnai yra jautresni farmakologiniam ir toksiniam teriflunomido poveikiui nei žmonės. Todėl toksinis poveikis gyvūnams pasireiškė esant tokioms pat arba mažesnėms ekspozicijoms už tas, kurios atsiranda žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme.

Galimas genotoksinis ir kancerogeninis poveikis

Teriflunomidas nesukėlė mutageninio poveikio *in vitro* arba klastogeninio poveikio *in vivo*. Manoma, kad klastogeniškumas, pastebėtas *in vitro*, pasireiškia dėl netiesioginio poveikio, susijusio su nukleotidų disbalansu, kylančiu dėl farmakologinio DHO-DH slopinimo. Nereikšmingas TFMA (4-trifluoro metilanilinas) metabolitas sukėlė mutageninį ir klastogeninį poveikį *in vitro*, bet ne *in vivo*.

Žiurkėms ir pelėms kancerogeninio poveikio požymių nepastebėta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių vaisingumas dėl teriflunomido nepageidaujamo poveikio patinų reprodukcijos organams, įskaitant sumažėjusį spermatozoidų skaičių, nepakito. Žiurkių patinų, gavusių teriflunomido prieš poruojantis su negydytomis patelėmis, palikuonys neturėjo jokių išorinių apsigimimų. Teriflunomidas sukėlė embriotoksinį ir teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, gavusiems žmogui skiriamas gydomasias dozes. Taip pat buvo pastebėtas nepageidaujamas poveikis palikuonims žiurkių, kurios veisimosi ir žindymo laikotarpiu gavo teriflunomido. Manoma, kad gydant teriflunomidu, su poveikiu vyrui susijusio toksiškumo vaisiui rizika yra maža. Manoma, kad tikėtina ekspozicija moterų, paveiktų gydytų pacientų sperma, plazmoje gali būti 100 kartų mažesnė už ekspoziciją plazmoje, kuri atsiranda pavartojus 14 mg geriamojo teriflunomido dozę.

Toksinis poveikis jaunikliams

Žiurkių jaunikliams, kuriems teriflunomidas buvo girdomas 7 savaites nuo atjungymo ir lytinės brandos laikotarpiu, nepageidaujamo poveikio augimui ir fizinei bei nervų sistemos raidai, mokymuisi bei atminčiai, lokomotoriniam aktyvumui, lytinei raidai ar vislumui nenustatyta. Pasireiškęs nepageidaujamas poveikis buvo anemija, limfoidinio reaktyvumo sumažėjimas, nuo dozės

priklausomas sumažėjęs nuo T ląstelių priklausomas antikūnų atsakas ir labai sumažėjusi IgM ir IgG koncentracija, tai iš esmės atitiko kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su suaugusiomis žiurkėmis metu gautus duomenis. Vis dėlto žiurkių jaunikliams nustatytas B ląstelių kiekio padidėjimas suaugusioms žiurkėms nustatytas nebuvo. Tokio skirtumo reikšmė nėra žinoma, tačiau buvo įrodytas visiškas grįžtamumas, kaip ir daugumai kitokio poveikio atvejų. Dėl didelio gyvūnų jautrumo teriflunomidui žiurkių jaunikliams pasiekta ekspozicija buvo mažesnė nei būna vaikams ir paaugliams vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (angl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Kukurūzų krakmolas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Magnio stearatas (E470b)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 6000 (E1521)
Talkas (E553b)
Indigokarmino aliuminio dažalas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

OPA / aliuminio / PVC-aliuminio lizdinių plokštelių pakuotės po 14, 28 arba 84 tabletes, perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 arba 98 x 1 tabletes arba kalendorinės pakuotės po 14, 28, 84 arba 98 tabletes.

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su užsukamuoju polipropileno (PP) dangteliu po 84 arba 98 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1698/001 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 28 tabletės

EU/1/22/1698/002 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 84 tabletės

EU/1/22/1698/003 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 28 x 1 tabletės (dalomoji)

EU/1/22/1698/004 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 84 x 1 tabletės (dalomoji)

EU/1/22/1698/005 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 98 x 1 tabletės (dalomoji)

EU/1/22/1698/006 Buteliukas (DTPE) 84 tabletės

EU/1/22/1698/007 Buteliukas (DTPE) 98 tabletės

EU/1/22/1698/008 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 14 tablečių

EU/1/22/1698/009 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 14 x 1 tablečių (dalomoji)

EU/1/22/1698/010 Kalendorinė lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 14 tablečių

EU/1/22/1698/011 Kalendorinė lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 28 tabletės

EU/1/22/1698/012 Kalendorinė lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 84 tabletės

EU/1/22/1698/013 Kalendorinė lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 98 tabletės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. lapkričio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1

Komárom

H-2900

Vengrija

Viatrix Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad

Homburg Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Höhe

61352

Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš vaistinio preparato pateikimą į kiekvienos valstybės narės rinką registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti mokomąją programą.

Registruotojas turi užtikrinti, kad, aptarus su kiekvienos valstybės narės, kurioje į rinką bus tiekiamas teriflunomidas, nacionaline kompetentinga institucija ir gavus jos patvirtinimą, prieš vaistinio preparato pateikimą į rinką ir po jo visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, manoma, skirs teriflunomidą, bus pateikta:

- preparato charakteristikų santrauka (PCS);
- SPS vadovas;
- paciento kortelė.

SPS vadovą sudarys toliau išvardyti svarbiausi elementai.

1. Prieš pirmą kartą skiriant šį vaistinį preparatą ir reguliariai gydymo metu, SPS su savo pacientais turi aptarti specifinius su teriflunomido vartojimu susijusius toliau išvardytus saugumo klausimus, įskaitant saugiam vartojimui būtinų testų ir atsargumo priemonių aptarimą.
 - Poveikio kepenims rizika
 - Kepenų funkcijos tyrimus būtina atlikti prieš pradedant gydymą bei periodiškai jo metu.
 - Pacientus reikia išmokyti atpažinti kepenų ligos požymius ir simptomus ir nurodyti, kad pasireiškus bet kokiam iš tokių požymių ar simptomų, apie tai būtina pranešti savo SPS.
 - Teratogeninio poveikio rizika
 - Vaisingo amžiaus moterims (VAM), įskaitant paaugles (bei jų tėvams ar globėjams), reikia priminti, kad teriflunomidą draudžiama vartoti nėščioms moterims ir VAM, nenaudojančioms veiksmingos kontracepcijos metodų gydymo metu ir po jo.
 - Būtina reguliariai tirti, ar moteris (įskaitant jaunesnes kaip 18 metų pacientės) nepastoji.
 - Mergaitėms bei merginoms ir (arba) mergaičių bei merginų tėvams ar globėjams reikia pasakyti apie būtinybę kreiptis į vaistinį preparatą skyrusį gydytoją po to, kai teriflunomidu gydomai merginai prasideda menstruacijos. Naujos vaisingo amžiaus pacientės turi būti konsultuojamos dėl kontracepcijos ir galimos rizikos vaisiui.
 - Prieš gydymą reikia patikrinti, ar moteris nėra nėščia.
 - Pacientes vaisingo amžiaus moteris reikia informuoti, kad būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo teriflunomidu metu ir baigus gydymą.
 - Reikia priminti pacientei, kad jei ji nutraukia kontracepcijos metodo naudojimą ar nori jį keisti, turi nedelsdama informuoti gydytoją.
 - Jei pacientė pastoja nepaisant kontracepcijos metodo naudojimo, ji turi nutraukti teriflunomido vartojimą ir nedelsdama kreiptis į gydytoją, kuris:
 - turi apsvarstyti ir su paciente aptarti pagreitinotos eliminacijos procedūrą;
 - apie bet kurį nėštumo atvejį turi pranešti „Mylan Pharmaceuticals Limited“ tel. +370 5 205 1288 arba svetainėje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>, nepriklausomai nuo nustatyto nepageidaujamo poveikio.
 - Hipertenzijos rizika
 - Būtina patikrinti, ar pacientas nesirgo hipertenzija, bei gydymo metu būtina užtikrinti tinkamą kraujospūdžio kontrolę.
 - Būtina matuoti kraujospūdį prieš gydymą bei periodiškai jo metu.
 - Poveikio kraujui rizika
 - Būtina aptarti kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimo riziką (daugiausiai leukocitų) ir poreikį atlikti bendrąjį kraujo tyrimą prieš pradedant gydymą bei periodiškai jo metu (remiantis pasireiškiančiais požymiais ir simptomais).
 - Infekcijų, įskaitant sunkias, rizika
 - Būtina aptarti būtinybę kreiptis į gydytoją, jei atsiranda infekcijos požymių ar simptomų arba jei pacientas vartoja imuninę sistemą veikiančių vaistinių preparatų. Jei pasireiškia sunki infekcija, apsvarstykite pagreitinotos eliminacijos iš organizmo procedūrą.
2. Priminimas, kad pacientams ar teisiniams atstovams reikia duoti Paciento kortelę (įrašius savo kontaktinius duomenis) ir, jei reikia, duoti pakaitinę Paciento kortelę.
3. Priminimas reguliariai su pacientu ar teisiniu atstovu aptarti Paciento kortelės turinį per kiekvieną konsultaciją bent kartą per metus gydymo metu.
4. Paciento paskatinimas, kad jis kreiptųsi į savo IS ar bendrosios praktikos gydytoją, jei atsiranda bet kuris iš Paciento kortelėje aptariamų požymių ir simptomų.

5. Pratęsiant gydymą ir išrašant naują receptą, turi būti tikrinamos nepageidaujamos reakcijos, aptariama esama rizika ir jų prevencija bei atliekami patikrinimai siekiant užtikrinti tinkamą stebėseną.

Paciento kortelė yra suderinta su ženklinimo informacija ir joje yra toliau išvardyti svarbiausi elementai.

1. Priminimas ir pacientui, ir visiems į jo gydymą įtrauktiems SPS, kad pacientas yra gydomas teriflunomidu, t. y. vaistiniu preparatu:
 - kurio negalima vartoti nėščioms moterims;
 - kurio vartojančios vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą;
 - prieš kurio vartojimą būtina patikrinti, ar moteris nėra nėščia;
 - kuris sukelia poveikį kepenų funkcijai;
 - kuris sukelia poveikį kraujo ląstelių kiekiui ir imuninei sistemai.
2. Mokomoji informacija pacientui apie svarbius šalutinio poveikio reiškinius:
 - Atkreipti dėmesį į tam tikrus požymius ir simptomus, kurie gali rodyti kepenų ligą ar infekciją, bei nedelsiant kreiptis į savo gydytoją ar SPS, jei atsiranda bet kuris nurodytas požymis ar simptomas.
 - Priminti vaistinio preparato vartojančioms moterims, kad pasakytų savo gydytojui, jei žindo kūdikį.
 - Priminti vaisingo amžiaus moterims, įskaitant merginas ir jų tėvus ar globėjus:
 - taikyti veiksmingą kontracepciją gydymo teriflunomidu metu ir po jo;
 - kad gydytojas pateiks informacijos dėl galimos rizikos vaisiui ir būtinybės taikyti veiksmingą kontracepciją;
 - jei moteris mano, kad ji galėjo pastoti, būtina nedelsiant nutraukti teriflunomido vartojimą ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.
 - Jeigu vaisingo amžiaus moteris pastoja:
 - priminti pacientei ir SPS apie pagreitinąs eliminacijos procedūrą.
 - Priminti pacientams, kad jie parodytų Paciento kortelę gydytojams ar SPS, kurie yra įtraukti į jo medicininę priežiūrą (ypač jei yra būklė, kai būtina skubi medicininė pagalba, ir (arba) jei į paciento gydymą įtraukiamas naujas gydytojas ar SPS).
 - Užrašyti primąo vaistinio preparato skyrimo datą ir jo skyrusio specialisto kontaktinius duomenis.
3. Paskatinimas, kad pacientas atidžiai perskaitytų pakuotės lapelį.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Teriflunomide Viatris 14 mg plėvele dengtos tabletės
teriflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 14 mg teriflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 tablečių
28 tabletės
84 tabletės
98 tabletės
14 x 1 tablečių
28 x 1 tabletės
84 x 1 tabletės
98 x 1 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1698/001 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 28 tabletės
EU/1/22/1698/002 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 84 tabletės
EU/1/22/1698/003 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 28 x 1 tabletės (dalomoji)
EU/1/22/1698/004 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 84 x 1 tabletės (dalomoji)
EU/1/22/1698/005 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 98 x 1 tabletės (dalomoji)
EU/1/22/1698/006 Buteliukas (DTPE) 84 tabletės
EU/1/22/1698/007 Buteliukas (DTPE) 98 tabletės
EU/1/22/1698/008 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 14 tablečių
EU/1/22/1698/009 Lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 14 x 1 tablečių (dalomoji)
EU/1/22/1698/010 Kalendorinė lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 14 tablečių
EU/1/22/1698/011 Kalendorinė lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 28 tabletės
EU/1/22/1698/012 Kalendorinė lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 84 tabletės
EU/1/22/1698/013 Kalendorinė lizdinė plokštelė (al/OPA/PVC/al) 98 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Teriflunomide Viartis 14 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS (SU ARBA BE DĖŽUTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Teriflunomide Viatris 14 mg plėvele dengtos tabletės
teriflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 14 mg teriflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

84 tabletės
98 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1698/006 Buteliukas (DTPE) 84 tabletės
EU/1/22/1698/007 Buteliukas (DTPE) 98 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Teriflunomide Viartis

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Teriflunomide Viatris 14 mg plėvele dengtos tabletės
teriflunomidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (KALENDORINĖ PAKUOTĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Teriflunomide Viatris 14 mg plėvele dengtos tabletės
teriflunomidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viatris Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

Pirm.
Antr.
Treč.
Ket.
Pen.
Šeš.
Sek.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Teriflunomide Viatris 14 mg plėvele dengtos tabletės teriflunomidas (*teriflunomidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Teriflunomide Viatris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Teriflunomide Viatris
3. Kaip vartoti Teriflunomide Viatris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Teriflunomide Viatris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Teriflunomide Viatris ir kam jis vartojamas

Kas yra Teriflunomide Viatris

Teriflunomide Viatris sudėtyje yra veikliosios medžiagos teriflunomido – imunomodulatoriaus, kuris imuninę sistemą pakoreguoja taip, kad ji nepultų nervų sistemos.

Kam vartojamas Teriflunomide Viatris

Teriflunomidas vartojamas gydyti suaugusius pacientus ir vaikus bei paauglius, vyresnius kaip 10 metų, sergančius recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (IS).

Kas yra išsėtinė sklerozė

IS yra ilgalaikė liga, paveikianti centrinę nervų sistemą (CNS). CNS sudaro galvos ir nugaros smegenys. Sergant išsėtine skleroze, uždegimas pažeidžia apsauginį CNS nervų dangalą (vadinamą mielinu). Toks mielino nykimas vadinamas demielinizacija. Tai stabdo tinkamą nervų veiklą.

Žmonės, sergantys recidyvuojančios formos išsėtine skleroze, patiria pasikartojančius fizinių simptomų priepuolius (atkryčius), kuriuos sukelia netinkama jų nervų veikla. Kiekvieno paciento simptomai gali būti skirtingi, bet paprastai būna:

- sunku vaikščioti;
- regėjimo problemos;
- pusiausvyros problemos.

Simptomai po atkryčio gali visiškai išnykti, tačiau laikui bėgant, tarp atkryčių gali išlikti kai kurių problemų. Tai gali sukelti fizinę negalią, galinčią trukdyti kasdieninei veiklai.

Kaip veikia Teriflunomide Viatris

Teriflunomide Viatris padeda apsaugoti nuo imuninės sistemos atakų prieš centrinę nervų sistemą, kadangi ribojamas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) kiekio didėjimas. Tai apriboja uždegimą, kuris sukelia nervų pažeidimą sergant IS.

2. Kas žinotina prieš vartojant Teriflunomide Viatris

Teriflunomide Viatris vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija teriflunomidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu po teriflunomido ar leflunomido vartojimo kada nors pasireiškė sunkus odos išbėrimas ar odos lupimasis, pūslių susidarymas ir (arba) buvo atsiradę burnos opų;
- jei Jūsų kepenų funkcija sutrikusi;
- jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba žindote kūdikį;
- jei sergate sunkia liga, veikiančia imuninę sistemą, pvz., įgytu imunodeficitu sindromu (AIDS);
- jei sergate sunkia liga, veikiančia kaulų čiulpus, arba jei yra mažas eritrocitų arba leukocitų kiekis kraujyje, arba per mažas kraujo plokštelių kiekis;
- jei sergate sunkia infekcija;
- jei yra labai sutrikusi Jūsų inkstų funkcija ir būtinas gydymas dializėmis;
- jei kraujyje yra labai mažas baltymų kiekis (hipoproteinemija).

Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Teriflunomide Viatris, jeigu:

- sergate kepenų liga ir (arba) vartojate daug alkoholio. Gydytojas atliks kraujo tyrimus prieš gydymą ir jo metu, kad patikrintų Jūsų kepenų veiklą. Jei tyrimo duomenys rodo kepenų problemas, gydytojas gali nutraukti gydymą Teriflunomide Viatris. Žr. 4 skyrių;
- yra padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija), nepaisant, ar jis kontroliuojamas vaistais, ar ne. Teriflunomide Viatris gali sukelti kraujospūdžio padidėjimą. Jūsų gydytojas prieš pradėdamas gydymą ir vėliau reguliariai matuos Jūsų kraujospūdį. Žr. 4 skyrių;
- yra infekcija. Prieš vartojant Teriflunomide Viatris, gydytojas įsitikins, kad Jūsų kraujyje yra pakankamai baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių. Teriflunomide Viatris mažina baltųjų kraujo ląstelių kiekį, todėl tai gali bloginti Jūsų gebėjimą kovoti su infekcija. Jei manote, kad Jums yra infekcija, Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų baltųjų kraujo ląstelių kiekį. Gydant teriflunomidu gali pasireikšti *herpes* viruso infekcijos, įskaitant burnos pūslelinę ar juostinę pūslelinę. Kai kuriais atvejais pasitaikė sunkių komplikacijų. Jeigu įtariate, kad Jums pasireiškė bet kokie *herpes* viruso infekcijos simptomai, nedelsdami praneškite gydytojui. Žr. 4 skyrių;
- Jums pasireiškė sunkios odos reakcijos;
- Jums pasireiškė kvėpavimo sutrikimų simptomų;
- jaučiate plaštakų ir pėdų silpnumą, tirpimą ir skausmą;
- ketinate skiepytis;
- kartu su Teriflunomide Viatris vartojate leflunomidą;
- keičiate kitą vaistą į Teriflunomide Viatris arba Teriflunomide Viatris į kitą vaistą;
- jeigu Jums bus atliekamas specialus kraujo tyrimas (kalcio kiekiui nustatyti). Tuomet gali būti neteisingai nustatytas mažas kalcio kiekis.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jeigu gydymo teriflunomidu metu atsiranda odos opų arba pablogėja žaizdų gijimas;
- jeigu Jums bus atliekama ar neseniai buvo atlikta didelė operacija arba jeigu po operacijos vis dar yra neužgijusi žaizda, nes teriflunomidas gali pabloginti žaizdų gijimą.

Kvėpavimo takų reakcijos

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė neaiškių priežasčių sukeltas kosulys ir dusulys. Gydytojas gali atlikti papildomus tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

Teriflunomide Viatris nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 10 metų vaikams, kadangi tyrimų su tokio amžiaus IS sergančiais pacientais neatlikta.

Aukščiau paminėti išpėjimai ir atsargumo priemonės galioja ir vaikams. Toliau pateikiama informacija yra svarbi vaikams ir jų globėjams:

- teriflunomidu gydomiems pacientams buvo kasos uždegimo atvejų. Jeigu įtariamas kasos uždegimas, Jūsų vaiko gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus.

Kiti vaistai ir Teriflunomide Viatris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- leflunomidą, metotreksatą ir kitus vaistus, kurie veikia imuninę sistemą (jie dažnai vadinami imunosupresantais arba imunomodulatoriais);
- rifampiciną (vaistą tuberkuliozei ir kitokioms infekcijoms gydyti);
- karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną nuo epilepsijos;
- jonažolės preparatus (augalinį vaistą nuo depresijos);
- repaglinidą, pioglitazoną, nateglinidą arba roziglitazoną nuo cukrinio diabeto;
- daunorubiciną, doksorubiciną, paklitakselį ar topotekaną nuo vėžio;
- duloksetiną nuo depresijos, šlapimo nelaikymo ar inkstų ligos sergant cukriniu diabetu;
- alosetroną sunkiam viduriavimui gydyti;
- teofiliną nuo astmos;
- tizanidiną (raumenis atpalaiduojantį vaistą);
- varfariną, t. y. antikoagulantą, kuris vartojamas kraujui skystinti, kad būtų išvengta kraujo krešulių susiformavimo;
- geriamuosius kontraceptikus (kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio);
- cefaklorą, benzilpeniciliną (peniciliną G), ciprofloksaciną infekcijoms gydyti;
- indometaciną, ketoprofeną nuo skausmo ar uždegimo;
- furozemidą nuo širdies ligos;
- cimetidiną skrandžio rūgštingumui sumažinti;
- zidovudiną nuo AIDS;
- rozuvastatiną, simvastatiną, atorvastatiną, pravastatiną hipercholesterolemijai (dideliu cholesterolio kiekiui) gydyti;
- sulfasalaziną, kuriuo gydoma uždegiminė žarnyno liga ar reumatoidinis artritas;
- kolestiraminą, kurio vartojama esant dideliu cholesterolio kiekiui arba niežėjimui mažinti sergant kepenų liga;
- aktyvintosios anglies, kuria mažinama vaistų ar kitų medžiagų absorbcija.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Teriflunomide Viatris, jei esate arba manote, kad galite būti **nėščia**. Jeigu esate nėščia arba pastojote vartodama Teriflunomide Viatris, kūdikiui gali būti didesnė įgimtų ydų rizika. Vaisingo amžiaus moterims, nevartojančioms patikimų kontracepcijos priemonių, šio vaisto vartoti draudžiama. Jeigu Jūsų teriflunomidą vartojančiai (paauglei) dukrai prasideda menstruacijos, apie tai turite pasakyti gydytojui, kuris pasirūpins, kad ji būtų pakonsultuota dėl kontracepcijos ir galimos rizikos pastojus.

Pasakykite savo gydytojui, jei nutraukus gydymą Teriflunomide Viatris planuojate pastoti, nes turite įsitikinti, kad prieš bandant pastoti, didžioji šio vaisto dalis iš Jūsų organizmo pasišalino. Savaiminis veikliosios medžiagos išsiskyrimas iš organizmo gali užtrukti iki 2 metų. Šį laikotarpį galima sutrumpinti iki kelių savaičių, vartojant tam tikrus vaistus, pagreitinančius Teriflunomide Viatris šalinimą iš organizmo.

Bet kuriuo atveju kraujo tyrimu reikia patvirtinti, kad pakankamai veikliosios medžiagos pasišalino iš organizmo, ir reikia gydančio gydytojo patvirtinimo, kad Teriflunomide Viatris koncentracija kraujyje yra pakankamai maža, kad būtų galima pastoti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti Jūsų gydytojas.

Jei vartodama Teriflunomide Viatris arba per dvejus metus po gydymo nutraukimo įtariate, kad esate nėščia, nutraukite Teriflunomide Viatris vartojimą ir **nedelsdama** kreipkitės į savo gydytoją, kad Jus ištirtų dėl nėštumo. Jei tyrimas patvirtins, kad esate nėščia, gydytojas gali pasiūlyti gydymą tam tikrais vaistais, kad Teriflunomide Viatris greitai ir pakankamai pašalintų iš organizmo, nes tai gali sumažinti riziką Jūsų kūdikiui.

Kontracepcija

Gydymo Teriflunomide Viatris metu ir baigus gydymą turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Teriflunomidas kraujyje lieka ilgą laiką po to, kai nutraukiamas jo vartojimas. Baigus gydymą, ir toliau naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą.

- Jį taikykite tol, kol Teriflunomide Viatris koncentracija kraujyje bus pakankamai maža – tai patikrins Jūsų gydytojas.
- Pasitarkite su savo gydytoju dėl geriausiai Jums tinkančio būdo ir bet kokios galimybės prireikus pakeisti kontracepcijos priemones.

Nevartokite Teriflunomide Viatris žindymo metu, nes teriflunomidas išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Teriflunomide Viatris gali sukelti svaigulį, kuris gali sutrikdyti gebėjimą sutelkti dėmesį ir reaguoti. Jeigu jaučiate tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Teriflunomide Viatris sudėtyje yra laktozės

Teriflunomide Viatris sudėtyje yra laktozės (tai cukraus tipas). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Teriflunomide Viatris sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Teriflunomide Viatris

Gydymą Teriflunomide Viatris prižiūrės gydytojas, turintis išsėtinės sklerozės gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra viena 14 mg teriflunomido tabletė per parą.

Vaikams ir paaugliams (10 metų ir vyresniems)

Dozė priklauso nuo kūno svorio:

- vaikams, kurių kūno svoris yra didesnis kaip 40 kg: viena 14 mg tabletė per parą;
- vaikams, kurių kūno svoris yra 40 kg arba mažesnis: viena 7 mg tabletė per parą.

7 mg stiprumo teriflunomido „Viatris Limited“ netiekia į rinką, tačiau šį vaistą gali tiekti kiti registruotojai.

Vaikams ir paaugliams, kurių pastovus kūno svoris pasiekia daugiau kaip 40 kg, gydytojas nurodys keisti dozę į vieną 14 mg tabletę per parą.

Vartojimo būdas / metodas

Teriflunomide Viatris skirtas vartoti per burną. Vartojama po vieną Teriflunomide Viatris dozę kiekvieną dieną bet kuriuo paros laiku.

Reikia nuryti visą tabletę užgeriant vandeniu.

Teriflunomide Viatris gali būti vartojamas valgio metu arba nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Teriflunomide Viatris dozę?

Jei išgėrėte per daug Teriflunomide Viatris, tuojau pat kreipkitės į gydytoją. Gali pasireikšti šalutinis poveikis, panašus į išvardytą 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Teriflunomide Viatris

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Kitą dozę gerkite numatytu laiku.

Nustojus vartoti Teriflunomide Viatris

Nenustokite vartoti Teriflunomide Viatris ir nekeiskite dozės pirmiau nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant šį vaistą, galimas toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Sunkus šalutinis poveikis

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti arba tapti sunkus ir, jei Jums pasireiškė bet kuris paminėtas poveikis, **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Kasos uždegimas, kurio simptomai gali būti pilvo skausmas, pykinimas arba vėmimas (dažnis yra „dažnas“ vaikams ir „nedažnas“ suaugusiems pacientams).

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Alerginės reakcijos, kurių simptomai gali būti išbėrimas, dilgėlinė, lūpų, liežuvio ar veido tinimas arba staigus sunkumas kvėpuoti;
- sunkios odos reakcijos, kurių simptomai gali būti odos išbėrimas, pūslelės, karščiavimas ar opos burnoje;
- sunkios infekcijos ar sepsis (potencialiai gyvybei pavojingo tipo infekcija), kurių simptomai gali būti aukšta temperatūra, drebinimas, šaltkrėtis, sumažėjusi šlapimo srovė ar sumišimas;
- plaučių uždegimas, kurio simptomai gali būti dusulys ar nuolatinis kosulys.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Sunki kepenų liga, kurios simptomai gali būti pageltusi oda ar akių baltymai, tamsesnis nei įprasta šlapimas, nepaaiškinamas pykinimas ir vėmimas arba pilvo skausmas.

Kitas šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau išvardytu dažniu.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas;
- viduriavimas, pykinimas;
- ALT aktyvumo padidėjimas (tam tikrų kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas), patvirtintas tyrimais;
- plaukų išretėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, šlapimo takų infekcija, bronchitas, sinusitas, gerklės skausmas ir sunkumas ryjant, cistitas, virusinis gastroenteritas, dantų infekcija, laringitas, grybelinė pėdų infekcija;
- *herpes* viruso infekcijos, įskaitant burnos pūslelinę ir juostinę pūslelinę, pasireiškiant tokiems simptomams kaip odos pūslelės, deginimas, niežulys, tirpimas ar skausmas, paprastai vienoje viršutinės kūno dalies ar veido pusėje, ir kitiems simptomams, pavyzdžiui, karščiavimui ir silpnumui;

- laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai: buvo nustatyta raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo (anemijos), kepenų, baltųjų kraujo ląstelių tyrimų rezultatų pokyčių (žr. 2 skyrių) ir raumenų fermento (kreatino fosfokinazės) aktyvumo padidėjimo atvejų;
- lengvos alerginės reakcijos;
- nerimo jutimas;
- dilgčiojimas ir „badymas adatėlėmis“, silpnumo pojūtis, tirpimas, dilgčiojimas arba skausmas apatinėje nugaros dalyje ar kojoje (išialgija), rankų ir pirštų tirpimas, deginimo pojūtis, plaštakų ir pirštų dilgčiojimas arba skausmas (riešo kanalo sindromas);
- širdies plakimo pojūtis;
- padidėjęs kraujospūdis;
- pykinimas (vėmimas), dantų skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas;
- bėrimas, spuogai;
- sausgyslių, sąnarių, kaulų skausmas, raumenų skausmas (kaulų ir raumenų skausmas);
- dažnesnis nei įprastai noras šlapintis;
- gausios mėnesinės;
- skausmas;
- energijos stygius ar silpnumas (astenija);
- kūno masės mažėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (nesunki trombocitopenija);
- sustiprėję pojūčiai ar jautrumas, ypač odos, duriantis ar tvinkčiojantis vieno ar daugiau nervų skausmas, rankų ar kojų nervų problemos (periferinė neuropatija);
- nagų sutrikimai, sunkios odos reakcijos;
- potrauminis skausmas;
- psoriazė;
- burnos ar lūpų uždegimas;
- pakitęs riebalų (lipidų) kiekis kraujyje;
- gaubtinės žarnos uždegimas (kolitas).

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- Kepenų uždegimas ar pažeidimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse.

Vaikams (10 metų ir vyresniems) ir paaugliams

Aukščiau paminėtas šalutinis poveikis gali pasireikšti ir vaikams bei paaugliams. Toliau pateikiama informacija yra svarbi vaikams, paaugliams ir jų globėjams.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Kasos uždegimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Teriflunomide Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Teriflunomide Viatris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra teriflunomidas. Kiekvienoje tabletėje yra 14 mg teriflunomido.
- Pagalbinės medžiagos yra:
tabletės šerdis: laktozė monohidratas, kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė (E460i), karboksietilkrakmolo A natrio druska, hidroksipropilceliuliozė (E463), magnio stearatas (E470b), koloidinis bevandenis silicio dioksidas;
tabletės plėvelė: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), makrogolis 6000 (E1521), indigokarmino aliuminio dažalas (E132).

Teriflunomide Viatris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nuo šviesiai mėsvos iki pastelinės mėsvos spalvos, apvalios, iš abiejų pusių išgaubtos (į išorę), maždaug 7,6 mm skersmens tabletės su įspaudu „T“ vienoje pusėje ir įspaudu „1“ kitoje pusėje.

Teriflunomide Viatris tiekiamas lizdinių plokštelių pakuotėmis po 14, 28 arba 84 tabletes, perforuotomis dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis po 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 arba 98 x 1 tabletes, kalendorinėmis pakuotėmis po 14, 28, 84 arba 98 tabletes ir buteliukais po 84 arba 98 tabletes.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Vengrija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Danmark
Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Lietuva
Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

Magyarország
Viatis 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
Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatis 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
Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

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

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

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

Latvija
Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>