

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Teriflunomide Viartis 14-il mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 14-il mg ta' teriflunomide.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola fiha 85.4 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita ta' lewn blu ċar sa blu pastell, tondi, bikonvessi, stampati b'"T" fuq naħa waħda u "1" fuq in-naħa l-oħra, b'dijametru ta' madwar 7.6 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Teriflunomide Viartis hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi t'età ta' 10 snin u aktar (piż tal-ġisem > 40 kg) bi sklerożi multipla (MS) li tirkadi u tbatti (jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 5.1 għal tagħrif importanti dwar il-popolazzjoni li giet ippruvata effikaċja għaliha).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' sklerożi multipla.

Pożoloġija

Adulti

Fl-adulti, id-doża rakkomandata ta' teriflunomide hija ta' 14-il mg darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika (10 snin u aktar)

F'pazjenti pedjatriċi (t'età ta' 10 snin u 'l fuq), id-doża rakkomandata hija dipendenti fuq il-piż tal-ġisem:

- Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem > 40 kg: 14-il mg darba kuljum.
- Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ≤ 40 kg: 7 mg darba kuljum.

Pazjenti pedjatriċi li jilhqqu piż tal-ġisem stabbli aktar minn 40 kg għandhom jinqalbu fuq 14-il mg darba kuljum.

Teriflunomide Viartis huwa disponibbli biss bħala pilloli miksija b'rita ta' 14-il mg. Għalhekk, mhuwiex possibbli li jingħata Teriflunomide Viartis lil pazjenti li jeħtieġu inqas minn doża sħiħa ta' 14-il mg. Jekk hija meħtieġa doża alternattiva, għandhom jintużaw prodotti oħra li fihom teriflunomide li joffru din l-għażla.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Teriflunomide għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom 65 sena jew iktar minhabba *data* insuffiċjenti dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

Indeboliment tal-kliewi

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi li ma tkunx qed issirilhom id-dijalisi.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li kienet qed issirilhom id-dijalisi ma ġewx evalwati.

Teriflunomide huwa kontraindikant f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-fwied. Teriflunomide hu kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika (inqas minn 10 snin t'età)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' teriflunomide fit-tfal t'età inqas minn 10 snin ma ġewx determinati.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita huma għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ ma' f'tit ilma. Jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C).

Nisa tqal, jew nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni affidabbli matul il-kura b'teriflunomide u wara sakemm il-livelli tiegħu fil-plażma jkunu oġġla minn 0.02 mg/l (ara sezzjoni 4.6). It-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.6).

Nisa li jkunu qed iredgħu (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti bi stati ta' immunodeficijenza severa, eż. is-sindromu ta' immunodeficijenza akkwiziżta (AIDS).

Pazjenti b'indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun jew anemija, lewkopenija, newtropenija jew tromboċitopenija sinifikanti.

Pazjenti b'infezzjoni severa attiva sakemm ifiqu (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li tkun qed issirilhom id-dijalisi, minhabba li m'hemmx biżżejjed esperjenza klinika disponibbli f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Pazjenti b'ipoproteinemija severa, eż. fis-sindrome nefrotiku.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Monitoraġġ

Qabel il-kura

Qabel tinbeda l-kura b'teriflunomide għandhom jiġu evalwati dawn li ġejjin:

- Pressjoni tad-demmm
- Alanine aminotransferase/glutamic pyruvic transaminase fis-serum (ALT/SGPT)
- Għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demmm li jinkludi għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod u plejtlits bid-differenzjal.

Waqt il-kura

Waqt il-kura b'teriflunomide dawn li ġejjin għandhom jiġu mmonitorjati:

- Pressjoni tad-demmm
 - Iċċekkjata perijodikament
- Alanine aminotransferase/glutamic pyruvic transaminase fis-serum (ALT/SGPT)
 - L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu evalwati mill-inqas kull erba' ġimgħat waqt l-ewwel 6 xhur ta' trattament, u mbagħad b'mod regolari.
 - Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ addizzjonali meta Teriflunomide Viatrix jingħata lil pazjenti li diġà għandhom disturbi fil-fwied, jingħata ma' mediċini li jistgħu jkunu epatotossiċi jew skont kif indikat minn sinjali u sintomi kliniċi bħal dardir li m'għandu ebda spjegazzjoni, rimettar, uġiġ addominali, gheja, anoressija jew suffeġra u/jew awrina skura. L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu evalwati kull ġimgħatejn waqt l-ewwel 6 xhur ta' trattament u mill-inqas kull 8 ġimgħat wara dan il-perijodu għal mill-inqas sentejn minn meta beda t-trattament.
 - Għal židiet fl-ALT (SGPT) li jkunu bejn darbtejn u tliet darbiet l-ogħla limitu tan-normal, il-monitoraġġ għandu jsir kull ġimgħa.
- Għandu jsir għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demmm ibbażat fuq is-sinjali u s-sintomi kliniċi (eż. infezzjonijiet) waqt il-kura.

Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata

Teriflunomide jiġi eliminat bil-mod mill-plażma. Mingħajr proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata, hemm medja ta' 8 xhur biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' inqas minn 0.02 mg/l, għalkemm minhabba varjazzjoni individwali fit-tneħħija tas-sustanza dan jista' jiehū sa sentejn. Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata tista' tintuża fi kwalunkwe hin wara t-twaqqif ta' teriflunomide (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.2 għad-dettalji tal-proċedura).

Effetti fuq il-fwied

Židiet fl-enzimi tal-fwied ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Dawn iż-żidiet sehhew fil-biċċa l-kbira tagħhom matul l-ewwel 6 xhur tal-kura.

Ġew osservati każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina (DILI-*drug-induced liver injury*) waqt it-trattament b'teriflunomide, xi kultant b'theddida għall-ħajja. Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' DILI sehhew wara perijodu ta' żmien ta' bosta ġimgħat jew bosta xhur minn meta nbeda t-trattament b'teriflunomide, iżda DILI jista' jseħħ ukoll bl-użu għal tul ta' żmien.

Ir-riskju ta' židiet fl-enzimi tal-fwied u DILI b'teriflunomide jista' jkun oġħla f'pazjenti b'disturb tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, trattament fl-istess hin b'mediċini oħra epatotossiċi u/jew il-konsum ta' kwantitajiet sostanzjali ta' alkohol. Il-pazjenti għandhom għalhekk jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied.

It-terapija b'teriflunomide għandha titwaqqaf u proċedura t'eliminazzjoni ta' malajr kkunsidrata jekk ikun hemm suspett ta' ħsara fil-fwied. Jekk jiġu kkonfermati livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied (aktar minn 3-darbiet il-ULN), it-terapija b'teriflunomide għandha titwaqqaf.

F'każ ta' twaqqif fit-trattament, it-testijiet tal-fwied għandhom jibqgħu jsiru sakemm il-livelli tat-transaminase jiġu lura għan-normal.

Ipoproteinimja

Billi teriflunomide jehel ħafna mal-proteini u billi t-twaħħil jiddependi fuq il-konċentrazzjonijiet tal-albumina, il-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide mhux imwaħħal fil-plażma huma mistennija li

jiżdiedu f'pazjenti b'ipoproteinemija, eż. fis-sindrome nefrotiku. Teriflunomide m'għandux jintuża f'pazjenti b'kundizzjonijiet ta' ipoproteinemija severa.

Pressjoni tad-demmm

Żieda fil-pressjoni tad-demmm tista' ssehh matul il-kura b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demmm għandha tiġi ċekkjata qabel il-bidu tal-kura b'teriflunomide, u perjodikament minn hemm 'il quddiem. Iż-żieda fil-pressjoni tad-demmm għandha tiġi mmanigġjata b'mod adattat qabel u matul il-kura b'teriflunomide.

Infezzjonijiet

Il-bidu tal-kura b'teriflunomide għandu jiġi mdewwem f'pazjenti b'infezzjoni severa attiva sakemm tfiq.

Fi studji kkontrollati bi placebo, l-ebda żieda f'infezzjonijiet serji ma ġiet osservata b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.8).

Ġew irrapportati Każijiet ta' infezzjonijiet bil-virus tal-herpes, inkluż herpes orali u herpes zoster, b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.8), b'xi wħud minnhom ikunu serji, inkluż meningoencefalite erpetika u disseminazzjoni bil-herpes. Dan jista' jsehh f'kwalunkwe hin matul it-tliet ta' jor ta' l-effett immunomodulatorju ta' teriflunomide, jekk pazjent jiżviluppa kwalunkwe infezzjoni serja, is-suspensjoni tal-kura b'teriflunomide għandha tiġi kkunsidrata u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu evalwati mill-ġdid qabel il-bidu mill-ġdid tat-terapija. Minhabba l-half-life imtawla, l-eliminazzjoni aċċelerata b'cholestyramine jew bil-faħam tista' tiġi kkunsidrata.

Pazjenti li jkunu qed jirċievu teriflunomide għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw sintomi ta' infezzjonijiet lil tabib. Pazjenti b'infezzjonijiet attivi akuti jew kroniċi m'għandhomx jibdew il-kura b'teriflunomide sakemm l-infezzjoni(jiet) tfiq.

Is-sigurtà ta' teriflunomide f'individwi b'infezzjoni ta' tuberkulożi m'għadha mhijiex magħrufa, għax l-eżami għat-tuberkulożi ma twettaqx b'mod sistematiku fl-istudji kliniċi. Pazjenti li ttestjaw pożittiv fl-eżami għat-tuberkulożi għandhom jiġi ttrattati bil-prattika medika standard qabel it-terapija.

Reazzjonijiet respiratorji

F'kuntast ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew rrapportati mard tal-interstizzju tal-pulmun (ILD) kif ukoll każijiet ta' ipertensjoni pulmonarja b'teriflunomide.

Ir-riskju jista' jiżdied f'pazjenti li kellhom passat mediku ta' ILD.

ILD jista' jsehh b'mod akut f'kwalunkwe żmien waqt it-terapija bi preżentazzjoni klinika li tvarja. ILD jista' jkun fatali. Sintomi pulmonari li jkunu għodda jew li jmorru għall-aġġar, bħal sogħla persistenti u qtugħ ta' nifs, jistgħu jkunu raġuni għat-twaqqif tat-terapija u għal investigazzjoni addizzjonali, skont il-htieġa. Jekk ikun meħtieġ li l-prodott mediċinali jitwaqqaf, wieħed għandu jikkonsidra li jibda proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata.

Effetti ematoloġiċi

Kien osservat tnaqqis medju ta' inqas minn 15% mil-linja bażi li jaffettwa l-għadd shih taċ-ċelluli tad-demmm bojod (ara sezzjoni 4.8). Bħala prekawzjoni, għadd shih riċenti taċ-ċelluli tad-demmm, li jinkludi għadd ta' ċelluli tad-demmm bojod u plejtlits bid-differenzjal, għandu jkun disponibbli qabel il-bidu tal-kura u l-għadd shih taċ-ċelluli tad-demmm għandu jiġi evalwat matul it-terapija kif indikat mis-sinjali u sintomi kliniċi (eż., infezzjonijiet).

F'pazjenti b'anemija, lewkopenija u/jew tromboċitopenija li kienu jeżistu minn qabel, kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-mudullun jew dawk li qegħdin f'riskju ta' trażżin tal-mudullun, ir-riskju ta' disturbi ematoloġiċi jiżdied. Jekk dawn l-effetti jsehhu, għandha tiġi kkunsidrata l-proċedura ta' eliminazzjoni aċċellerata (ara hawn fuq) biex jitnaqqsu l-livelli ta' teriflunomide fil-plażma.

F'każijiet ta' reazzjonijiet ematoloġiċi severi, li jinkludu panċitopenija, teriflunomide u kwalunkwe kura mijelosoppressiva fl-istess hin iridu jitwaqqfu u għandha tiġi kkunsidrata proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata ta' teriflunomide.

Reazzjoniet tal-ġilda

B'teriflunomide ġew irrapportati każijiet ta' reazzjonijiet serji tal-ġilda, xi kultant fatali li jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali tossika (TEN-*toxic epidermal necrolysis*) u reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS-*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

Jekk jiġu osservati reazzjonijiet fil-ġilda u/jew fil-mukūza (stomatite ulċerattiva), li jqajmu s-suspett ta' reazzjonijiet severi mifruxa kbar fil-ġilda (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika-sindrome ta' Lyell jew reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi), teriflunomide u kwalunkwe kura oħra possibbilment assoċjata jridu jitwaqqfu, u tinbeda proċedura aċċelerata immedjatement. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti m'għandhomx jiġu esposti għal teriflunomide mill-ġdid (ara sezzjoni 4.3).

Bidu ġdid ta' psorjasi (inkluża psorjasi pustulari) u aggravar ta' psorjasi pre-eżistenti ġie rrapportat waqt l-użu ta' teriflunomide. L-irtirar tat-trattament u l-bidu ta' proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata jistgħu jiġu kkunsidrati billi jitqiesu l-mard tal-pazjent u l-istorja medika.

Ulċeri tal-ġilda u fejqan indebolita tal-feriti jistgħu potenzjalment isehħu f'pazjenti waqt terapija b'teriflunomide. Jekk ikun hemm suspett ta' ulċera tal-ġilda assoċjata ma' teriflunomide, jekk l-ulċeri tal-ġilda jippersistu minkejja terapija xierqa, jew jekk ikun hemm riskju għoli għal fejqan tal-feriti indebolita wara l-operazzjoni, ikkunsidra t-twaqqif ta' teriflunomide u proċedura aċċelerata ta' eliminazzjoni tal-medicina. Id-deċiżjoni li jerga' jibda teriflunomide għandha tkun ibbażata fuq ġudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti.

Newropatija periferali

Każijiet ta' newropatija periferali ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti marru għall-aħjar wara t-twaqqif ta' teriflunomide. Madankollu, kien hemm varjabilità kbira fir-riżultat finali, i.e. f'xi pazjenti n-newropatija għaddiet għalkollox u xi pazjenti kellhom sintomi persistenti. Jekk pazjent li jkun qed jiehu teriflunomide jiżviluppa newropatija periferali kkonfermata, it-twaqqif tat-terapija b'teriflunomide u t-tweqqif tal-proċedura t'eliminazzjoni aċċelerata għandhom jiġu kkunsidrati.

Tilqim

Żewġ studji kliniċi wrew li t-tilqim kontra neoantigeni (l-ewwel tilqima) jew kontra antigeni li diġà huma preżenti (espożizzjoni mill-ġdid) u li huma inattivati kienu sikuri u effettivi waqt il-kura b'teriflunomide. L-użu ta' tilqim attenwat ħaj jista' jkollu riskju ta' infezzjonijiet u għalhekk għandu jiġi evitat.

Terapiji immunosoppressivi jew immunomodulanti

Billi leflunomide hu l-kompost oriġinali ta' teriflunomide, l-ġhoti ta' teriflunomide flimkien ma' leflunomide mhuwiex rakkomandat. L-ġhoti flimkien ma' terapiji antineoplastiċi jew immunosoppressivi li jintużaw għal kura ta' MS ma ġiex evalwat. Studji dwar is-sigurtà, li fihom teriflunomide dam jingħata fl-istess hin ma' interferon beta jew ma' glatiramer acetate sa sena, ma żvelaw l-ebda tħassib speċifiku dwar is-sigurtà, iżda ġiet osservata rata oghla ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' terapija b'teriflunomide waħdu. Is-sigurtà fit-tul ta' dawn il-kombinazzjonijiet fil-kura ta' sklerozi multipla ma ġiex stabbilita.

Meta taqleb minn jew għal teriflunomide

Ibbażat fuq id-*data* klinika relatata mal-ghoti ta' teriflunomide fl-istess hin ma' interferon beta jew ma' glatiramer acetate, l-ebda perjodu ta' stennija mhu mehtieg meta jinbada teriflunomide wara interferon beta jew glatiramer acetate jew meta jinbada interferon beta jew glatiramer acetate, wara teriflunomide.

Minhabba l-half-life twila ta' natalizumab, esponiment fl-istess hin, u ghalhekk effetti immuni fl-istess hin, jistghu jdumu jsehhu minn xahrejn sa 3 xhur wara t-twaqqif ta' natalizumab jekk teriflunomide jkun inbada immedjatament. Ghalhekk, il-kawtela hi mehtiega meta taqleb pazjenti minn natalizumab ghal teriflunomide.

Ibbażat fuq il-half-life ta' fingolimod, intervall ta' 6 ġimgħat mingħajr terapija hu mehtieg għat-tnehhija miċ-ċirkolazzjoni u perjodu minn xahar sa xahrejn hu mehtieg għal-limfoċiti biex jirritornaw lura għall-medda normali wara t-twaqqif ta' fingolimod. Li tibda teriflunomide matul dan l-intervall se jirriżulta f'esponiment għal fingolimod fl-istess hin. Dan jista' jwassal għal effett addittiv fuq is-sistema immuni u għalhekk, il-kawtela hi indikata.

F'pazjenti b'MS, il-medjan ta' $t_{1/2}$ kien ta' madwar 19 -il jum wara dozi ripetuti ta' 14-il mg. Jekk tittiehed deċiżjoni biex titwaqqaf il-kura b' teriflunomide, matul l-intervall ta' 5 half-lives (madwar 3.5 xhur, għalkemm dan jista' jkun itwal f'xi pazjenti), li tibda terapiji oħrajn se jirriżulta f'esponiment fl-istess hin għal teriflunomide. Dan jista' jwassal għal effett addittiv fuq is-sistema immuni u għalhekk, il-kawtela hi indikata.

Tfixkil fil-kalkolu tal-livelli tal-kalċju jonizzat

Skont it-tip ta' analizzatur tal-kalċju jonizzat li jintuża (e.ż. analizzatur tal-gass fid-demm), l-evalwazzjoni tal-livelli tal-kalċju jonizzat tista' turi valuri mnaqqsa falzi waqt il-kura b'leflunomide u/jew teriflunomide (il-metabolit attiv ta' leflunomide). Ghalhekk, il-kredibilità tal-livelli osservati tal-kalċju jonizzat tista' tkun dubjuża f'pazjenti taht kura b'leflunomide jew teriflunomide. F'każ ta' evalwazzjoni dubjuża, huwa rrakkomandat li tikkalkula l-konċentrazzjoni tal-kalċju fis-serum aġġustat skont it-total tal-albumina.

Popolazzjoni pedjatrika

Pankreatite

Fil-prova klinika pedjatrika, każijiet ta' pankreatite, xi wħud akuti, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi kliniċi kienu jinkludu wġiġħ addominali, nawseja u/jew rimettar. Il-livelli tal-amylase u l-lipase fis-serum kienu għoljin f'dawn il-pazjenti. Iż-żmien sakemm dehru s-sintomi varja minn ftit xhur sa tliet snin. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, għandhom jinkisbu l-livelli tal-enzimi pankreatiċi u parametri laboratorji relatati. Jekk tiġi kkonfermata pankreatite, teriflunomide għandu jitwaqqaf u għandha tinbada proċedura aċċelerata t'eliminazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Lactose

Il-pilloli Teriflunomide Viartis fihom il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' sustanzi oħra fuq teriflunomide

Ir-rotta ta' bijotrasformazzjoni primarja għal teriflunomide hija l-idrolisi, b'ossidazzjoni li hi rotta minuri.

Stimulaturi qawwijin taċ-ċitokroma P450 (CYP) u tat-trasportaturi

L-ghoti flimkien ta' doži ripetuti (600 mg darba kuljum għal 22 jum) ta' rifampicin (stimulatur ta' CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), kif ukoll stimulatur tat-trasportaturi tal-effluss glikoproteina P [P-gp] u proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider [BCRP] ma' teriflunomide (doża waħda ta' 70 mg) wasslu għal tnaqqis ta' madwar 40% fl-esponiment għal teriflunomide. Rifampicin u stimulaturi magħrufa potenti oħrajn ta' CYP u tat-trasportaturi bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin u St John's Wort għandhom jintużaw b'kawtela matul it-terapija b'teriflunomide.

Cholestyramine jew faham attiv

Hu rakkomandat li pazjenti li jkunu qed jirċievu teriflunomide ma jgħux ikkurati b'cholestyramine jew faham attiv għax dan iwassal għal tnaqqis mgħaġġel u sinifikanti fil-koncentrazzjoni tal-plażma ħliev jekk eliminazzjoni aċċelerata tkun mixtieqa. Il-mekkaniżmu hu maħsub li hu permezz ta' interruzzjoni ta' riċiklaġġ enteroepatiku u/jew dijalisi gastrointestinali ta' teriflunomide.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' teriflunomide fuq sustanzi oħra

L-effett ta' teriflunomide fuq substrat CYP2C8: repaglinide

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-ghoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide, u dan jissuggerixxi li teriflunomide hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura b'teriflunomide.

L-effett ta' teriflunomide fuq kontraċettivi orali: 0.03 mg ethinylestradiol u 0.15 mg levonorgestrel

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinylestradiol, u fis- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-ghoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide. Filwaqt li din l-interazzjoni ta' teriflunomide mhix mistennija li taffettwa b'mod avvers l-effikaċja ta' kontraċettivi orali, dan għandu jiġi kkunsidrat meta tintgħażel jew tinbidel il-kura kontraċettiva orali użata flimkien ma' teriflunomide.

L-effett ta' teriflunomide fuq substrat ta' CYP1A2: kaffeina

Doži ripetuti ta' teriflunomide naqqsu l-medja tas- C_{max} u l-AUC ta' kaffeina (substrat ta' CYP1A2) bi 18% u 55%, rispettivament, u dan jissuggerixxi li teriflunomide jista' jkun induttur dgħajfef ta' CYP1A2 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP1A2 (bħal duloxetine, alosetron, theophylline u tizanidine) għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura b'teriflunomide, għax l-użu tagħhom jista' jwassal għat-tnaqqis tal-effikaċja ta' dawn il-prodotti mediċinali.

L-effett ta' teriflunomide fuq warfarin

Doži ripetuti ta' teriflunomide ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' warfarin S, u dan jindika li teriflunomide mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP2C9. Madankollu, ġie osservat tnaqqis ta' 25% fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) massimu meta teriflunomide ingħata flimkien ma' warfarin meta mqabbel ma' warfarin waħdu. Għalhekk, meta warfarin jingħata flimkien ma' teriflunomide, huwa rakkomandat li l-INR jiġi segwit u mmonitrat mill-qrib.

L-effett ta' teriflunomide fuq substrati tat-trasportatur tal-anjoni organiċi 3 (OAT3)

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u tal-AUC (1.43 u 1.54 darbiet rispettivament) ta' cefaclor, wara l-ghoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide, u dan jissuggerixxi li teriflunomide hu inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Għalhekk, meta teriflunomide jingħata flimkien ma' substrati ta' OAT3, bħal cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate u zidovudine, il-kawtela hi rakkomandata.

L-effett ta' teriflunomide fuq BCRP u/jew substrati ta' polypeptide B1 u B3 li jittrasportaw l-anjoni organiċi (OATP1B1/B3)

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC (2.65 u 2.51 darbiet, rispettivamente) ta' rosuvastatin, wara l-ghoti ta' dozi ripetuti ta' teriflunomide. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda impatt ta' din iż-żieda fl-esponiment għal rosuvastatin fil-plażma fuq l-attività ta' HMG-CoA reductase. Għal rosuvastatin, tnaqqis ta' 50% fid-doża hu rakkomandat għall-ghoti flimkien ma' teriflunomide. Għal substrati oħrajn ta' BCRP (eż., methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) u l-familja ta' OATP, speċjalment l-inibituri ta' HMG-Co reductase (eż., simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) l-ghoti fl-istess hin ta' teriflunomide għandu wkoll isir b'kawtela. Il-pazjenti għandhom jiġu mmnitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' esponiment eċċessiv għall-prodotti mediċinali u għandu jitqies it-tnaqqis fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

L-użu fl-irġiel

Ir-riskju ta' tossiċità embrijufetali medjata mir-raġel permezz tal-kura b' teriflunomide hu kkunsidrat li hu baxx (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' teriflunomide f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Teriflunomide jista' jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata waqt it-tqala. Teriflunomide m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u wara t-trattament sakemm il-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma tibqa' oghla minn 0.02 mg/l. Matul dan il-perjodu, in-nisa għandhom jiddiskutu kwalunkwe pjanijiet li jwaqqfu jew jibdlu l-kontraċezzjoni mat-tabib li qed jikkurhom. Tfal femminili u/jew ġenituri/kuraturi ta' tfal femminili għandhom jiġu mgħarrfa dwar il-ħtieġa li jikkuntattjaw l-ispeċjalista li qed jittrattahom ladarba t-tifla taħt trattament b' teriflunomide tibda jkollha l-menstrwazzjoni. Pazjenti ġodda li għandhom il-potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jiġu pprovduti b'pariri dwar il-kontraċezzjoni u l-possibbiltà ta' riskju għall-fetu. Għandu jiġi kkunsidrat li jiġu riferuti għal għand ġinekologu.

Il-pazjenta għandha tingħata parir li jekk ikun hemm kwalunkwe dewmien fil-mestrwazzjoni jew kwalunkwe raġuni oħra ta' suspett ta' tqala, għandha twaqqaf teriflunomide u tavża lit-tabib immedjatament biex isir test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjenta għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Hu possibbli li t-tnaqqis mgħaġġel tal-livell ta' teriflunomide fid-dem, billi titwettaq il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata deskritta hawn taħt, mal-ewwel dewmien fil-mestrwazzjoni, jista' jnaqqas ir-riskju għall-fetu.

Għal nisa li jkun qad jirċievu kura b' teriflunomide u li jkun jixtiequ joħorġu tqal, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf u proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata hi rakkomandata sabiex tinkiseb aktar malajr konċentrazzjoni ta' inqas minn 0.02 mg/l (ara hawn taħt).

Jekk ma tintużax proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata, hu mistenni li l-livelli ta' teriflunomide fil-plażma jkun oghla minn 0.02 mg/l għal medja ta' 8 xhur, madankollu, f'xi pazjenti jistgħu jgħaddu sa sentejn biex tintlaħaq konċentrazzjoni ta' inqas minn 0.02 mg/l fil-plażma. Għalhekk, il-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide fil-plażma għandhom jitkejlu qabel ma mara tibda tipprova toħroġ tqila. Ladarba l-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma tiġi stabbilita li hi taħt 0.02 mg/l, il-konċentrazzjoni fil-plażma trid tiġi stmata mill-ġdid wara intervall ta' mill-inqas 14-il jum. Jekk iż-żewġ konċentrazzjonijiet fil-plażma jkun taħt 0.02 mg/l, mhux mistenni li jkun hemm riskju għall-fetu.

Għal tagħrif addizzjonali dwar l-ittestjar tal-kampjun, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq jew lir-rappreżentant lokali tiegħu (ara sezzjoni 7).

Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata

Wara li titwaqqaf il-kura b' teriflunomide:

- cholestyramine 8 g jingħata 3 darbiet kuljum għal perjodu ta' 11-il jum, jew cholestyramine 4 g tliet darbiet kuljum jista' jintuża, jekk cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum ma jkunux ittollerat tajjeb
- alternattivament, 50 g ta' trab ta' faħam attiv għall-ħalq jingħata kull 12-il siegħa għal 11-il jum.

Madankollu, anki wara kwalunkwe waħda mill-proċeduri ta' eliminazzjoni aċċelerata, hemm bżonn li ssir verifika permezz ta' 2 testijiet separati b'intervall ta' mill-inqas 14-il jum u perjodu ta' stennija ta' xahar u nofs bejn l-ewwel okkorrenza ta' konċentrazzjoni fil-plażma ta' inqas minn 0.02 mg/l u l-fertilizzazzjoni.

Kemm cholestyramine kif ukoll trab ta' faħam attiv jistgħu jinfluwenzaw l-assorbiment tal-estrogeni u l-proġestogeni b'tali mod li kontraċezzjoni affidabbli b'kontraċettivi orali tista' ma tkunx iggarantita matul il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata b'cholestyramine jew bit-trab ta' faħam attiv. L-użu ta' metodi ta' kontraċezzjoni alternattivi hu rakkomandat.

Treddigh

Studji f'annimali urew li kien hemm eliminazzjoni ta' teriflunomide fil-ħalib tas-sider. Teriflunomide huwa kontraindikant waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Riżultati ta' studji fl-annimali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm m'hemmx data dwar il-bnedmin, l-ebda effett fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa mhu antiċipat.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Teriflunomide m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Fil-każ ta' reazzjonijiet avversi bħal sturdament, li ġie rrapportat b'leflunomide, il-kompost oriġinali, il-ħila tal-pazjent biex jikkonċentra u jirreagixxi kif suppost tista' tiġi indebolita. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti fil-pazjenti ttrattati b'teriflunomide (7 mg u 14 mg) kienu: l-uġiġħ ta' ras (17.8%, 15.7%), dijarea (13.1%, 13.6%), żieda fl-ALT (13%, 15%), dardir (8%, 10.7%) u alopeċja (9.8%, 13.5%). B'mod ġenerali, l-uġiġħ ta' ras, id-dijarea, id-dardir u l-alopeċja, kienu minn ħfief sa moderati, temporanji u kienu ftit il-każijiet li wasslu għat-twaqqif tal-kura.

Teriflunomide hu l-metabolit ewlieni ta' leflunomide. Il-profil tas-sigurtà ta' leflunomide f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatojde jew artrite psorjatika jista' jkun pertinenti meta wieħed jordna teriflunomide lil pazjenti b'MS.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Teriflunomide ġie evalwat f'total ta' 2 267 pazjent li ġew esposti għal teriflunomide (1 155 fuq teriflunomide 7 mg u 1 112 fuq teriflunomide 14-il mg) darba kuljum għal tul medjan ta' madwar 672 gurnata f'erba' studji kkontrollati bi placebo (1 045 u 1 002 pazjent għal teriflunomide 7 mg u 14-il mg, rispettivament) u studju komparatur attiv wieħed (110 pazjenti f'kull wieħed mill-gruppi ta' kura b'teriflunomide) f'pazjenti adulti b'forom ta' sklerozi multipla li tirkadi (Sklerozi Multipla li Tirkadi, RMS).

Imniżżla hawn taht huma r-reazzjonijiet avversi rappurtati b'teriflunomide fi studji kkontrollati bi placebo, irrappurtati għal teriflunomide 7 mg jew 14 mg minn studji kliniċi f'pazjenti adulti. Il-frekwenzi ġew definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-serjetà tagħhom, bl-effetti li huma l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Influwenza, Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina, Bronkite, Sinožite, Faringite, Ċistite, Gastroenterite virali, Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes ^b , Infezzjoni fis-sniien, Laringite, Tinea pedis	Infezzjonijiet severi inkluż sepsis ^a			
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtopenija ^b , Anemija,	Tromboċitopenija ħafifa (plejtlits $< 100\text{ G/l}$)			
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjonijiet allergiċi ħfief	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (immedjati jew ritardati) li jinkludu l-anafilassi u l-aŋġjoedima			
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Dislipidimja			
Disturbi psikjatriċi		Ansjetà				
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Parestesija, Xjatika, Sindrome tal-carpal tunnel	Iperestesija, Nevralġija, Newropatija periferali			
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet				
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja ^b				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Mard interstizjali tal-pulmun			Ipertensjoni pulmonarja

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Dardir	Pankreatite ^{b,c} , Uġigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, Rimettar, Uġigh fis-snien	Stomatite, Kolite			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fil-livell ta' alanine aminotransferase (ALT) ^b	Żieda fil-livell ta' gamma-glutamyltransferase (GGT) ^b , Żieda fil-livell ta' aspartate aminotransferase ^b		Epatite akuta		Hsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (DILI)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja	Raxx, Akne	Disturbi fid-dwiefer, Psorjasi (inkluż pustolosa) ^{a,b} , Reazzjonijiet severi fil-ġilda ^a			
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġigh muskuloskelettriku, Mijalgja, Artralġja				
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Pollakijuriya				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Mestrawzzjoni esagerata				
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Uġigh, Astenja ^a				
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż, Tnaqqis fl-ghadd tan-newtrofili ^b , Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demm ^b , Żieda fil-livell ta' creatine phosphokinase fid-demm				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Uġigh wara xi trawma			

^a: jekk joġġbok irreferi għas-sezzjoni ta' deskrizzjoni dettaljata

^b: ara sezzjoni 4.4

^c: il-frekwenza hija "komuni" fit-tfal skont studju kliniku kkontollat fil-pedjatrija; il-frekwenza hija "mhux komuni" fl-adulti

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Alopecja

L-alopeċja ġiet irrappurtata bħala xagħar jehfief, tnaqqis fid-densità tax-xagħar, xagħar jaqa', assoċjati jew le ma' bidla fil-mod kif jinhass ix-xagħar meta tmissu, fi 13.9% tal-pazjenti kkurati b' 14-il mg teriflunomide kontra 5.1% f'pazjenti kkurati bi placebo. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ġew deskritti bħala mxerrda jew mifruxa fuq il-qorriegħa (l-ebda telf ta' xagħar kollu ma ġie rrappurtat) u seħħew l-aktar matul l-ewwel 6 xhur u b'fejqan f' 121 minn 139 (87.1%) tal-pazjenti kkurati b' teriflunomide 14 mg. It-twaqqif tal-kura minhabba l-alopeċja kien ta' 1.3% fil-grupp ta' 14-il mg teriflunomide, kontra 0.1% fil-grupp tal-placebo.

Effetti fuq il-fwied

Matul l-istudji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, ġie osservat dan li ġej:

Żieda fl-ALT (ibbażat fuq data tal-laboratorju) skont l-istat fil-linja bażi – Popolazzjoni tas-sigurtà fi studji kkontrollati bi placebo		
	Placebo (N = 997)	Teriflunomide 14 mg (N = 1002)
> 3 ULN	66/994 (6.6%)	80/999 (8.0%)
> 5 ULN	37/994 (3.7%)	31/999 (3.1%)
> 10 ULN	16/994 (1.6%)	9/999 (0.9%)
> 20 ULN	4/994 (0.4%)	3/999 (0.3%)
ALT > 3 ULN u TBILI > 2 ULN	5/994 (0.5%)	3/999 (0.3%)

Židiet hfief fi transaminases, ALT taħt jew daqs 3 darbiet tal-ULN ġew osservati b'mod iktar frekwenti fi gruppi kkurati b' teriflunomide meta mqabbla mal-placebo. Il-frekwenza ta' židiet ta' iktar minn 3 darbiet tal-ULN u oġħla kienet ibbilanċjata fil-gruppi kollha ta' kura. Dawn iż-żidiet fit-transaminases seħħew l-aktar matul l-ewwel 6 xhur ta' kura u kienu reversibbli wara t-twaqqif tal-kura. Iż-żmien tal-irkuprar varja minn xhur sa snin.

Effetti fuq il-pressjoni tad-demm

Fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, ġie stabbilit dan li ġej:

- il-pressjoni sistolika tad-demm kienet > 140 mm Hg fi 19.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 14-il mg/jum ta' teriflunomide meta mqabbla ma' 15.5% li kienu qed jirċievu placebo;
- il-pressjoni sistolika tad-demm kienet > 160 mm Hg f' 3.8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 14-il mg/jum ta' teriflunomide meta mqabbla ma' 2.0% li kienu qed jirċievu placebo;
- il-pressjoni diastolika tad-demm kienet > 90 mm Hg f' 21.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 14-il mg/jum ta' teriflunomide meta mqabbla ma' 13.6% li kienu qed jirċievu placebo.

Infezzjonijiet

Fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjent adulti, ma ġiet osservata l-ebda żieda f'infezzjonijiet serji b' teriflunomide 14-il mg (2.7%) meta mqabbla mal-placebo (2.2%). Infezzjonijiet opportunistiċi serji seħħew f' 0.2% minn kull grupp.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew irrappurtati infezzjonijiet severi, li jinkludu sepsis li xi kultant kienu fatali.

Effetti ematoloġiċi

Tnaqqis medju li jaffettwa l-ġhadd ta' ċelluli tad-demm bojod (WBC) (< 15% mil-livelli fil-linja bażi, il-biċċa l-kbira tnaqqis fin-newtrofili u limfoċiti) ġie osservat fi provi kkontrollati bi placebo b' teriflunomide f'pazjenti adulti, għalkemm tnaqqis ikbar ġie osservat f'xi pazjenti. It-tnaqqis fl-ġhadd medju mil-linja bażi seħħ matul l-ewwel 6 ġimgħat u mbagħad stabbilizza maż-żmien matul il-kura, iżda f'livelli mnaqqs (inqas minn tnaqqis ta' 15% mil-linja bażi). L-effett fuq l-ġhadd ta' ċelluli ħomor tad-demm (RBC) (< 2%) u l-ġhadd tal-plejtlits (< 10%) kien inqas notevoli.

Newropatija periferali

Fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, newropatija periferali, li tinkludi kemm polineuropatija kif ukoll mononeuropatija (eż., sindrome tal-carpal tunnel), ġiet irrappurtata b'mod iktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jiehdu teriflunomide milli f'pazjenti li kienu qed jiehdu placebo. Fl-istudji l-aktar importanti, ikkontrollati bi placebo, l-inċidenza ta' newropatija periferali kkonfermata

permezz ta' studji dwar il-konduzzjoni fin-nervituri kienet ta' 1.9% (17-il pazjent minn 898) fuq 14-il mg ta' teriflunomide, meta mqabbla ma' 0.4% (4 pazjenti minn 898) fuq placebo. Il-kura twaqqfet f'5 pazjenti b'newropatija periferali fuq teriflunomide 14-il mg. L-irkuprar wara t-twaqqif tal-kura gie rrapportat f'4 minn dawn il-pazjenti.

Neoplażmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)

Ma jidhirx li hemm zieda fir-riskju ta' tumuri malinni b'teriflunomide fl-esperjenza tal-provi kliniċi. Ir-riskju ta' tumuri malinni, b'mod partikolari ta' disturbi limfoproliferattivi, jiżdied bl-użu ta' xi sustanzi oħrajn li jaffettwaw is-sistema immuni (effett tal-klassi).

Reazzjonijiet severi fil-ġilda

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew irrapportati każijiet severi ta' reazzjonijiet fil-ġilda b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.4).

Astenja

F'studji kkontrollati bil-placebo f'pazjenti adulti, il-frekwenzi għal astenja kienu ta' 2.0%, 1.6% u 2.2% fil-grupp ta' placebo, teriflunomide 7 mg u teriflunomide 14-il mg, rispettivament.

Psorjasi

F'studji kkontrollati bil-placebo, il-frekwenzi għal psorjasi kienu 0.3%, 0.3% u 0.4% fil-grupp ta' placebo, teriflunomide 7 mg u teriflunomide 14-il mg, rispettivament.

Disturbi gastro-intestinali

B'teriflunomide fl-adulti, giet irrapportata pankreatite b'mod mhux frekwenti fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, inkluz każijiet ta' pankreatite nekrotizzanti u psewdoċista pankreatika. Avvenimenti pankreatiċi jistgħu jsejnhu f'kwalunkwe hin matul it-trattament b'teriflunomide, li jistgħu jwasslu għal dħul fi sptar u/jew il-ħtieġa ta' trattament korrettiv.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà osservat f'pazjenti pedjatriċi (minn 10 sa 17 -il sena) li kienu qed jirċievu teriflunomide kuljum kien simili għal dak li deher f'pazjenti adulti. Madankollu, fl-istudju pedjatriku (166 pazjent: 109 fil-grupp ta' teriflunomide u 57 fil-grupp ta' placebo), każijiet ta' pankreatite ġew irrapportati f'1.8% (2/109) tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide meta mqabbel ma' xejn fil-grupp ta' placebo, fil-fażi *double-blind*. Wieħed minn dawn il-każijiet wassal għal dħul fi sptar u kien hemm il-bżonn ta' trattament korrettiv. F'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'teriflunomide fil-fażi tal-istudju *open-label*, ġew irrapportati 2 każijiet oħra ta' pankreatite (wieħed gie irrapportat bħala avveniment serju, l-ieħor kien avveniment mhux serju ta' intensità ħafifa) u każ wieħed ta' pankreatite akuta serja (b'psewdo-papilloma). F'tnejn minn dawn it-3 pazjenti, il-pankreatite wasslet biex dawn jiddaħħlu fl-isptar. Is-sintomi kliniċi kienu jinkludu wġiġħ addominali, dardir u/jew rimettar u l-livelli fis-serum ta' amylase u lipase kienu għoljin f'dawn il-pazjenti. Il-pazjenti kollha rkupraw wara t-twaqqif tat-trattament u proċedura t'eliminazzjoni aċċelerata (ara sezzjoni 4.4) u trattament korrettiv.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti fil-popolazzjoni pedjatrika milli fil-popolazzjoni adulta:

- Alopeċja kienet irrapportata f'22.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 12.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.
- Infezzjonijiet kienu rrapportati f'66.1% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 45.6% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fosthom, nażofaringite u infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti b'teriflunomide.
- Żieda fis-CPK kienet irrapportata f'5.5% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Il-parti l-kbira tal-każijiet kienu assoċjati ma' eżerċizzju fiżiku ddokumentat.
- Parestiżja kienet irrapportata f'11.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.
- Uġiġħ addominali kien irrapportat f'11.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

M'hemm l-ebda esperjenza dwar doża eċċessiva jew intossikazzjoni b'teriflunomide fil-bnedmin. Teriflunomide 70 mg kuljum dam jingħata sa 14-il jum lil individwi f'saħħithom. Ir-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal teriflunomide f'pazjenti b'MS.

Immaniġġjar

F'każ ta' doża eċċessiva jew tossiċità rilevanti, cholestyramine jew faħam attivat huma rakkomandati biex jaċċelleraw l-eliminazzjoni. Il-proċedura rakkomandata ta' eliminazzjoni hi cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum għal 11-il jum. Jekk ma jkunx ittollerat tajjeb, cholestyramine 4 g tliet darbiet kuljum għal 11-il jum jista' jintuża. Alternattivament, meta cholestyramine ma jkunx disponibbli, 50 g ta' faħam attivat darbtejn kuljum għal 11-il jum jista' jintuża wkoll. Barra minn hekk, jekk ikun meħtieġ għal raġunijiet ta' tollerabilità, m'hemmx bżonn li l-għoti ta' cholestyramine jew faħam attivat isir f'jiem konsekuttivi (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Inibitori ta' dihydroorotate dehydrogenase (DHODH), Kodiċi ATC: L04AK02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Teriflunomide hu sustanza immunomodulatorja bi proprjetajiet antiinfjammatorji li b'mod selettiv u riversibbli jinibixxi l-enzima dihydroorotate dehydrogenase (DHO-DH) tal-mitokondrija, li l-funzjoni tagħha hija involuta fis-serje ta' reazzjonijiet respiratorji. Bħala konsegwenza ta' din l-inibizzjoni, teriflunomide ġeneralment inaqas il-proliferazzjoni ta' ċelluli li qed jiddividu b'mod mgħaġġel li għandhom bżonn is-sintesi de novo ta' pyrimidine biex jespandu. Il-mekkaniżmu eżatt li bih teriflunomide jeżerċita l-effett terapewtiku tiegħu f'MS mhux mifhum kompletament, iżda dan huwa medjat minn tnaqqis fin-numru ta' limfoċiti.

Effetti farmakodinamiċi

Sistema immuni

Effetti fuq in-numri ta' ċelluli immuni fid-demm: Fl-istudji kkontrollati bi placebo, teriflunomide 14-il mg darba kuljum wassal għal tnaqqis ħafif medju fl-għadd ta' limfoċiti, ta' inqas minn $0.3 \times 10^9/l$, li seħħ matul l-ewwel 3 xhur ta' kura, u l-livelli nżammu sat-tmiem tal-kura.

Potenzjal li jittawwal l-intervall tal-QT

Fi studju bir-reqqa dwar il-QT, ikkontrollat bi placebo, li twettaq fuq f'individwi f'saħħithom, teriflunomide fil-konċentrazzjonijiet medji fl-istat fiss, ma wera l-ebda potenzjal li jtawwal l-intervall tal-QTcF meta mqabbel mal-placebo: l-ikbar differenza medja mqabbla ta' hin bejn teriflunomide u l-placebo kienet ta' 3.45 ms bl-upper bound tal-CI 90% ikun 6.45 ms.

Effett fuq il-funzjonijiet tubulari tal-kliwi

Fl-istudji kkontrollati bi placebo, tnaqqis medju fl-aċidu uriku fis-serum fuq medda bejn 20 u 30% ġie osservat f'pazjenti kkurati b'teriflunomide meta mqabbel mal-placebo. Il-medja tat-tnaqqis fil-fosfru fis-serum kienet ta' madwar 10% fil-grupp ta' teriflunomide meta mqabbla mal-placebo. Dawn l-effetti huma kkunsidrati li huma relatati ma' żieda fit-tneħħija tubulari renali u mhumiex relatati ma' tibdil fil-funzjonijiet glomerulari.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' teriflunomide ntweriet f'żewġ studji kkontrollati bi placebo, l-istudju TEMSO u l-istudju TOWER, li evalwaw doži darba kuljum ta' teriflunomide 7 mg u 14-il mg f'pazjenti adulti b'RMS.

Total ta' 1 088 pazjent b'RMS intgħażlu b'mod każwali fl-istudju TEMSO biex jirċievu 7 mg (n = 366) jew 14-il mg (n = 359) ta' teriflunomide jew placebo (n = 363) għal perjodu ta' 108 ġimghat. Il-pazjenti kollha kellhom dijanjosi definittiva ta' MS (ibbażata fuq il-kriterji Mc Donald (2001)), urew rotta klinika ta' rikaduti, bi progressjoni jew mingħajrha, u kellhom mill-inqas rikaduta waħda matul is-sena ta' qabel il-prova jew mill-inqas 2 rikaduti matul is-sentejn ta' qabel il-prova. Meta ddahlu fl-istudju, il-pazjenti kellhom punteġġ ta' ≤ 5.5 fuq l-Iskala tal-Istat ta' Diżabilità Mkabbra (EDSS). L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 37.9 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (91.5%), iżda sottogrupp ta' pazjenti kellhom sklerozi multipla sekondarja progressiva (4.7%) jew progressiva li tirkadi (3.9%). In-numru medju ta' rikaduti fis-sena ta' qabel id-dhul fl-istudju kien ta' 1.4 b'36.2% tal-pazjenti jkollhom leżjonijiet li jidhru aktar b'gadolinium fil-linja bażi. Il-punteġġ medjan tal-EDSS fil-linja bażi kien ta' 2.50; 249 pazjent (22.9%) kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5 fil-linja bażi. It-tul ta' żmien medju tal-marda, mill-ewwel sintomi, kien ta' 8.7 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti (73%) ma kinux irċievew terapija li timmodifika l-marda matul is-sentejn ta' qabel iddahhlu fl-istudju. Ir-riżultati tal-istudju qed jintwerew f'Tabella 1.

Ir-riżultati ta' segwitu fit-tul mill-istudju ta' estensjoni dwar is-sigurtà fit-tul TEMSO (in ġenerali ż-żmien medjan ta' trattament kien ta' madwar 5 snin, it-tul massimu ta' trattament kien ta' madwar 8.5 snin) ma wrew ebda sejbiet ta' sigurtà ġodda jew mhux mistennija.

Total ta' 1 169 pazjent b'RMS intgħażlu b'mod każwali fl-istudju TOWER biex jirċievu 7 mg (n = 408) jew 14-il mg (n = 372) ta' teriflunomide jew placebo (n = 389) għal perjodu ta' żmien varjabbli ta' kura li ntemm wara 48 ġimgha wara li ntgħażel b'mod każwali l-aħhar pazjent. Il-pazjenti kollha kellhom dijanjosi definittiva ta' MS (ibbażata fuq il-kriterji Mc Donald (2005)), urew rotta klinika ta' rikaduti, bi progressjoni jew mingħajrha, u kellhom mill-inqas rikaduta waħda matul is-sena ta' qabel il-prova jew mill-inqas 2 rikaduti matul is-sentejn ta' qabel il-prova. Meta ddahhlu fl-istudju, il-pazjenti kellhom punteġġ ta' ≤ 5.5 fuq l-Iskala tal-Istat ta' Diżabilità Mkabbra (EDSS). L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 37.9 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (97.5%), iżda sottogrupp ta' pazjenti kellhom sklerozi multipla sekondarja progressiva (0.8%) jew progressiva li tirkadi (1.7%). In-numru medju ta' rikaduti fis-sena ta' qabel id-dhul fl-istudju kien ta' 1.4. Leżjonijiet li jidhru aktar b'gadolinium: l-ebda data. Il-punteġġ medjan tal-EDSS fil-linja bażi kien ta' 2.50; 298 pazjent (25.5%) kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5 fil-linja bażi. It-tul ta' żmien medju tal-marda, mill-ewwel sintomi, kien ta' 8 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti (67.2%) ma kinux irċievew terapija li timmodifika l-marda matul is-sentejn ta' qabel iddahhlu fl-istudju. Ir-riżultati tal-istudju qed jintwerew f'Tabella 1.

Tabella 1 - Riżultati ewlenin (għad-doża approvata, popolazzjoni ITT)

	Studju TEMSO		Studju TOWER	
	Teriflunomide 14 mg	Placebo	Teriflunomide 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Riżultati kliniċi				
Rata annwalizzata ta' rikaduta	0.37	0.54	0.32	0.50
<i>Differenza fir-riskju (CI_{95%})</i>	-0.17 (-0.26, -0.08)***		-0.18 (-0.27, -0.09)****	

Hielsa minn rikaduta ġimgħa 108	56.5%	45.6%	57.1%	46.8%
<i>Proporzjon ta' periklu (CI_{95%})</i>	0.72 (0.58, 0.89)**		0.63 (0.50, 0.79)****	
Progressjoni għal diżabilità sostnuta ta' 3 xhur ġimgħa 108	20.2%	27.3%	15.8%	19.7%
<i>Proporzjon ta' Periklu (CI_{95%})</i>	0.70 (0.51, 0.97)*		0.68 (0.47, 1.00)*	
Progressjoni għal diżabilità sostnuta ta' 6 xhur ġimgħa 108	13.8%	18.7%	11.7%	11.9%
<i>Proporzjon ta' periklu (CI_{95%})</i>	0.75 (0.50, 1.11)		0.84 (0.53, 1.33)	
Skopijiet finali tal-MRI			Ma tkejjilx	
Bidla fil-BOD ġimgħa 108 ⁽¹⁾	0.72	2.21		
<i>Bidla meta mqabbla ma' placebo</i>	67%***			
Numru medju ta' leżjonijiet li jidhru aktar b'Gd f'ġimgħa 108	0.38	1.18		
<i>Bidla meta mqabbla ma' placebo (CI_{95%})</i>	-0.80 (-1.20, -0.39)****			
Numru ta' leżjonijiet attivi uniċi/scan	0.75	2.46		
<i>Bidla meta mqabbla ma' placebo (CI_{95%})</i>	69%, (59%, 77%)****			

**** p < 0.0001 *** p < 0.001 ** p < 0.01 * p < 0.05 meta mqabbla mal-placebo

(1) BOD: toqol tal-mard: volum totali ta' leżjonijiet (T2 u T1 ipointensi) f'ml

Effikaċja f'pazjenti b'attività qawwija tal-marda:

Kien osservat effett konsistenti tal-kura fuq ir-rikaduti u ż-żmien għal progressjoni għal diżabilità sostnuta ta' 3 xhur f'sottogrupp ta' pazjenti f'TEMSO (n = 127) b'attività qawwija tal-marda. Minhabba d-disinn tal-istudju, attività qawwija tal-marda kienet iddefinita bħala 2 rikaduti jew aktar f'sena, u b'leżjoni waħda jew aktar li jidhru aktar b'Gd f'MRI tal-mohħ. L-ebda analiżi simili ta' sottogrupp ma saret f'TOWER minhabba li ma nxisbitx data bl-MRI.

Data mhijiex disponibbli f'pazjenti li ma rnxxielhomx jirrispondu għal kors shiħ u xieraq (is-soltu ta' mill-inqas sena waħda ta' kura) ta' beta-interferon, li kellhom tal-inqas rikaduta waħda fis-sena ta' qabel waqt li kienu qed jieħdu l-medicina, u mill-inqas 9 leżjonijiet T2-hyperintense f'MRI tal-kranju jew tal-inqas leżjoni waħda li tidher aktar b'Gd, jew pazjenti li kellhom rata mhux mibdula jew zieda fir-rikaduti fis-sena ta' qabel meta mqabbla mas-sentejn ta' qabel.

TOPIC kien studju *double-blind* ikkontrollat bil-placebo li evalwa doži ta' darba kuljum ta' teriflunomide 7 mg u 14 mg għal 108 ġimgħa f'pazjenti li kellhom l-ewwel avveniment kliniku ta' telf ta' myelin (età medja ta' 32.1 sena). Il-punt aħhari primarju kien iż-żmien għat-tieni episodju kliniku (rikaduta). Total ta' 618-il pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu 7 mg (n = 205) jew 14-il mg (n = 216) ta' teriflunomide jew placebo (n = 197). Ir-riskju tat-tieni attakk kliniku fuq sentejn kien ta' 35.9% fil-grupp tal-placebo u ta' 24.0% fil-grupp ta' kura ta' teriflunomide 14-il mg (proporzjon ta' periklu: 0.57, 95% intervall ta' kunfidenza: 0.38 sa 0.87, p = 0.0087). Ir-riżultati mill-istudju TOPIC jikkonfermaw l-effikaċja ta' teriflunomide f'RRMS (inkluż RRMS bikri bl-ewwel avveniment kliniku ta' telf ta' myelin u l-leżjonijiet li jidhru fl-MRI jseħħu f'żminijiet u f'postijiet 'il bogħod minn xulxin).

L-effettività ta' teriflunomide tqabblat ma' dik ta' interferon beta-1a taħt il-ġilda (fid-doża rakkomandata ta' 44 µg tliet darbiet fil-ġimgħa) fi 324 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali fi studju (TENERE) b'tul minimu ta' kura ta' 48 ġimgħa (massimu ta' 114-il ġimgħa). Ir-riskju ta' falliment (rikaduta kkonfermata jew twaqqif permanenti tal-kura, liema minnhom seħħ l-ewwel) kien il-punt aħhari primarju. In-numru ta' pazjenti li waqqfu l-kura b'mod permanenti fil-grupp ta' teriflunomide 14-il mg kien ta' 22 minn 111 (19.8%), fejn ir-raġunijiet kienu avvenimenti avversi (10.8%), nuqqas ta' effikaċja (3.6%), raġuni oħra (4.5%) u ma' baqghux jiġu segwiti (0.9%). In-numru ta' pazjenti li

waqqfu l-kura b'mod permanenti fil-grupp ta' interferon beta-1a mogħti taħt il-ġilda kien ta' 30 minn 104 (28.8%), fejn ir-raġunijiet kienu avvenimenti avversi (21.2%), nuqqas ta' effikaċja (1.9%), raġuni oħra (4.8%) u l-protokoll ma ġiex segwit kif suppost (1%). Teriflunomide 14-il mg/jum ma kienx statistikament superjuri għal interferon beta-1a fuq il-punt aħħari primarju: l-istima ta' perċentwali ta' pazjenti b'kura li ma rnexxietx wara 96 ġimgha, bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier kienet ta' 41.1% kontra 44.4% (teriflunomide 14-il mg kontra l-grupp ta' interferon beta-1a, $p = 0.595$).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti (10 sa 17-il sena t'età)

L-istudju EFC11759/TERIKIDS kien studju internazzjonali, *double-blind* u ikkontrollat bi placebo f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 10 sa 17-il sena b'MS li tirkadi u tbatti li evalwa dozi ta' darba kuljum ta' teriflunomide (aġġustati sabiex jilhq espozizzjoni ekwivalenti għad-doża ta' 14-il mg tal-adulti) għal 96 ġimgha segwit minn estensjoni *open-label*. Preċedement għall-istudju, il-pazjenti kollha kellhom mill-inqas rikaduta 1 fuq medda ta' sena jew mill-inqas 2 rikaduti fuq medda ta' sentejn. Saru evalwazzjonijiet newroloġiċi fl-ewwel skrutinju mediku tal-pazjent u kull 24 ġimgha sa tmiem l-istudju u waqt viziti mhux skedati għal sospett ta' rikadenza. Pazjenti b'rikadenza klinika jew b'attività għolja fl-MRI b'mill-inqas 5 leżjonijiet T2 godda jew li qegħdin jikbru fuq 2 skans konsekuttivi nqalbu qabel is-96 ġimgha għall-estensjoni *open-label* sabiex jiġu assigurati b'trattament attiv. Il-punt finali primarju kien iż-żmien sal-ewwel rikadenza minn meta ntgħażlu l-pazjenti b'mod arbitrarju. Iż-żmien sal-ewwel rikadenza klinika kkonfermata jew attività għolja fl-MRI, liema wahda minnhom diġà l-ewwel, ġie definit minn qabel bħala analiżi ta' sensitività peress li jinkludu kondizzjonijiet kemm kliniċi u kemm ta' MRI li jikkwalifikaw għall-bidla għall-perijodu *open-label*.

Total ta' 166 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju f'proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu teriflunomide ($n = 109$) jew placebo ($n = 57$). Mad-dhul fl-istudju l-pazjenti kollhom punteġġ EDSS ta' ≤ 5.5 ; l-età medja kienet ta' 14.6 snin; il-piż medju kien ta' 58.1 kg; it-tul ta' żmien medju tal-marda mid-dijanjozi kien ta' 1.4 snin; u l-medja ta' leżjonijiet T1 mtejbja b'Gd f'kull skan tal-MRI kien ta' 3.9 fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom MS li tirkadi u tbatti bil-punteġġ medjan ta' EDSS ta' 1.5 fil-linja bażi. Iż-żmien medju ta' trattament kien ta' 362 ġurnata fuq placebo u ta' 488 ġurnata fuq teriflunomide. Il-bidla mill-perijodu *double-blind* għat-trattament *open-label* minhabba attività għolja fl-MRI kienet aktar frekwenti milli antiċipat u aktar frekwenti u aktar kmieni fil-grupp ta' placebo milli fil-grupp ta' teriflunomide (26% fuq placebo, 13% fuq teriflunomide).

Teriflunomide naqqas ir-riskju ta' rikadenza klinika b'34% meta mqabbel ma' placebo, mingħajr ma tintlaħaq statistika sinifikanti ($p = 0.29$) (Tabella 2). Fl-analiżi definita minn qabel ta' sensitività, teriflunomide kiseb tnaqqis statistikament sinifikanti fir-riskju kkombinat ta' rikadenza klinika jew attività għolja fl-MRI ta' 43% meta mqabbel ma' placebo ($p = 0.04$) (Tabella 2).

Teriflunomide naqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' leżjonijiet T2 godda jew li qegħdin jikbru f'kull skan b'55% ($p = 0.0006$) (analiżi post-hoc aġġustata wkoll għall-ghadd ta' T2 fil-linja bażi: 34%, $p = 0.0446$), u n-numru ta' leżjonijiet TI mtejbja bil-Gadolinium f'kull skan b'75% ($p < 0.0001$) (Tabella 2).

Tabella 2 - Riżultati kliniċi u ta' MRI ta' EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 popolazzjoni ITT	Teriflunomide (N = 109)	Placebo (N = 57)
Punti finali kliniċi		
Żmien sal-ewwel rikadenza kkonfermata, Probabbiltà (95% CI) ta' rikadenza kkonfermata f'Ġimgha 96	0.39 (0.29, 0.48)	0.53 (0.36, 0.68)
Probabbiltà (95% CI) ta' rikadenza kkonfermata f'Ġimgha 48	0.30 (0.21, 0.39)	0.39 (0.30, 0.52)
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.66 (0.39, 1.11)^	

EFC11759 popolazzjoni ITT	Teriflunomide (N = 109)	Plaċebo (N = 57)
Żmien sal-ewwel rikadenza kkonfermata jew attività għolja tal-MRI, Probabbiltà (95% CI) ta' rikadenza kkonfermata jew attività għolja tal-MRI f'Ġimgħa 96 <i>Probabbiltà (95% CI) ta' rikadenza kkonfermata jew attività għolja tal-MRI f'Ġimgħa 48</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>
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.57 (0.37, 0.87)*	
Punti finali ewlenin ta' MRI		
Numru aġġustat ta' leżjonijiet T2 ġodda jew li kibru, Stima (95% CI) <i>Stima (95% CI), analiżi post-hoc aġġustata wkoll għall-ghadd ta' T2 fil-linja bażi</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>
Riskju relattiv (95% CI) Riskju relattiv (95% CI), <i>analizi post-hoc aġġustata wkoll għall-ghadd ta' T2 fil-linja bażi</i>	0.45 (0.29, 0.71)** <i>0.67 (0.45, 0.99)*</i>	
Numru aġġustat ta' leżjonijiet T1 mtejbja b'Gd, Stima (95% CI)	1.90 (0.66, 5.49)	7.51 (2.48, 22.70)
Riskju relattiv (95% CI)	0.25 (0.13, 0.51)***	
^p≥ 0.05 mqabbel ma' plaċebo, * p< 0.05, ** p< 0.001, *** p< 0.0001 Il-probabbiltà kienet ibbażata fuq l-istimatur Kaplan-Meier u Ġimgħa 96 kienet it-tmien tat-ttrattament taht studju (EOT – <i>end of study treatment</i>).		

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih teriflunomide fi tfal mit-twelid sa inqas minn 10 snin fil-kura tal-isklerożi multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Iż-żmien medjan biex jintlaħqu il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma jseħh bejn siegħa u 4 sigħat wara d-doża, wara għoti ripetut ta' teriflunomide mill-ħalq, b'bijodisponibilità għolja (madwar 100%).

L-ikel m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' teriflunomide.

Mill-medja tal-parametri farmakokinetiċi mbassra kkalkulati minn analiżi ta' farmakokinetika tal-popolazzjoni (PopPK) bl-użu ta' *data* minn voluntiera f'saħħithom u pazjenti b'MS, kien hemm approċċ bil-mod lejn il-koncentrazzjoni fl-istat fiss (i.e., madwar 100 jum (3.5 xhur) biex jinkisbu 95% tal-koncentrazzjonijiet fl-istat fiss) u l-istima tal-proporzjon ta' akkumulazzjoni tal-AUC hu ta' madwar 34 darba aktar.

Distribuzzjoni

Teriflunomide jehel b'mod estensiv mal-proteina fil-plażma (> 99%), probabbilment mal-albumina, u jiġi ddistribwit primarjament fil-plażma. Il-volum tad-distribuzzjoni hu ta' 11 l wara għoti ta' darba ġol-vini (IV). Madankollu, wisq probabbli din hi sottovalutazzjoni billi distribuzzjoni estensiva fl-organi giet osservata fil-firien.

Bijotrasformazzjoni

Teriflunomide jiġi metabolizzat moderatament u hu l-uniku komponent li għie osservat fil-plażma. Ir-rotta primarja ta' bijotrasformazzjoni għal teriflunomide hi l-idrolisi, bl-ossidazzjoni li hi rotta minuri. Rotot sekondarji jinvolve ossidazzjoni, N-acetylation u konjugazzjoni ta' sulfate.

Eliminazzjoni

Teriflunomide jitneħħa fil-passaġġ gastrointestinali l-aktar permezz tal-bila bħala sustanza attiva mhux mibdula, u wisq probabbli permezz ta' tnixxija diretta. Teriflunomide hu substrat tat-trasportatur tal-effluss BCRP, li jista' jkun involut fit-tnixxija diretta. Fuq perjodu ta' 21 jum, 60.1% tad-doża mogħtija titneħħa mal-ippurgar (37.5%) u l-awrina (22.6%). Wara l-proċedura tal-eliminazzjoni mghaġġla b'cholestyramine, ġie rkuprat porzjon addizzjonali ta' 23.1% (l-aktar fl-ippurgar). Ibbażat fuq tbassir individwali ta' parametri farmakokinetiċi bl-użu tal-mudell PopPK ta' teriflunomide f'voluntiera f'saħħithom u pazjenti b'MS, il-medjan ta' $t_{1/2}$ kien madwar 19-il jum wara dożi ripetuti ta' 14-il mg. Wara għoti ta' darba ġol-vini, it-tneħħija totali ta' teriflunomide mill-ġisem kienet ta' 30.5 ml/sieġha.

Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata: cholestyramine u faħam attiv

L-eliminazzjoni ta' teriflunomide miċ-ċirkolazzjoni tista' tiġi aċċelerata bl-għoti ta' cholestyramine jew faħam attiv, preżumibilmint permezz tal-interruzzjoni tal-proċessi tal-assorbiment mill-ġdid fil-livell intestinali. Il-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide mkejla waqt proċedura ta' 11-il jum li taċċellera l-eliminazzjoni ta' teriflunomide jew b'8 g ta' cholestyramine tliet darbiet kuljum, 4 g ta' cholestyramine tliet darbiet kuljum jew 50 g ta' faħam attiv darbtejn kuljum wara t-twaqqif tal-kura b'teriflunomide, urew li dawn l-iskedi kienu effettivi fl-aċċelerazzjoni tal-eliminazzjoni ta' teriflunomide, u wasslu għal tnaqqis ta' iktar minn 98% fil-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide fil-plażma, b'cholestyramine li jkun aktar mghaġġel mill-faħam. Wara t-twaqqif tal-kura b'teriflunomide u l-għoti ta' cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum, il-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma tonqos bi 52% fl-aħħar ta' jum 1, 91% fl-aħħar ta' jum 3, 99.2% fl-aħħar ta' jum 7, u 99.9% fit-tmiem ta' jum 11. L-għażla bejn it-3 proċeduri ta' eliminazzjoni għandha tiddependi fuq it-tollerabilità tal-pazjent. Jekk cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum ma jkunx ittollerat tajjeb, cholestyramine 4 g tliet darbiet kuljum jista' jintuża. Inkella, il-faħam attiv jista' jintuża wkoll (il-11-il jum m'hemm bżonn li jkunu konsekuttivi hliet jekk ikun hemm bżonn li l-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma titbaxxa malajr).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Espozizzjoni sistemika jidher b'mod proporzjonali mad-doża wara l-għoti mill-ħalq ta' teriflunomide minn 7 sa 14-il mg.

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Sess u Anzjani

Diversi sorsi ta' varjabilità intrinsika ġew identifikati f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'MS ibbażat fuq l-analiżi PopPK: età, piż tal-ġisem, sess, razza, u livelli ta' albumina u bilirubina. Madankollu, l-impatt tagħhom jibqa' limitat ($\leq 31\%$).

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied ma kellu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' teriflunomide. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhu antiċipat f'pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-fwied. Madankollu, teriflunomide hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Indeboliment tal-kliwi

Indeboliment sever tal-kliwi ma kellu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' teriflunomide. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhu antiċipat f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-kliwi.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem > 40 kg ittrattati b'14 mg darba kuljum, l-espożizzjonijiet fl-istat fiss kienu fil-marġni ta' dawk osservati f'pazjenti adulti ttrattati bl-istess skeda ta' dożaġġ.

F'pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ≤ 40 kg ittrattati b'7 mg darba kuljum (abbazi ta' tagħrif kliniku limitat u simulazzjonijiet) wassal għal espożizzjonijiet fl-istat fiss fil-marġni ta' dawk osservati f'pazjenti adulti ttrattati b'14 mg darba kuljum.

L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi osservati fl-istat fiss kienu jvarjaw hafna bejn l-individwi, kif osservat għal pazjenti adulti b'MS.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità b'dożi ripetuti

L-ġhoti orali ripetuti ta' teriflunomide lil ġrieden, firien u klieb li dam sa 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament, żvela li l-miri ewlenin tat-tossicità kienu l-mudullun, l-organi limfojdi, il-kavità orali/il-passaġġ gastrointestinali, l-organi riproduttivi, u l-frixa. Evidenza ta' effetti ossidattivi fuq iċ-ċelluli tad-demem homor ġiet osservata wkoll. Anemija, tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits u effetti fuq is-sistema immuni, li jinkludu lewkopenija, limfopenija u infezzjonijiet sekondarji, kienu relatati mal-effetti fuq il-mudullun u/jew l-organi limfojdi. Il-maġġoranza tal-effetti jirriflettu l-mod bażiku ta' azzjoni tal-kompost (inibizzjoni ta' ċelluli li jkunu qed jiddividu). L-annimali huma iktar sensittivi għall-farmakoloġija, u għalhekk, għat-tossicità ta' teriflunomide, mill-bnedmin. B'riżultat ta' dan, it-tossicità fl-annimali nstabat f'esponimenti li kienu ekwivalenti jew taħt il-livelli terapewtiċi fil-bniedem.

Potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku

Teriflunomide ma kienx mutageniku *in vitro* jew klastoġeniku *in vivo*. Il-klastoġenicità osservata *in vitro* ġiet ikkunsidrata li hi effett indirett relatat ma' żbilanċ fin-nucleotide pool li jirriżulta mill-farmakoloġija tal-inibizzjoni ta' DHO-D H. Il-metabolit minuri TFMA (4-trifluoromethylaniline) ikkawża mutagenicità u klastoġenicità *in vitro* iżda mhux *in vivo*.

L-ebda evidenza ta' karċinoġenicità ma ġiet osservata fil-firien u l-ġrieden.

Tossicità fir-riproduzzjoni

Il-fertilità ma kinitx affettwata fil-firien minkejja l-effetti avversi ta' teriflunomide fuq l-organi riproduttivi maskili, inkluż għadd imnaqqas ta' sperma. Ma kien hemm l-ebda malformazzjonijiet esterni fil-frieh ta' firien irġiel li ngħataw teriflunomide qabel it-tgħammir ma' firien nisa mhux ikkurati. Teriflunomide kien embrijotossiku u teratoġeniku fil-firien u fil-fniek f'dożi fil-medda terapewtika umana. Effetti avversi fuq il-frieh dehru wkoll meta teriflunomide ngħata lil firien tqal matul it-tqala u t-treddiġh. Ir-riskju ta' tossicità embrijofetali medjata mill-irġiel permezz tal-kura b'teriflunomide hu kkunsidrat li hu baxx. L-istima tal-esponiment fil-plażma tal-mara permezz tal-isperma ta' pazjent ikkurat hi mistennija li tkun 100 darba iktar baxxa mill-esponiment fil-plażma wara doża orali ta' 14 mg ta' teriflunomide.

Tossicità ġovanili

Firien ġovanili li kienu qed jirċievu teriflunomide b'mod orali għal 7 ġimgħat mill-ftim sal maturità sesswali ma wrew ebda effetti avversi fuq it-tkabir, l-iżvilupp fiżiku jew newroloġiku, tagħlim u memorja, attività lokomotorja, żvilupp sesswali jew fertilità. L-effetti avversi kienu jikkonsistu minn anemija, tnaqqis fir-risponsività limfojde, tnaqqis fir-rispons tal-antikorpi dipendenti fuq iċ-ċelluli T li hija dipendenti fuq id-doża u tnaqqis qawwi fil-konċentrazzjonijiet ta' IgM u IgG, li ġeneralment ikkoinċidu mal-osservazzjonijiet fl-istudji ta' tossicità b'dożi ripetuti fil-firien adulti. Madankollu, iż-żieda osservata fiċ-ċelluli B fil-firien ġovanili ma kinitx osservata fil-firien adulti. Is-sinifikat ta' din id-differenza mhijiex magħrufa, iżda ġiet murija riversibbiltà shiha kif sehh ukoll għal hafna mis-sejbiet l-oħra.

Minhabba s-sensittività għolja tal-annimali għal teriflunomide, firien ġovanili ġew esposti għal livelli aktar baxxi milli dawk fit-tfal u fl-adolesxenti bl-ogħla doża rrakkomandata umana (MRHD - *maximum recommended human dose*).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Maize starch
Microcrystalline cellulose (E460i)
Sodium starch glycolate (Tip A)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesium stearate (E470b)
Silica anidra kollojdali

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 6000 (E1521)
Talc (E553b)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen f' temperatura taħt 25 °C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakketti bil-folji tal-OPA/Aluminium/PVC-Aluminium li fihom 14, 28 jew 84 pillola u folji perforati ta' doża waħda ta' 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 jew 98 x 1, pillola jew pakketti tal-folji bil-ġranet tal-ġimgha ta' 14, 28, 84 or 98 pillola.

Fliexken tal-Polyethylene ta' Densità Għolja (HDPE-*High Density Polyethylene*) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP) f'pakketti li fihom 84 jew 98 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,

Dublin 15,
Dublin,
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1698/001 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 28 pillola
EU/1/22/1698/002 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 84 pillola
EU/1/22/1698/003 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 28 x 1 tablets (doża waħda)
EU/1/22/1698/004 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 84 x 1 tablets (doża waħda)
EU/1/22/1698/005 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 98 x 1 tablets (doża waħda)
EU/1/22/1698/006 Bott (HDPE) 84 pillola
EU/1/22/1698/007 Bott (HDPE) 98 pillola
EU/1/22/1698/008 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 14 pillola
EU/1/22/1698/009 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 14 x 1 pillola (doża waħda)
EU/1/22/1698/010 Folja bil-ġranet tal-ġimgħa (alu/OPA/PVC/alu) 14 pillola
EU/1/22/1698/011 Folja bil-ġranet tal-ġimgħa (alu/OPA/PVC/alu) 28 pillola
EU/1/22/1698/012 Folja bil-ġranet tal-ġimgħa (alu/OPA/PVC/alu) 84 pillola
EU/1/22/1698/013 Folja bil-ġranet tal-ġimgħa (alu/OPA/PVC/alu) 98 pillola

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta' Novembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1

Komárom

H-2900

L-Ungerija

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad

Homburg Benzstrasse 1

Bad Homburg v. D. Höhe

61352

Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel ma l-prodott jibda jkun disponibbli f'kull Stat Membru l-MAH għandu jaqbel fuq programm edukattiv mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jiżgura li, wara diskussjoni u ftehim mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti f'kull Stat Membru fejn teriflunomide jkun fis-suq, meta u wara li jibda jkun disponibbli, il-professjonisti kollha fil-qasam tas-saħħa li huma mistennija li jużaw teriflunomide jiġu pprovduti dawn li ġejjin:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC)
- Gwida għall-HCPs
- Biljett għall-Pazjenti

Il-Gwida għall-HCPs se jinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:

1. L-HCPs għandhom jiddiskutu mal-pazjenti tagħhom it-tfassib speċifiku dwar is-sigurtà ta' teriflunomide ddettaljat hawn taht inkluż it-testijiet u l-prekawzjonijiet meħtieġa għall-użu sikur mal-ewwel riċetta u b'mod regolari waqt it-trattament kif ġej:
 - Riskju ta' effetti fil-fwied
 - Testijiet tal-funzjoni tal-fwied huma meħtieġa qabel il-kura u b'mod perijodiku waqt il-kura.
 - Biex il-pazjent jiġi edukat dwar is-sinjali u s-sintomi ta' mard tal-fwied u l-ħtieġa li jgħidu bihom lill-HCP tagħhom jekk ikollhom xi wiehed minnhom.
 - Riskju potenzjali ta' teratoġenicità
 - Biex ifakkru lin-nisa li jistgħu joħorġu tqal (WOCP- *women of child-bearing potential*) inkluż adolexxenti/il-ġenituri tagħhom-kuraturi li teriflunomide huwa kontraindikata f'nisa tqal u f'WOCP li mhux jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u wara t-trattament.
 - Sabiex jevalwaw b'mod regolari l-potenzjal għat-tqala f'pazjenti nisa inkluż pazjenti taht it-18-il sena.
 - Biex jgħidu lit-tfal femminili u/jew ġenituri/kuraturi ta' tfal femminili dwar il-ħtieġa li jikkuntattjaw l-ispeċjalista li qed jitrattahom ladarba t-tifla taht trattament b'teriflunomide tibda jkollha l-menstrwazzjoni. Pazjenti godda li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu pprovduti b'pariri dwar il-kontraċezzjoni u l-possibbiltà ta' riskju għall-fetu.
 - Biex jiġi ċċekkjat l-istat ta' tqala qabel tinbeda l-kura.
 - Biex il-pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal jiġu edukati dwar il-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva waqt u wara t-trattament b'teriflunomide.
 - Sabiex ifakkru lill-pazjenti jinfurmaw lit-tabib tagħhom immedjatement jekk iwaqqfu l-kontraċezzjoni, jew qabel ma jbiddu l-miżuri ta' kontraċezzjoni.
 - Jekk pazjenti nisa joħorġu tqal minkejja li jużaw miżuri kontraċettivi, huma għandhom iwaqqfu teriflunomide u jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatement li minn naha tiegħu għandu:
 - Iqis u jiddiskuti mal-pazjent il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata,
 - Jirrapporta kull każ ta' tqala lid- Viatrix Limited billi jċempel +35699644126 jew iżur <https://medicinesauthority.gov.mt/adrportal>, irrispettivament mill-eżiti avversi osservati.
 - Riskju ta' pressjoni għolja
 - Biex jiġi ċċekkjat jekk kienx hemm storja ta' pressjoni għolja u li l-pressjoni għanda tiġi mmaniġġjata b'mod xieraq waqt il-kura.
 - Il-bżonn ta' iċċekkjar tal-pressjoni qabel il-kura u perijodikament waqt il-kura.
 - Riskju ta' effetti ematoloġiċi
 - Li jiġi diskuss ir-riskju ta' tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demem (li jaffettwa l-iżjed iċ-ċelluli bojod tad-demem) u l-bżonn ta' għadd sħiħ ta' ċelluli tad-demem qabel il-kura u b'mod perijodiku waqt il-kura abbażi ta' sinjali u sintomi.
 - Riskju ta' infezzjonijiet/infezzjonijiet serji
 - Li jiġi diskuss il-bżonn li wiehed jikkuntattja lit-tabib f'każ ta' sinjali/sintomi ta' infezzjoni, jew jekk il-pazjent jiehu mediċini oħra li jaffettwaw is-sistema immuni. Jekk issehh infezzjoni serja, tiġi kkunsidrata l-proċedura aċċelerata ta' eliminazzjoni.
2. Nota biex wiehed ma jinsiex jagħti l-Biljett tal-Pazjent lill-pazjenti/rappreżentant legali, li tinkludi li wiehed jimla d-dettagli ta' kuntatt tagħhom, u li l-Biljetti tal-Pazjent jiġu sostitwiti skont il-ħtieġa.
3. Nota biex b'mod regolari jiġi diskuss il-kontenut tal-Biljett tal-Pazjent mal-pazjent/rappreżentant legali f'kull konsultazzjoni mill-inqas darba f'sena waqt it-trattament.

4. Biex il-pazjenti jiġu nkorġġuti jikkuntattjaw it-tabib tal-MS tagħhom u/jew Tabib jekk ikollhom xi sinjali u sintomi diskussi fil-Biljett tal-Pazjent.
5. Meta tiġgedded ir-riċetta, jiġu ċċekkjati l-avvenimenti avversi, jiġu diskussi r-riskji li jkun hemm għaddejjin u l-prevenzjoni tagħhom u jsiru verifikazzjonijiet li jassiguraw li qiegħed isir monitoraġġ adegwat.

Il-Biljett tal-Pazjent jaqbel mal-informazzjoni fuq it-tikketta u jinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:

1. Nota kemm għall-pazjenti kif ukoll għall-HCPs involuti fil-kura tagħhom biex ma jinsewx li l-pazjent qed jiġi kkurat b'teriflunomide, medicina li:
 - M'għandhiex tintuża f'nisa tqal.
 - Tehtieg l-użu konkomitanti ta' kontraċezzjoni effettiva f'nisa li jistgħu joħorġu tqal.
 - Tehtieg li wiehed jiċċekkja l-istat ta' tqala qabel il-kura.
 - Taffettwa l-funzjoni tal-fwied.
 - Taffettwa l-għadd taċ-ċelluli tad-demem u s-sistema immuni.
2. Informazzjoni li teduka lill-pazjent dwar effetti sekondarji importanti:
 - Biex joqghod attent għal ċerti sinjali u sintomi li jistgħu jindikaw mard tal-fwied jew infezzjoni, u jekk tigri kwalunkwe waħda minn dawn, biex jikkuntattjaw lit-tabib/HCP tagħhom minnufih.
 - Biex tfakkar pazjenti nisa biex jgħidu lit-tabib tagħhom jekk qed iredgħu.
 - Nota lin-nisa li jistgħu joħorġu tqal inkluż bniet u l-ġenituri/kuraturi tagħhom:
 - biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u wara t-trattament b'teriflunomide.
 - li t-tabib tagħhom se jipprova pariri dwar il-possibbiltà ta' riskji lill-fetu u l-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva.
 - li t-trattament b'teriflunomide jitwaqqaf immedjatement jekk huma jissuspettaw li jistgħu jkun tqal u wkoll biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatement.
 - Jekk nisa li jistgħu joħorġu tqal, joħorġu tqal:
 - Biex tfakkar kemm il-pazjenti kif ukoll l-HCPs dwar il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata.
 - Biex tfakkar il-pazjenti biex juru l-Biljett tal-Pazjent lit-Tobba/l-HCPs involuti fil-kura tas-saħħa tagħhom (speċjalment f'każ ta' emergenzi mediċi u/jew jekk ikunu involuti Tobba/HCPs ġodda).
 - Biex titnizzel l-ewwel data ta' meta ġie ordnat u d-dettalji ta' kuntatt ta' min ordnahulhom.
3. Biex il-pazjenti jithegħgu biex jaqraw il-PIL bir-reqqa.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teriflunomide Viatris 14 mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 14 mg ta' teriflunomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14 pillola
28 pillola
84 pillola
98 pillola
14 x 1 pillola
28 x 1 pillola
84 x 1 pillola
98 x 1 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 25 °C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1698/001 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 28 pillola
EU/1/22/1698/002 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 84 pillola
EU/1/22/1698/003 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 28 x 1 tablets (doża waħda)
EU/1/22/1698/004 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 84 x 1 tablets (doża waħda)
EU/1/22/1698/005 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 98 x 1 tablets (doża waħda)
EU/1/22/1698/008 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 14 pillola
EU/1/22/1698/009 Folja (alu/OPA/PVC/alu) 14 x 1 pillola (doża waħda)
EU/1/22/1698/010 Folja bil-ġranet tal-ġimgha (alu/OPA/PVC/alu) 14 pillola
EU/1/22/1698/011 Folja bil-ġranet tal-ġimgha (alu/OPA/PVC/alu) 28 pillola
EU/1/22/1698/012 Folja bil-ġranet tal-ġimgha (alu/OPA/PVC/alu) 84 pillola
EU/1/22/1698/013 Folja bil-ġranet tal-ġimgha (alu/OPA/PVC/alu) 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Teriflunomide Viartis 14 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

FLIXKUN (BIL-KARTUNA JEW MINGHAJRHA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teriflunomide Viatris 14 mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 14 mg ta' teriflunomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose.
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

84 pillola

98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura taht 25 °C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1698/006 Bott (HDPE) 84 pillola
EU/1/22/1698/007 Bott (HDPE) 98 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Teriflunomide Viartis

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Teriflunomide Viartis 14 mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ II-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI (PAKKETTI TAL-FOLJI BIL-ĠRANET TAL-ĠIMGHA)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Teriflunomide Viatriis 14 mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Viatriis Limited

3. EXPIRY DATE

JIS

4. BATCH NUMBER

Lott

5. OTHER

Uzu orali

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Ħamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Ħadd

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Teriflunomide Viatris 14-il mg pilloli miksija b'rita teriflunomide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Teriflunomide Viatris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Teriflunomide Viatris
3. Kif għandek tiehu Teriflunomide Viatris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Teriflunomide Viatris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Teriflunomide Viatris u għalxiex jintuża

X'inhu Teriflunomide Viatris

Teriflunomide Viatris fih is-sustanza attiva teriflunomide li hija sustanza immunomodulatorja u tagħgusta s-sistema immuni sabiex trazzan l-attakki tagħha fuq is-sistema nervuża.

Għalxiex jintuża Teriflunomide Viatris

Teriflunomide jintuża fl-adulti u fit-tfal u fl-adolesxenti t'età ta' 10 snin u aktar għall-kura ta' sklerozi multipla (MS) li tirkadi u tbatti.

X'inh i l-isklerozi multipla

MS hi marda fit-tul li taffettwa s-sistema nervuża ċentrali (CNS). Is-CNS tikkonsisti mill-moħħ u mis-sinsla. Fi sklerozi multipla, l-infjammazzjoni teqred il-kisja protettiva (imsejha *myelin*) madwar in-nervituri fis-CNS. Dan it-telf ta' *myelin* jissejjaħ dimijelinazzjoni. Dan iwaqqaf lin-nervituri milli jaħdmu kif suppost.

Nies b'forma ta' sklerozi multipla li tirkadi se jkollhom attakki ripetuti (rikaduti) ta' sintomi fiżiċi kkawżati min-nervituri tagħhom li ma jkunux qed jaħdmu kif suppost. Dawn is-sintomi jvarjaw minn pazjent għal pazjent iżda normalment jinvolvu:

- diffikultà biex timxi
- problemi fil-vista
- problemi fil-bilanċ.

Is-sintomi jistgħu jisparrxu għal kollox wara li tgħaddi r-rikaduta, iżda maż-żmien, xi problemi jistgħu jibqgħu bejn ir-rikaduti. Dan jista' jikkawża diżabilitajiet fiżiċi li jistgħu jinterferixxu mal-attivitajiet tiegħek ta' kuljum.

Kif jaħdem Teriflunomide Viatris

Teriflunomide Viatris jgħin biex jipprotegi kontra attakki fuq is-sistema nervuża ċentrali mis-sistema immuni billi jillimita ż-żieda ta' xi ċelluli bojod tad-dem (limfociti). Dan jillimita l-infjammazzjoni li twassal għal ħsara fin-nervituri f'MS.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Teriflunomide Viatris

Tihux Teriflunomide Viatris:

- jekk inti allergiku għal teriflunomide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6)
- jekk qatt hariglek raxx sever fil-gilda jew tqaxxritlek il-gilda, telghulek hafna nfafet u/jew feriti madwar il-halq wara li hadt teriflunomide jew leflunomide
- jekk għandek problemi severi fil-fwied
- jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tredda'
- jekk tbat minn problema serja li taffettwa lis-sistema immuni tiegħek eż. is-sindromu ta' immunodeficienza akkwizita (AIDS)
- jekk għandek problema serja fil-mudullun jew jekk għandek numru baxx ta' ċelluli tad-demmm homor jew bojod fid-demmm jew xi tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm
- jekk qed tbat minn infezzjoni serja
- jekk għandek problemi severi fil-kliwi li jehtiegu d-dijalisi
- jekk għandek livelli baxxi hafna ta' proteini fid-demmm (ipoproteinemija).

Jekk ikollok xi dubju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Teriflunomide Viatris jekk:

- għandek problemi fil-fwied, u/jew tixrob ammonti kbar ta' alkohol. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm qabel u waqt il-kura biex jiċċekkja kemm il-fwied tiegħek qed jaħdem tajjeb. Jekk ir-riżultati tat-testijiet tiegħek juru problema fil-fwied, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf il-kura b'Teriflunomide Viatris. Jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4.
- għandek pressjoni tad-demmm għolja (ipertensjoni) kemm jekk hija kkontrollata bil-medicini jew le. Teriflunomide Viatris jista' jikkawża zieda fil-pressjoni tad-demmm. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek qabel ma tibda t-trattament u b'mod regolari wara li tibdieh. Jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4.
- għandek infezzjoni. Qabel ma tiehu Teriflunomide Viatris, it-tabib tiegħek se jaċċerta ruħu li għandek biżżejjed ċelluli tad-demmm bojod u plejtlits fid-demmm. Minhabba li Teriflunomide Viatris jista' jnaqqas in-numru ta' ċelluli tad-demmm bojod fid-demmm dan jista' jaffettwa l-hila li inti tiġġieled l-infezzjoni. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demmm biex jiċċekkja ċ-ċelluli tad-demmm bojod tiegħek jekk taħseb li għandek xi infezzjoni. Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes, inklużi herpes orali jew herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin) jistghu jseħħu b't-trattament b'teriflunomide. F'xi każijiet, seħħew komplikazzjonijiet serji. Għandek tgharraf minnufih lit-tabib tiegħek jekk tissuspetta li għandek xi sintomi ta' infezzjoni bil-virus tal-herpes. Jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4.
- għandek reazzjonijiet severi fil-gilda
- għandek sintomi respiratorji
- għandek debbulizza, tnemnim u uġiġh fl-idejn u fis-saqajn
- tkun se tingħata tilqima
- tiehu leflunomide ma' Teriflunomide Viatris
- qed tbiddel għal jew minn Teriflunomide Viatris
- għandek tiehu test tad-demmm speċifiku (livell tal-kalcju). Jistghu jinstabu livelli baxxi falzi tal-kalcju.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek:

- jekk tiżviluppa ulċeri fil-gilda jew tesperjenza indeboliment tal-fejqan tal-feriti waqt li tkun qed tiġi kkurat b'Teriflunomide Viatris.
- jekk ser ikollok jew kellek operazzjoni maġġuri riċenti, jew jekk għad għandek ferita li għadha ma fiqitx wara operazzjoni peress li Teriflunomide Viatris jista' jfixxkel il-fejqan tal-feriti.

Reazzjonijiet respiratorji

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek sogħla u dispnea (qtuġh ta' nifs) li m'għandekx spjegazzjoni għalihom. It-tabib tiegħek jista' jordnalek iżjed testijiet.

Tfal u adolexxenti

Teriflunomide Viatris mhux intenzjonat għall-użu fit-tfal taht l-10 snin t'età, peress li ma ġiex studjat f'pazjenti b'MS f'dan il-grupp t'età.

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imniżżla fuq japplikaw ukoll għat-tfal. L-informazzjoni li ġejja hija importanti għat-tfal u l-kuraturi tagħhom:

- giet osservata infjammazzjoni tal-frixa f'pazjenti li qed jirċievu teriflunomide. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jagħmel xi testijiet tad-demmi jekk jiġi ssuspettat li hemm xi infjammazzjoni tal-frixa.

Mediċini oħra u Teriflunomide Viatris

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu xi mediċina minn dawn li ġejjin:

- leflunomide, methotrexate u mediċini oħrajn li jaffettwaw is-sistema immuni (ta' spiss imsejha immunosoppressanti jew immunomodulatori)
- rifampicin (mediċina li tintuża għall-kura tat-tuberkulożi u infezzjonijiet oħrajn)
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin għall-epilessija
- St John's wort (mediċina li ġejja mill-ħxejjex użata għad-dipressjoni)
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide, jew rosiglitazone għad-dijabete
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel, jew topotecan għall-kanċer
- duloxetine għad-dipressjoni, għall-inkontinenza tal-awrina jew f'mard tal-kliwi fid-dijabetiċi
- alosetron għall-immaniġġjar ta' dijarea severa
- theophylline għall-ażma
- tizanidine, rilassant tal-muskoli
- warfarin, antikoagulant li jintuża biex jagħmel id-demmi irqaq (i.e. iktar fluwidu) sabiex jiġi evitat tagħqid tad-demmi
- kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
- indometacin, ketoprofen għall-uġiħ jew infjammazzjoni
- furosemide għal mard tal-qalb
- cimetidine biex jitnaqqas l-aċidu fl-istonku
- zidovudine għal infezzjoni bl-HIV
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolemija (kolesterol għoli)
- sulfasalazine għal mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite reumatojde
- cholestyramine għal kolesterol għoli jew għal serħan mill-ħakk f'mard tal-fwied
- faħam attiv biex inaqqas l-assorbiment ta' mediċini jew sustanzi oħra.

Tqala u treddiġh

Tihux Teriflunomide Viatris jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun **tqila**. Jekk inti tqila jew toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu Teriflunomide Viatris, ir-riskju li jkollok tarbija b'difetti tat-twelid jiżdied. Nisa li jistgħu johorġu tqal m'għandhomx jiehdu din il-mediċina mingħajr ma jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni affidabbli.

Jekk it-tifla/l-adolexxenti tiegħek tilhaq iż-żmien tal-menstruazzjoni waqt li qed tiehu teriflunomide, għandek tinforma lit-tabib tiegħek li se jipprovdi parir ta' speċjalista fir-rigward ta' kontraċezzjoni u l-possibbiltà ta' riskji f'każ ta' tqala.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf il-kura b'Teriflunomide Viatris għax se jkollok bżonn li taċċerta ruhek li l-biċċa l-kbira ta' din il-mediċina tkun ħarġet mill-ġisem tiegħek qabel ma tipprova toħroġ tqila. L-eliminazzjoni tas-sustanza attiva tista' tiehu sa sentejn biex tiġri b'mod naturali. Il-hin jista' jitnaqqas għal ftit ġimghat billi jittiehdu ċerti mediċini li jhaffu t-tneħħija ta' Teriflunomide Viatris mill-ġisem tiegħek.

Fi kwalunkwe każ, għandu jiġi kkonfermat permezz ta' test tad-demmi li s-sustanza attiva tkun tneħħiet b'mod suffiċjenti minn ġismek u jkollok bżonn konferma mit-tabib li qed jikkurak li l-livell fid-demmi ta' Teriflunomide Viatris huwa baxx biżżejjed biex jippermettilek li toħroġ tqila.

Għal aktar informazzjoni fuq l-ittestjar tal-laboratorju, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tissuspetta li inti tqila waqt li tkun qed tiehu Teriflunomide Viatris jew fis-sentejn ta' wara li tkun waqqaft il-kura, inti trid twaqqaf Teriflunomide Viatris u tikkuntattja lit-tabib tiegħek **immedjatament** għal test tat-tqala. Jekk it-test jikkonferma li inti tqila, it-tabib tiegħek jista' jissuġġerixxi kura b'ċerti mediċini biex Teriflunomide Viatris jitneħħa malajr u b'mod suffiċjenti mill-ġisem tiegħek, għax dan jista' jnaqqas ir-riskju lit-tarbija tiegħek.

Kontraċezzjoni

Trid tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul u wara l-kura b'Teriflunomide Viatris. Teriflunomide jibqa' fid-demm tiegħek għal żmien twil wara li tieqaf tiehdu. Kompli uża kontraċezzjoni effettiva wara li twaqqaf il-kura.

- Aghmel dan sakemm il-livelli ta' Teriflunomide Viatris fid-demm tiegħek jkunu baxxi biżżejjed - it-tabib tiegħek se jiċċekkja dan.
- Tkellem mat-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodu ta' kontraċezzjoni għalik u kwalunkwe bżonn ta' tibdil fil-kontraċezzjoni li jista' jkun hemm.

Tihux Teriflunomide Viatris meta tkun qed tredda', għax teriflunomide jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Teriflunomide Viatris jista' jġieghlek thossok stordut u dan jista' jnaqqas il-hila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi. Jekk tkun affettwat, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Teriflunomide Viatris fih lactose

Teriflunomide Viatris fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Teriflunomide Viatris fih sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu Teriflunomide Viatris

Il-kura b'Teriflunomide Viatris se tigi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' sklerozi multipla.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda kuljum ta' 14-il mg teriflunomide.

Tfal u adolexxenti (10 snin t'età u 'l fuq)

Id-doża tiddependi mill-piż tal-ġisem:

- Tfal b'piż tal-ġisem aktar minn 40 kg: pillola waħda ta' kuljum ta' 14-il mg.
- Tfal b'piż tal-ġisem inqas minn jew uguali għal 40 kg: pillola waħda ta' kuljum ta' 7 mg.

Il-qawwa ta' teriflunomide 7 mg ma titqegħidx fis-suq minn Viatris Limited iżda tista' tkun disponibbli minn Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq oħrajn.

Tfal u adolexxenti li jilhqqu piż tal-ġisem stabbli 'l fuq minn 40 kg se jiġu mgħarrfa mit-tabib tagħhom biex jaqilbu għal pillola waħda ta' kuljum ta' 14-il mg.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

Teriflunomide Viatris hu għall-użu orali. Teriflunomide Viatris jittiehed kuljum bħala doża waħda fi kwalunkwe hin tal-ġurnata.

Għandek tibra' l-pillola sħiħa ma' ftit ilma.

Teriflunomide Viatris jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu Teriflunomide Viatris aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt iżżejjed Teriflunomide Viatris, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. Inti jista' jkollok effetti sekondarji li jixbħu dawk deskritti fis-sezzjoni 4 hawn taħt.

Jekk tinsa tiehu Teriflunomide Viatris

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-hin li suppost.

Jekk tieqaf tiehu Teriflunomide Viatris

Tiqafx tiehu Teriflunomide Viatris jew tibdel id-doża tiegħek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina.

Effetti sekondarji serji

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu jew jistgħu jsiru serji, jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament:**

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Infjammazzjoni tal-frixa li tista' tinkludi sintomi ta' wġiġħ fin-naħa tal-addome, dardir jew rimettar (il-frekwenza hija komuni f'pazjenti pedjatriċi u mhux komuni f'pazjenti adulti).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jinkludu sintomi ta' raxx, urtikarja, neġha tax-xufftejn, ilsien jew wiċċ jew diffikultà f'daqqa biex tiehu n-nifs.
- Reazzjonijiet severi fil-ġilda li jistgħu jinkludu sintomi bhal raxx fil-ġilda, infafet, deni jew ulċeri fil-ħalq.
- Infezzjonijiet severi jew sepsis (tip ta' infezzjoni li tista' tikkawża l-mewt) li tista' tinkludi sintomi ta' deni għoli, tregħid, tkexkix, tnaqqis fil-fluss tal-awrina jew konfużjoni.
- Infjammazzjoni tal-pulmuni li tista' tinkludi sintomi ta' qtugħ ta' nifs jew sogħla persistenti.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Mard serju fil-fwied li jista' jinkludi sintomi ta' sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk, awrina iktar skura min-normal, dardir u rimettar mhux spjegabbli jew uġiġħ addominali.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jseħħu b'dawn il-frekwenzi li ġejjin:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Uġiġħ ta' ras
- Dijarea, thossok imdardar
- Żieda fl-ALT (żieda fil-livelli ta' ċerti enzimi tal-fwied fid-demm) li jidhru fit-testijiet

- Xagħhar jehfief.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Influenza, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat tal-awrina bronkite, sinožite, uġiġħ fil-grizmejn u skonfort meta tibra', ċistite, gastroenterite virali, infezzjoni fis-snien, laringite, infezzjoni fungali tas-sieq
- Infezzjonijiet bil-virus tal- herpes, inkluż herpes orali u herpes zoster (ħruq ta' Sant' Antnin) b'sintomi bħal infafet, ħruq, ħakk, tmemnin jew uġiġħ tal-ġilda, b'mod tipiku fuq naħa waħda tal-parti ta' fuq tal-ġisem jew wiċċ u sintomi oħra bħal deni u debbulizza
- Valuri ta' laboratorju: tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demmm (anemija), ġew osservati tibdil fir-riżultati tat-testijiet tal-fwied u taċ-ċelluli bojod fid-demmm (ara sezzjoni 2), kif ukoll żidiet f'enzima tal-muskolu (creatine phosphokinase)
- Reazzjonijiet allergiċi ħfief
- Thossok ansjuż
- Tingiż u tmemnin, thossok dghajjef, titrix, tmemnim jew uġiġħ fin-naħa t'isfel tad-dahar jew tar-rigħel (xjatika); sensazzjoni ta' titrix, ħruq, tmemnim jew uġiġħ fl-idejn u fis-swaba' (sindrome tal-carpal tunnel)
- Thoss qalbek thabbat
- Żieda fil-pessjoni tad-demmm
- Thossok imdardar (tirremetti), uġiġħ fis-snien, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome
- Raxx, akne
- Uġiġħ fit-tendini, fil-ġogi, fl-ghadam, uġiġħ fil-muskoli (uġiġħ muskoluskelettriku)
- Ikollok bżonn tgħaddi l-awrina iktar mis-soltu
- Mestrwazzjoni bi ħruġ ta' demmm eċċessiv
- Uġiġħ
- Nuqqas ta' enerġija jew thossok debboli (astenja)
- Tnaqqis fil-piż.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm (tromboċitopenija ħafifa)
- Żieda fis-sens tal-mess jew tas-sensittività, speċjalment fil-ġilda; uġiġħ qisu daqqiet ta' stallett jew qisu tektik kontinwu tul nerv wiehed jew aktar nervituri, problemi fin-nervituri tad-dirghajn jew tar-rigħlejn (newropatija periferali)
- Disturbi fid-dwiefer, reazzjonijiet severi fil-ġilda
- Uġiġħ wara xi avveniment trawmatiku
- Psorjasi
- Infjammazzjoni tal-ħalq/xufftejn
- Livelli mhux normali ta' xahmijiet (lipidi) fid-demmm
- Infjammazzjoni tal-kolon (kolite).

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- Infjammazzjoni jew ħsara fil-fwied.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

- Ipertensjoni respiratorja.

Tfal (10 snin t'età u 'l fuq) u adolexxenti

L-effetti sekondarji mniżżla hawn fuq japplikaw ukoll għat-tfal u l-adolexxenti. L-informazzjoni miżjudja li ġejja hija importanti għat-tfal, l-adolexxenti u l-kuraturi tagħhom:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Infjammazzjoni tal-frixa.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-**

sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Teriflunomide Viatris

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen f' temperatura taħt 25 °C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Teriflunomide Viatris

- Is-sustanza attiva hi teriflunomide. Kull pillola fiha 14 mg ta' teriflunomide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose (E460i), sodium starch glycolate (Tip A), hydroxypropylcellulose (E463), magnesium stearate (E470b), silica anidra kollojdali;
Kisja tal-pillola: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), talc (E553b), macrogol 6000 (E1521), indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Teriflunomide Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Blu ċar sa blu pastell, tondi, bikonvessi (wiċċ ikkurvat 'il barra fuq iż-żewġ naħat), b' "T" fuq naħa waħda u "1" fuq in-naħa l-oħra, b'dijametru ta' madwar 7.6 mm.

Teriflunomide Viatris huwa disponibbli f'pakketti bil-folji li fihom 14, 28 jew 84 pillola, folji perforati ta' doża waħda ta' 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 jew 98 x 1 pillola, Pakketti tal-folji bil-ġranet tal-ġimgħa ta' 14, 28, 84 or 98 pillola u fi flieken li fihom 84 jew 98 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
L-Ungerija

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

Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 2 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

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

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.