

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aregalu 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi.

INN. *Teriflunomidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 72,2 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Sinine ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „14“. Tableti läbimõõt on ligikaudu 7 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi ravi täiskasvanutel ja lastel alates 10 aasta vanusest (oluline teave populatsioonide kohta, kellel on tõhusus kindlaks tehtud, vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima hulgiskleroosi ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Täiskasvanud patsientidel on teriflunomiidi soovitatav annus 14 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed (10-aastased ja vanemad)

Lastele (10-aastased ja vanemad) soovitatav annus sõltub kehakaalust.

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

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

Aregalu ei ole kättesaadav toimeaine sisaldusega 7 mg. Sellise annuse jaoks tuleb kasutada teisi saadaolevaid ravimeid, mis sisaldavad teriflunomiidi.

Õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

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

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

Maksakahjustus

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

Lapsed (alla 10-aastased)

Teriflunomiidi ohutus ja efektiivsus alla 10 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tabletid on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb vähese veega tervelt alla neelata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Rasedad või rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta usaldusväärset rasestumisvastast vahendit ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda niikaua, kuni teriflunomiidisaldus vereplasmas on üle 0,02 mg/l (vt lõik 4.6). Enne ravi alustamist tuleb rasedus välistada (vt lõik 4.6).

Imetavad naised (vt lõik 4.6).

Raske immuunpuudulikkusega patsiendid, nagu omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS).

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

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

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

Raske hüpoproteineemiaga patsiendid, nt nefrootilise sündroomi puhul.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Monitoorimine

Enne ravi

Enne ravi alustamist teriflunomiidiga tuleb hinnata järgmisi näitajaid:

- vererõhk;

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

Ravi ajal

Ravi ajal teriflunomiidiga tuleb jälgida järgmisi näitajaid:

- vererõhk.
 - Jälgida regulaarselt
- alaniini aminotransferaasi / seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaasi (ALAT/SGPT).
 - Maksasaensüümide aktiivsust tuleb hinnata esimesel kuuel ravikuul vähemalt iga nelja nädala järel ja seejärel regulaarselt.
 - Kaaluda täiendavat jälgimist juhul, kui teriflunomiidi manustatakse eelneva maksahäirega patsientidele koos potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimitega või kliiniliste nähtude ja sümptomite alusel, nagu selge põhjuseta iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, anoreksia, ikterus ja/või tume uriin. Maksasaensüümide aktiivsust tuleb hinnata esimesel kuuel ravikuul iga kahe nädala järel ning seejärel iga kaheksa nädala järel vähemalt kahe aasta jooksul pärast ravi alustamist.
 - ALAT-i (SGPT) sisalduse suurenemise korral 2...3 korda üle normväärtuse ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) on vajalik iganädalane jälgimine.
- Ravi ajal tuleb kliiniliste nähtude ja sümptomite (nt infektsioonid) esinemisel teha täielik hemogramm.

Kiirendatud eritumisprotseduur

Teriflunomiid eritub vereplasmast aeglaselt. Ilma kiirendatud eritumisprotseduurita kulub keskmiselt kaheksa kuud, et saavutada kontsentratsiooni vähenemine vereplasmast alla 0,02 mg/l, kuid individuaalse varieeruvuse tõttu võib toimeaine eritumine kesta kuni kaks aastat. Kiirendatud eritumisprotseduuri saab kasutada mis tahes ajal pärast teriflunomiidi manustamise lõpetamist (vt protseduuri üksikasju lõikudest 4.6 ja 5.2).

Toimed maksale

Teriflunomiini saavatel patsientidel on täheldatud maksasaensüümide aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Maksasaensüümide aktiivsuse suurenemine ilmnes enamasti esimesel kuuel ravikuul.

Ravi ajal teriflunomiidiga on esinenud ravimist indutseeritud maksakahjustust (*drug-induced liver injury*, DILI) ja see on mõnel juhul olnud eluohtlik. Enamik DILI juhtudest esines mõne nädala või kuu möödudes ravi algusest teriflunomiidiga, kuid DILI võib tekkida ka pikaajalisel ravimi kasutamisel.

Eelneva maksakahjustusega patsientidel ja patsientidel, kes kasutavad kaasuvana teisi hepatotoksilisi ravimeid ja/või suurtes kogustes alkoholi, võib ravi ajal teriflunomiidiga olla suurem risk maksasaensüümide sisalduse suurenemiseks ja DILI tekkeks. Patsiente tuleb seetõttu maksakahjustuse sümptomite osas hoolikalt jälgida.

Maksakahjustuse kahtlustamisel tuleb ravi teriflunomiidiga katkestada ja kaaluda kiirendatud eritumisprotseduuri läbiviimist. Kui maksasaensüümide aktiivsuse tõus (rohkem kui kolm korda üle normväärtuse ülemise piiri) on leidnud kinnitust, tuleb ravi teriflunomiidiga katkestada.

Ravi katkestamisel tuleb maksanäitajate analüüsi teha kuni transaminaasi sisalduse normaliseerumiseni.

Hüpoproteineemia

Kuna teriflunomiid seondub valkudega ja seondumine oleneb albumiini kontsentratsioonist, suureneb hüpoproteineemiaga patsientidel ootuspäraselt seondumata teriflunomiidi kontsentratsioon plasmas, nt nefrootilise sündroomi korral. Teriflunomiidi ei tohi kasutada raske hüpoproteineemiaga patsientidel.

Vererõhk

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

Infektsioonid

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

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud seoses teriflunomiidiga raskete infektsioonide sagenemist (vt lõik 4.8). Immunomoduleeriva toime tõttu tuleb siiski kaaluda ravi lõpetamist teriflunomiidiga, kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, ja enne ravi taasalustamist tuleb uuesti hinnata kasu/riski suhet. Pikenenud poolväärtusaja tõttu võib kaaluda kiirendatud eritumist kolestüramiini või aktiivsõega.

Teriflunomiidiga ravi saavatele patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid infektsiooninähtude tekkest oma arstile. Aktiivse ägeda või kroonilise infektsiooniga patsientidel ei tohi ravi teriflunomiidiga alustada enne, kui infektsioon on välja ravitud.

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

Hingamisteede reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on ravi ajal teriflunomiidiga teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD) ja pulmonaalse hüpertensiooni esinemisest.

Eelneva ILD-ga patsientidel on tekkerisk suurem.

ILD võib tekkida igal ajal ravi jooksul ja erinevate sümptomitega.

ILD võib lõppeda surmaga. Kopsusümptomite (nagu köha ja düspnoe) teke või süvenemine võib olla ravi lõpetamise ning vajaduse korral edasiste uuringute põhjuseks. Kui ravimi kasutamise katkestamine on vajalik, tuleb kaaluda kiirendatud eritumisprotseduuri kasutamist.

Hematoloogilised toimed

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

Olemasoleva aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel ning kahjustatud luuüditalitlusega või luuüdi pärssimise ohuga patsientidel on suurem risk hematoloogiliste häirete tekkeks. Selliste toimete ilmnemisel tuleb kaaluda kiirendatud eritumisprotseduuri (vt ülal) kasutamist, et vähendada teriflunomiidi sisaldust vereplasmas.

Raskete hematoloogiliste reaktsioonide, sh pantsütopeenia tekkel tuleb ravi teriflunomiidiga ning mis tahes muu müelosupressiivne ravi katkestada ja kaaluda teriflunomiidi kiirendatud eritumisprotseduuri.

Nahareaktsioonid

Ravi ajal teriflunomiidiga on teatatud tõsiste nahareaktsioonide, mõnikord surmaga lõppeda võiva Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilise epidermaalse nekrolüüsi (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonide (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) esinemisest.

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

Psoriaasi taastekkest (sealhulgas pustulaarne psoriaas) ja eelnevalt esinenud psoriaasi süvenemisest on teatatud ravi ajal teriflunomiidiga. Kaaluda võib ravi katkestamist ja kiirendatud eritumisprotseduuri, arvestades patsientide haigust ja haiguslugu.

Perifeerne neuropaatia

Teriflunomiiniga ravitaval patsientidel on teatatud perifeerse neuropaatia juhtudest (vt lõik 4.8). Pärast ravi lõpetamist teriflunomiidiga paranes enamik patsientidest. Lõplik tulemus varieerus siiski suuresti, st mõnel patsiendil taandus neuropaatia ja mõnel patsiendil jäid sümptomid püsima. Kui teriflunomiidiga ravitaval patsiendil diagnoositakse perifeerne neuropaatia, tuleb kaaluda ravi lõpetamist teriflunomiidiga ja kiirendatud eritumisprotseduuri läbiviimist.

Vaktsineerimine

Kahes kliinilises uuringus on näidatud, et vaktsineerimised inaktiveeritud neoantigeeniga (esmane vaktsineerimine) või *recall*-antigeeniga (kordusvaktsineerimine) on ravi ajal teriflunomiidiga ohutu ja tõhus. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist tuleb vältida kaasuva infektsiooniohu tõttu.

Immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi

Kuna leflunomiid on teriflunomiidi lähteühend, ei soovitata teriflunomiidi ja leflunomiidi koosmanustamist.

Koosmanustamist hulgiskleroosi raviks kasutatavate antineoplastiliste või immunosupressiivsete ravimitega ei ole uuritud. Ohutusuuringutes, kus teriflunomiidi manustati samal ajal beetainterferooni või glatirameeratsetaadiga kuni ühe aasta vältel, ei leitud ühtki spetsiifilist ohutusprobleemi, kuid täheldati kõrvaltoimete sagenemist võrreldes teriflunomiidi monoteerapiaga. Nende ravimikombinatsioonide pikaajaline ohutus hulgiskleroosi ravis ei ole kindlaks tehtud.

Üleminek ravile või ravilt teriflunomiidiga

Kliiniliste andmete põhjal teriflunomiidi samaaegse manustamise kohta beetainterferooni või glatirameeratsetaadiga ei ole ooteaeg vajalik, kui alustada ravi teriflunomiidiga pärast beetainterferooni või glatirameeratsetaadi manustamist või alustada ravi beetainterferooni või glatirameeratsetaadiga pärast teriflunomiidi manustamist.

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

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

Pärast korduvat manustamist 14 mg annusega hulgiskleroosi patsientidele oli mediaanne $t_{1/2z}$ ligikaudu 19 päeva. Kui otsustatakse ravi teriflunomiidiga lõpetada, on teise ravimiga viiekordse poolväärtusaja jooksul (ligikaudu 3,5 kuud, kuid mõnel patsiendil võib see pikem olla) ravi alustamise tulemuseks samaaegne süsteemne saadavus teriflunomiidiga. See võib viia aditiivse toimeni immuunsüsteemile,

mistõttu peab olema ettevaatlik.

Häired ioniseeritud kaltsiumisisalduse määramisel

Ioniseeritud kaltsiumisisalduse määramisel võib esineda ebaõigeid väärtusi ravi ajal leflunomiidi ja/või teriflunomiidiga (leflunomiidi aktiivne metaboliit), olenevalt ioniseeritud kaltsiumi määramiseks kasutatud analüsaatorist (ehk veregaaside analüsaatorist). Seetõttu tuleb ioniseeritud kaltsiumisisalduse vähenemise usutavus leflunomiidiga või teriflunomiidiga ravi saavatel patsientidel kahtluse alla seada. Kahtlaste mõõtmistulemuste korral on soovitatav määrata seerumis albumiiniga seotud kaltsiumi kogusisaldus.

Lapsed

Pankreatiit

Lapsi hõlmavas kliinilises uuringus esines teriflunomiidravi saavatel patsientidel pankreatiidi juhte, millest mõned olid ka ägedad (vt lõik 4.8). Kliiniliste sümptomite hulka kuulusid kõhuvalu, iiveldus ja/või oksendamine. Nendel patsientidel esines seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemine. Tekke aeg oli alates mõnest kuust kuni kolme aastani. Patsientidele tuleb öelda, millised on pankreatiidi iseloomulikud sümptomid. Pankreatiidi kahtlustamisel tuleb teha pankrease ensüümide ja seotud laboratoorsete parameetrite analüüs. Pankreatiidi tuvastamisel tuleb ravi teriflunomiidiga peatada ja alustada kiirendatud eritumisprotseduuriga (vt lõik 5.2).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite farmakokineetilised koostoimed teriflunomiidiga

Teriflunomiidi peamine biotransformatsiooni rada on hüdrolüüs ja kõrvalrada oksüdatsioon.

Tsütokroom P450 (CYP) ja transporterite tugevad indutseerijad

Rifampitsiini (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A indutseerija) korduvate annuste (600 mg üks kord ööpäevas 22 päeva jooksul) ning teiste väljavoolutransporterite P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähiresistentse valgu (BCRP) indutseerijate koosmanustamisel teriflunomiidiga (ühikordne annus 70 mg) vähenes teriflunomiidi süsteemne saadavus ligikaudu 40%. Rifampitsiini ja teisi teadaolevalt tugevatoimelisi CYP ja transporterite indutseerijaid, nagu karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja liht-naistepuna, peab ravi ajal teriflunomiidiga kasutama ettevaatusega.

Kolestüramiin või aktiveeritud süsi

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

Teriflunomiidi farmakokineetilised koostoimed teiste ainetega

Teriflunomiidi mõju CYP2C8 substraadile repagliniidile

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

Teriflunomiidi toime suukaudsetele rasestumisvastastele vahenditele: 0,03 mg etüüüülöstradioli ja 0,15 mg levonorgestreeli

Korduvate teriflunomiidi annuste järel suurenesid etüüüülöstradioli keskmine C_{max} ja AUC_{0-24} (vastavalt 1,58 ja 1,54 korda) ning levonorgestreeli C_{max} ja AUC_{0-24} (vastavalt 1,33 ja 1,41 korda). Kuigi see koostoime teriflunomiidiga ei nõrgenda eeldatavalt suukaudsete rasestumisvastaste vahendite toimet, tuleb seda arvesse võtta suukaudsete rasestumisvastaste vahendite valikul või muutmisel kombinatsioonis teriflunomiidiga.

Teriflunomiidi toime CYP1A2 substraadile kofeiinile

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

Teriflunomiidi toime varfariinile

Teriflunomiidi korduvatel annustel ei olnud mõju S-varfariini farmakokineetikale, mis näitab, et teriflunomiid ei ole CYP2C9 inhibiitor ega indutseerija. Teriflunomiidi koosmanustamisel varfariiniga täheldati siiski rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio, INR*) maksimaalse väärtuse vähenemist 25% võrreldes varfariini monoterapiaga. Seetõttu on teriflunomiidi ja varfariini koosmanustamisel soovitatav INR-i hoolikas kontroll ja jälgimine.

Teriflunomiidi toime orgaanilise anioonide transporteri 3 (OAT3) substraatidele

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

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

Teriflunomiidi korduvate annuste järel suurenesid rosuvastatiini keskmine C_{max} ja AUC (vastavalt 2,65 ja 2,51 korda). Siiski ei esinenud plasma rosuvastatiini sisalduse suurenemise järel tuntavat mõju HMG-CoA reduktaasi aktiivsusele. Rosuvastatiini ja teriflunomiidi koosmanustamisel on soovitatav vähendada rosuvastatiini annust 50%. Teiste BCRP substraatide (nt metotreksaat, topotekaan, sulfasalasiin, daunorubitsiin, doksorubitsiin) ja OATP perekonna, eriti HMG-Co reduktaasi inhibiitorite (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, metotreksaat, nategliniid, repagliniid, rifampitsiin) koosmanustamisel teriflunomiidiga tuleb samuti olla ettevaatlik. Patsiente peab hoolikalt jälgima nende ravimite ülemäärase süsteemse saadavuse sümptomite suhtes ja kaaluda nende ravimite annuse vähendamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kasutamine meestel

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

Rasedus

Andmed teriflunomiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Raseduse ajal kasutatuna võib teriflunomiid põhjustada tõsiseid väärendeid. Raseduse ajal on teriflunomiid vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast ravi lõppu kasutama tõhusaid

rasestumisvastaseid vahendeid nii kaua, kuni teriflunomiidi plasmakontsentratsioon on üle 0,02 mg/l. Selle aja jooksul peavad naised mis tahes rasestumisvastase vahendi kasutamise lõpetamist või selle vahetamist teise vastu arutama oma raviarstiga. Tütarlastele ja/või nende vanematele/hooldajatele tuleb öelda, et nad teataksid oma raviarstile, kui ravi ajal teriflunomiidiga algab patsiendil menstruatsioon. Uutele fertiilses eas patsientidele tuleb jagada teavet rasestumisvastaste vahendite ja võimaliku riski kohta lootele. Kaaluda tuleb suunamist günekoloogi vastuvõtule.

Patsiente tuleb teavitada, et menstruatsiooni hilinemisel või raseduse kahtluse korral mis tahes muul põhjusel, peavad nad rasedustesti tegemiseks kohe teavitama oma arsti. Positiivse tulemuse korral peavad arst ja patsient arutama riske rasedusele. On võimalik, et teriflunomiidi kontsentratsiooni vähendamine veres allpool kirjeldatud kiirendatud eritumisprotseduuri abil menstruatsiooni hilinemise alguses võib vähendada riski lootele.

Teriflunomiidiga ravitavatel naistel, kes soovivad rasestuda, tuleb ravimi manustamine lõpetada. Soovitatav on kiirendatud eritumisprotseduur, et saavutada rutem kontsentratsioon alla 0,02 mg/l (vt allpool).

Ilma kiirendatud eritumisprotseduurita võib teriflunomiidisaldus vereplasmas püsida üle 0,02 mg/l keskmiselt kaheksa kuud, kuid mõnel patsiendil võib kontsentratsiooni vähenemine vereplasmas alla 0,02 mg/l kesta kuni kaks aastat. Niisiis tuleb teriflunomiidi plasmakontsentratsiooni mõõta enne, kui naine hakkab rasedust planeerima. Kui teriflunomiidi mõõdetud kontsentratsioon vereplasmas on alla 0,02 mg/l, tuleb seda uuesti mõõta vähemalt 14-päevase intervalliga. Kui mõlemad plasmakontsentratsioonid on alla 0,02 mg/l, ei ole oodata riski lootele.

Lisateabe saamiseks kontsentratsiooni määramise kohta pöörduge müügiloa hoidja või selle kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

Kiirendatud eritumisprotseduur

Pärast ravi lõpetamist teriflunomiidiga:

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

Pärast emba-kumba kiirendatud eritumisprotseduuri on siiski nõutav kontsentratsiooni vähenemine vereplasmas alla 0,02 mg/l, mõõdetuna kahe eraldi analüüsiga vähemalt 14-päevase intervalliga, ja pooleteise kuu pikkune ooteaeg enne viljastumist pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset mõõtmist vereplasmas.

Nii kolestüramiin kui ka aktiivsöe pulber võivad mõjutada östrogeenide ja progestageenide imendumist sedavõrd, et usaldusväärne kontratseptsioon suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ei ole garanteeritud kiirendatud eritumisprotseduuri vältel kolestüramiini või aktiivsöe pulbriga. Soovitatav on kasutada alternatiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teriflunomiid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kõrvaltoimete, nt pearingluse tekkimisel, millest on teatatud teriflunomiidi lähteaine leflunomiidi puhul, võib väheneda patsiendi võime kontsentreeruda ja asjakohaselt reageerida. Sellistel juhtudel

tuleb autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad patsientidel esinenud kõrvaltoimed ravi ajal teriflunomiidiga (7 mg ja 14 mg) olid peavalu (17,8%, 15,7%), kõhulahtisus (13,1%, 13,6%), ALAT-i sisalduse suurenemine (13%, 15%), iiveldus (8%, 10,7%) ja alopeetsia (9,8%, 13,5%). Üldiselt olid peavalu, kõhulahtisus, iiveldus ja alopeetsia kerged kuni mõõdukad, mööduvad ning viisid harva ravi katkestamiseni.

Teriflunomiid on leflunomiidi peamine metaboliit. Leflunomiidi ohutusprofiil reumatoidartriidi või psoriaatilise artriidiga patsientidel võib olla tähtis teriflunomiidi määramisel hulgiskleroosiga patsientidele.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Teriflunomiidi hinnati 2267-l täiskasvanud patsiendil, kes said teriflunomiidi (1155 patsiendile manustati 7 mg teriflunomiidi ja 1112 patsiendile manustati 14 mg teriflunomiidi) üks kord ööpäevas mediaankestusega 672 päeva neljas platseebkontrolliga uuringus (1045 ja 1002 patsienti said vastavalt 7 mg ja 14 mg teriflunomiidi) ja ühes aktiivkontrolliga võrdlusuuringus (110 patsienti igas teriflunomiidi ravirühmas) ning kellel on ägenemiste ja remissioonidega hulgiskleroos (*Relapsing Multiple Sclerosis*, RMS).

Allpool on välja toodud teriflunomiidiga seotud kõrvaltoimed platseebkontrolliga uuringutes täiskasvanud patsientidel, millest on teavitatud 7 mg või 14 mg teriflunomiidi tarvitamisel. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed reastatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| Organsüsteemi klass | Väga sage | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv | Teadmata |
|----------------------------------|-----------|--|--|------|-----------|----------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | | Gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, bronhiit, sinusiit, farüngiit, tsüstiit, viiruslik gastroenteriit, viiruslik gastroenteriit, suulimaskesta herpes, hambainfektsioon, larüngiit, <i>tinea pedis</i> | Rasked infektsioonid, sealhulgas sepsis ^a | | | |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | | Neutropeenia ^b , aneemia | Kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid < 100 g/l) | | | |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--------------|--|--|
| Immuunsüsteemi häired | | Kerged allergilised reaktsioonid | Ülitundlikkusreaktsioonid (kohesed või viivitusega), sealhulgas anafülaktiline šokk ja angioödem | | | |
| Psühhiaatrilised häired | | Ärevus | | | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Paresteesia, ishias, karpaalkanali sündroom | Hüperesteesia, neuralgia, perifeerne neuropaatia | | | |
| Südame häired | | Südamepekslemine | | | | |
| Vaskulaarsed häired | | Hüpertensioon ^b | | | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | | Interstitsiaalne kopsuhaigus | | | Pulmonaalne hüpertensioon |
| Seedetrakti häired | Kõhulahatus, iiveldus | Pankreatiit ^{b, c} , alakõhuvalu, oksendamine, hambavalu | Stomatiit, Koliit | | | |
| Maksa ja sapiteede häired | Alaniini aminotransferaasi (ALAT) sisalduse suurendamine ^b | Gammaglutamülültransferaasi (GGT) sisalduse suurendamine ^b , aspartaadi aminotransferaadi sisalduse suurendamine ^b | | Äge hepatiit | | Ravimindutseeritud maksakahjustus (DILI) |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | | | Düslipideemia | | | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Alopeetsia | Lööve, akne | Küünekahjustused, psoriaas (sealhulgas pustulaarne) ^{a, b} , rasked nahareaktsioonid ^a | | | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | | Lihaste, luustiku valu, müalgia, artralgia | | | | |
| Neerude ja kuseteede häired | | Pollakisuuria | | | | |
| Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired | | Menorraagia | | | | |
| Üldised häired | | Valu, astenia ^a | | | | |

| | | | | | | |
|---|--|---|------------------------|--|--|--|
| ja manustamiskoha reaktsioonid | | | | | | |
| Uuringud | | Kehakaalu langus, neutrofiilide arvu vähenemine ^b , leukotsüütide arvu vähenemine ^b , vere kreatiniinfosfokinaasi sisalduse suurenemine | | | | |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | | | Posttraumaatiline valu | | | |

a: vt üksikasjalik kirjelduse lõiku

b: vt lõik 4.4

c: laste kontrolliga kliinilise uuringu põhjal on sagedus lastel „sage“; sagedus täiskasvanutel on „aegajalt“

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Alopeetsia

Alopeetsia esines juuste hõrenemisena, juuste tiheduse vähenemisena, juuste väljalangemisena, mis oli või ei olnud seotud juuste tekstuuri muutusega, 13,9%-l patsientidest, kes said ravi 14 mg teriflunomiiniga, võrreldes 5,1% patsientidega, kes said platseebot. Enamikku juhtudest kirjeldati difuussetena või üle peanaha generaliseerunudena (ei teavitatud ühestki täielikust juuste väljalangemisest) ning need esinesid kõige sagedamini esimese kuue kuu jooksul. Nähud taandusid 121 patsiendil 139-st (87,1%) 14 mg teriflunomiidiga ravitud patsientidest. Alopeetsia tõttu katkestati 14 mg teriflunomiidi annuse rühmas ravi 1,3%-l, võrreldes 0,1%-ga platseeborühmas.

Toimed maksale

Platseebokontrolliga uuringutes ilmnis täiskasvanud patsientidel järgnev:

| ALAT-i sisalduse suurenemine (laborianalüüsid) võrreldes algväärtusega – platseebokontrolliga uuringute ohutuspopulatsioonis | | |
|---|--------------------------------|---|
| | Platseebo (n = 997) | Teriflunomiid 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%) |
| ALAT > 3 ULN ja TBILI > 2 ULN | 5/994 (0,5%) | 3/999 (0,3%) |

Transaminaaside aktiivsuse kergest suurenemist (ALAT väiksem kui kolmekordne normväärtuse ülemine piir (ULN) või sellega võrdne) täheldati teriflunomiidiga ravitud patsientidel sagedamini võrreldes platseeboga. Üle kolmekordse ULN-i ja sellest suuremate väärtuste sagedus oli ravirühmade vahel võrdne. Transaminaaside sisalduse suurenemine esines sagedamini esimesel kuuel ravikuul ja oli pärast ravi lõpetamist tagasipöörduv. Taastumiseks kuluv aeg varieerus kuudest aastateni.

Toime vererõhule

Platseebokkontrolliga uuringutes täiskasvanud patsientidel tuvastati järgnev:

- süstoolne vererõhk oli > 140 mm Hg 19,9%-l patsientidest, kellele manustati teriflunomiidi 14 mg ööpäevas, võrreldes 15,5%-ga platseebot saanud patsientidest;
- süstoolne vererõhk oli > 160 mm Hg 3,8%-l patsientidest, kellele manustati teriflunomiidi 14 mg ööpäevas, võrreldes 2,0%-ga platseebot saanud patsientidest;
- diastoolne vererõhk oli > 90 mm Hg 21,4%-l patsientidest, kellele manustati teriflunomiidi 14 mg ööpäevas, võrreldes 13,6%-ga platseebot saanud patsientidest.

Infektsioonid

Platseebokkontrolliga uuringutes täiskasvanud patsientidel ei ilmnunud 14 mg teriflunomiidi ravirühmas tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemist (2,7%) võrreldes platseeborühmaga (2,2%). Tõsiseid oportunistlikke infektsioone esines 0,2%-l mõlemas rühmas. Turustamisjärgselt on teatatud tõsiste, mõnel juhul surmaga lõppevate infektsioonide, sealhulgas sepsise esinemisest.

Hematoloogilised toimed

Platseebokkontrolliga uuringutes täheldati vere valgeliblede (WBC) arvu keskmist vähenemist (< 15% algväärtusest, peamiselt neutrofiilide ja lümfotsüütide vähenemine) täiskasvanud patsientidel, keda raviti teriflunomiidiga, kuigi mõnel patsiendil oli vähenemine suurem. Vererakkude arvu keskmine vähenemine algväärtusega võrreldes tekkis esimese kuue nädala jooksul, seejärel stabiliseerus ravi jätkudes, kuid väiksemal arvul (vähem kui 15% lähteväärtusest). Mõju erütrotsüütide (RBC) arvule (< 2%) ja trombotsüütide arvule (< 10%) oli vähem väljendunud.

Perifeerne neuropaatia

Platseebokkontrolliga uuringutes teatati perifeersest neuropaatiast, sh esines teriflunomiidiga ravitud patsientidel polüneuropaatiat ja mononeuropaatiat (nt karpaalkanali sündroom) sagedamini kui platseebot saanud patsientidel. Platseebokkontrolliga uuringutes oli närvijuhtivuse uuringutega kinnitatud perifeerse neuropaatia esinemissagedus 1,9% (17 patsienti 898-st) ravi ajal 14 mg teriflunomiidiga võrreldes 0,4%-ga (4 patsienti 898-st) platseeborühmas. 14 mg teriflunomiidi rühmas lõpetati ravi viiel perifeerse neuropaatiaga patsiendil. Nendest nelja patsiendi puhul teavitati paranemisest pärast ravi lõpetamist.

Hea- ja pahaloolumulised ning täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)

Kliiniliste uuringute põhjal ilmselt ei suurene teriflunomiidiga pahaloolumuliste kasvaja tekkerisk. Pahaloolumuliste kasvaja, eriti lümfoproliferatiivsete häirete risk suureneb teatud teiste immuunsüsteemi mõjutavate ainete kasutamisel (klassiefekt).

Rasked nahareaktsioonid

Teriflunomiidi turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest nahareaktsioonidest (vt lõik 4.4).

Asteenia

Platseebokkontrolliga uuringutes täiskasvanud patsientidel oli asteenia esinemissagedus vastavalt 2,0%, 1,6% ja 2,2% platseeborühmas, 7 mg teriflunomiidirühmas ning 14 mg teriflunomiidirühmas.

Psoriaas

Platseebokkontrolliga uuringutes oli psoriaasi esinemissagedus 0,3% platseeborühmas, 0,3% 7 mg teriflunomiidirühmas ja 0,4% 14 mg teriflunomiidirühmas.

Seedetrakti häired

Turustamisjärgselt on teriflunomiidiga ravi saanud täiskasvanud patsientidel harva teatatud pankreatiidist, sealhulgas nekrotiseerivast pankreatiidist ja pankrease pseudotsüstist. Pankreasega seotud nähud võivad tekkida igal ajal ravi jooksul teriflunomiidiga, need võivad vajada hospitaliseerimist ja/või ravi.

Lapsed

Vaadeldud ohutusprofiil iga päev teriflunomiidi saavatel lastel (10- kuni 17-aastased) oli üldiselt

sarnane täiskasvanud patsientide profiiliga. Siiski teatati laste uuringus topeltpimedas faasis (166 patsienti: 109 teriflunomiidi ravirühmas ja 57 platseeborühmas) pankreatiidi juhtudest 1,8%-l (2/109) teriflunomiidiga ravi saanud patsientidest, samas kui platseeborühmas ei esinenud ühtegi juhtumit. Üks neist juhtudest viis hospitaliseerimiseni ja vajalik oli korrektiivne ravi. Uuringu avatud faasis teatati teriflunomiidi saanud lastel veel lisaks kahest pankreatiidi juhust (üks nendest oli tõsine, teine mittetõsine ja kerge raskusastmega) ning ühest raskest ägeda pankreatiidi juhust (pseudopapilloomiga). Kolmest patsiendist kaks hospitaliseeriti pankreatiidi tõttu. Nende patsientide kliiniliste sümptomite hulka kuulusid kõhuvalu, iiveldus ja/või oksendamine ning seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemine. Kõik patsiendid tervenesis pärast ravi lõpetamist, kiirendatud eritumisprotseduuri alustamist (vt lõik 4.4) ja korrigeerivat ravi.

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati sagedamini lastel kui täiskasvanutel.

- Alopeetsiast teatati 22,0%-l teriflunomiidiga ravi saanud patsientidest võrreldes 12,3%-ga platseebot saanud patsientidest.
- Infektsioonidest teatati 66,1%-l teriflunomiidiga ravi saanud patsientidest võrreldes 45,6%-ga platseebot saanud patsientidest. Nende hulgas teatati sagedamini nasofarüingiidi ja ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemisest seoses teriflunomiidiga.
- Kreatiniini fosfokinaasi suurenemisest teatati 5,5%-l teriflunomiidiga ravi saanud patsientidest võrreldes 0%-ga platseebot saanud patsientidest. Enamik juhtumeid oli seotud dokumenteeritud füüsilise treeninguga.
- Paresteesiast teatati 11,0%-l teriflunomiidiga ravi saanud patsientidest võrreldes 1,8%-ga platseebot saanud patsientidest.
- Kõhuvalust teatati 11,0%-l teriflunomiidiga ravi saanud patsientidest võrreldes 1,8%-ga platseebot saanud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

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

Üleannustamise ravi

Üleannustamise või mürgistuse korral on eritumise kiirendamiseks soovitatav manustada kolestüramiini või aktiveeritud sütt. Soovitatav eritumisprotseduur on 8 g kolestüramiini kolm korda ööpäevas 11 päeva jooksul. Kui seda ei hästi taluta, võib manustada 4 g kolestüramiini kolm korda ööpäevas 11 päeva jooksul.

Kui kolestüramiin ei ole kättesaadav, võib alternatiivselt manustada 50 g aktiveeritud sütt kaks korda ööpäevas 11 päeva jooksul. Lisaks ei pea kolestüramiini või aktiveeritud söe manustamise päevad olema järjestikused, kui seda ei taluta (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA31.

Toimemehhanism

Teriflunomiid on põletikuvastaste omadustega immunomoduleeriv aine, mis inhibeerib selektiivselt ja tagasipöördvalt mitokondriaalset ensüümi dihüdroorotaadi dehüdrogenaasi (DHO-DH), mis funktsionaalselt ühendub hingamisahelaga. Inhibeerimise tagajärjel vähendab teriflunomiid üldiselt kiiresti jagunevate rakkude proliferatsiooni, mis vajavad kasvuks purimidiini *de novo* sünteesi. Teriflunomiidi hulgiskleroosile ravitoimet avaldav täpne toimemehhanism ei ole täielikult selge, kuid seda vahendab lümfotsüütide arvu vähenemine.

Farmakodünaamilised omadused

Immuunsüsteem

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

QT-intervalli pikendamise potentsiaal

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

Toime neerude tubulaarfunktsioonile

Platseebokontrolliga uuringutes esines teriflunomiidiga ravitud patsientidel seerumi kusihappesisalduse keskmine vähenemine vahemikus 20...30% võrreldes platseeboga. Seerumi fosforisisalduse keskmine vähenemine teriflunomiidi rühmas oli ligikaudu 10% võrreldes platseeboga. Need toimed on arvatavasti seotud tubulaarse eritumise suurenemisega neerudes, mitte glomerulaarfunktsiooni muutustega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Teriflunomiidi tõhusus tõestati kahes platseebokontrolliga uuringus, nn TEMSO- ja TOWE-uuring, milles hinnati 7 mg ja 14 mg teriflunomiidi üks kord ööpäevas manustamise mõju RMS-iga täiskasvanud patsientidel.

Kokku randomiseeriti TEMSO uuringusse 1088 RMS-iga patsienti, kellele manustati 7 mg (n = 366) või 14 mg (n = 359) teriflunomiidi või platseebot (n = 363) kokku 108 nädala jooksul. Kõigil patsientidel oli kinnitatud hulgiskleroosi diagnoos (McDonald'i kriteeriumite alusel (2001)), ägenemistega kliiniline kulg progresseerumisega või ilma ja vähemalt üks ägenemine uuringule eelneva aasta jooksul või vähemalt kaks ägenemist uuringule eelneva kahe aasta jooksul. Uuringusse kaasamisel oli patsientide skoor puudeseisundi laiendatud skaalal (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) $\leq 5,5$.

Keskmine vanus uuringupopulatsioonis oli 37,9 aastat. Enamikul patsientidest (91,5%) oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos, kuid patsientide alarühmal (4,7%) oli sekundaarse progresseerumisega või progresseeruv ägenemistega hulgiskleroos (3,9%). Keskmine ägenemiste arv aasta jooksul enne uuringusse kaasamist oli 1,4, kusjuures 36,2%-l patsientidest oli uuringu alguses gadoliiniumiga esiletulevaid kahjustusi. EDSS-i skoori mediaani algväärtus oli 2,50, 249 patsiendil (22,9%) oli EDSS-i skoori algväärtus $> 3,5$. Haiguse keskmine kestus alates esimeste sümptomite tekkest oli 8,7 aastat. Enamik patsientidest (73%) ei saanud haigust modifitseerivat ravi kahel uuringueelsel aastal. Uuringu tulemused on välja toodud tabelis 1.

Pikaajalised järelkontrolli tulemused TEMSO pikaajalisest pikendatud ohutusuuringu (ravi keskmine kestus ligikaudu 5 aastat, maksimaalne ravi kestus ligikaudu 8,5 aastat) ei näidanud uusi ega ootamatuid ohutusaspekte.

Uuringusse TOWER randomiseeriti kokku 1169 RMS-iga patsienti, kellele manustati teriflunomiidi 7 mg (n = 408) või 14 mg (n = 372) või platseebot (n = 389) varieeruva kestusega ravina, mis lõppes

48 nädalat pärast viimase patsiendi randomiseerimist. Kõigil patsientidel oli kinnitatud hulgiskleroosi diagnoos (McDonaldi kriteeriumite alusel (2005)), ägenemistega kliiniline kulg progresseerumisega või ilma ja vähemalt üks ägenemine uuringule eelneva aasta jooksul või vähemalt kaks ägenemist uuringule eelneva kahe aasta jooksul. Uuringusse kaasamisel oli patsientide skoor puudeseisundi laiendatud skaalal (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\leq 5,5$.

Keskmine vanus uuringupopulatsioonis oli 37,9 aastat. Enamikul patsientidest (97,5%) oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos, kuid patsientide alarühmal (0,8%) oli sekundaarse progresseerumisega või progresseeruv ägenemistega hulgiskleroos (1,7%). Keskmine ägenemiste arv uuringule eelnenud aasta jooksul oli 1,4. Gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste kohta uuringu alguses andmed puuduvad. EDSS-i skoori mediaani algväärtus oli 2,50, 298 patsiendil (25,5%) oli EDSS-i skoori algväärtus $> 3,5$. Keskmine haiguse kestus esimestest sümptomitest oli 8,0 aastat. Enamik patsientidest (67,2%) ei saanud kahel uuringueelsel aastal haigust modifitseerivat ravi. Uuringu tulemused on välja toodud tabelis 1.

Tabel 1. Peamised tulemused (heakskiidetud annuse puhul, ravikavatsusega (ITT) populatsioon)

| | Uuring TEMSO | | Uuring TOWER | |
|--|--------------------------|-----------|--------------------------|-----------|
| | Teriflunomiid 14 mg | Platseebo | Teriflunomiid 14 mg | Platseebo |
| N | 358 | 363 | 370 | 388 |
| Kliinilised tulemused | | | | |
| Retsidiivide sagedus aastas | 0,37 | 0,54 | 0,32 | 0,50 |
| Riski erinevus ($CI_{95\%}$) | -0,17 (-0,26; -0,08)*** | | -0,18 (-0,27; -0,09)**** | |
| Ägenemiseta patsiendid _{108. nädal} | 56,5% | 45,6% | 57,1% | 46,8% |
| Riskitiheduste suhe ($CI_{95\%}$) | 0,72, (0,58; 0,89)** | | 0,63, (0,50; 0,79)**** | |
| Puude püsiv progresseerumine kolm kuud 108. nädalal | 20,2% | 27,3% | 15,8% | 19,7% |
| Riskitiheduste suhe ($CI_{95\%}$) | 0,70 (0,51; 0,97)* | | 0,68 (0,47; 1,00)* | |
| Puude püsiv progresseerumine kuus kuud 108. nädalal | 13,8% | 18,7% | 11,7% | 11,9% |
| Riskitiheduste suhe ($CI_{95\%}$) | 0,75 (0,50; 1,11) | | 0,84 (0,53; 1,33) | |
| MRT tulemusnäitajad | | | Ei mõõdetud | |
| Haiguskoormuse muutus _{108. nädalal} ⁽¹⁾ | 0,72 | 2,21 | | |
| Muutus võrreldes platseeboga | 67%*** | | | |
| Gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste keskmine arv 108. nädalal | 0,38 | 1,18 | | |
| Muutus võrreldes platseeboga ($CI_{95\%}$) | -0,80 (-1,20; -0,39)**** | | | |
| Eraldiseisvate aktiivsete kahjustuste arv skaneeringu kohta | 0,75 | 2,46 | | |
| Muutus võrreldes platseeboga ($CI_{95\%}$) | 69%, (59%; 77%)**** | | | |

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

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

Efektiivsus haiguse suure aktiivsusega patsientidel

Uuringus TEMSO täheldati haiguse suure aktiivsusega patsientide alarühmas (n = 127) järjepidevat ravitoimet ägenemistele ja kolmekuulise puude püsiva progresseerumise suhtes. Haiguse suur aktiivsus oli uuringu ülesehituse tõttu määratletud kui kaks või enam ägenemiseepisoodi ühe aasta vältel koos ühe või enama gadoliiniumiga esiletuleva kahjustusega aju MRT-uuringus. Uuringus TOWER ei tehtud sarnast alarühmaanaluüsi, sest MRT-uuringu tulemusi ei registreeritud. Puuduvad andmed patsientide kohta, kellel puudus ravivastus täiemahulisele adekvaatsele ravikuurile beetainterferooniga (tavaliselt vähemalt aastane ravi), oli eelneval aastal vähemalt üks ägenemiseepisood ravi foonil ja vähemalt üheksa T2 hüperintensiivset kahjustust aju MRT-uuringul või vähemalt üks gadoliiniumiga esiletulev kahjustus, samuti patsientide kohta, kelle ägenemiseepisoodide sagedus eelneval aastal püsis sama või suurenes võrreldes kahe varasema aastaga.

TOPIC oli topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles hinnati 7 mg ja 14 mg teriflunomiidi üks kord päevas manustamist kuni 108 nädala jooksul patsientidel, kellele esines esimene kliiniline demüeliniseeriv juht (keskmine vanus 32,1 aastat). Esmane tulemusnäitaja oli ajaperioodi kestus teise kliinilise episoodini (retsidiivini). Kokku randomiseeriti 618 patsienti, kellele manustati 7 mg (n = 205) või 14 mg (n = 216) teriflunomiidi või platseebot (n = 197). Teise kliinilise juhu risk kahe aasta jooksul oli 35,9% platseeborühmas ning 24,0% teriflunomiidi annuses 14 mg saanud ravirühmas (riskitiheduste suhe: 0,57, 95% usaldusintervall: 0,38...0,87, p = 0,0087). Uuringu TOPIC tulemused kinnitasid teriflunomiidi tõhusust RRMS-i puhul (sealhulgas varane RRMS koos esimese kliinilise demüeliniseeriva juhuga ning ajas ja ruumis levivad MRT kahjustused).

Teriflunomiidi tõhusust võrreldi subkutaanselt manustatava beeta-1a-interferooniga (soovitatavas annuses 44 µg kolm korda nädalas) 324-l randomiseeritud patsiendil uuringus (TENERE) minimaalse ravikestusega 48 nädalat (maksimaalselt 114 nädalat). Esmane tulemusnäitaja oli ravi ebaõnnestumise risk (kinnitust leidnud ägenemine või ravi püsiv katkestamine sõltuvalt sellest, kumb juhtus enne).

Teriflunomiidi 14 mg rühmas katkestas ravi püsivalt 22 patsienti 111-st (19,8%) järgmistel põhjustel: kõrvalnähud (10,8%), tõhususe puudumine (3,6%), muu põhjus (4,5%) või järelkontrollist kõrvalejäämine (0,9%). Beeta-1a-interferooni rühmas katkestas ravi püsivalt 30 patsienti 104-st (28,8%) järgmistel põhjustel: kõrvalnähud (21,2%), tõhususe puudumine (1,9%), muu põhjus (4,8%) või kõrvalekalded uuringuplaanist (1%). Teriflunomiid ei olnud beeta-1a-interferoonist esmase tulemusnäitaja osas parem: Kaplani-Meieri meetodil hinnatud ebaõnnestunud raviga patsientide osakaal 96. nädalal oli teriflunomiidi 14 mg rühmas 41,1% ja beeta-1a-interferooni rühmas 44,4% (p = 0,595).

Lapsed

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

EFC11759/TERIKIDS oli rahvusvaheline topeltpime platseebokontrolliga uuring ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosiga 10...17-aastastel lastel teriflunomiidi üks kord ööpäevas manustamise hindamiseks (kohandatud, et saavutada ekspositsioon, mis vastab 14 mg annusele täiskasvanutel) kuni 96 nädala jooksul, millele järgneb avatud uuringu pikendus. Kõikidel patsientidel oli esinenud vähemalt üks ägenemine eelneva aasta jooksul või vähemalt kaks ägenemist uuringule eelneva kahe aasta jooksul. Neuroloogilised hindamised toimusid sõeluuringul, iga 24 nädala järel kuni uuringu lõppemiseni ja erakorralistel visiitidel kahtlustatud ägenemiste korral. Patsiendid, kellele esines kliiniline ägenemine või kahel järjestikusel uuringul suur MRT aktiivsus, mis hõlmas vähemalt viit uut või suurenevat T2 kahjustust, viidi enne 96. nädalat aktiivse ravi tagamiseks üle avatud uuringusse. Esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese kliinilise ägenemiseni pärast randomiseerimist. Esimest korda kinnitatud kliinilise ägenemiseepisoodi või MRT suure aktiivsuse esinemise aeg (olenevalt sellest, kumb saabus varem) määratleti enne tundlikkusanalüüsis, sest see hõlmas nii kliinilisi kui ka MRT-d puudutavaid tingimusi, mis kvalifitseeruvad üleminekuks avatud uuringusse.

Kokku randomiseeriti 166 patsienti suhtega 2 : 1, kellele manustati teriflunomiidi (n = 109) või platseebot (n = 57). Uuringusse kaasamisel oli patsientide EDSS-i tulemus $\leq 5,5$, keskmine vanus oli 14,6 aastat, keskmine kaal 58,1 kg, keskmine haiguse kestus diagnoosist oli 1,4 aastat ning keskmine T1 gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste arv MRT-uuringul oli algtasemel 3,9 lesiooni. Kõikidel patsientidel oli ägenemiseepisoodide ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos EDSS-i skoori mediaani

algväärtusega 1,5. Keskmise raviperiood oli 362 päeva platseeborühmas ja 488 päeva teriflunomiidi ravirühmas. Topeltpimedast uuringufaasist avatud uuringusse liikumine MRT suure aktiivsuse tõttu oli eeldatust sagedam ning sagedam ja varasem platseeborühmas võrreldes teriflunomiidi ravirühmaga (26% platseeborühmas, 13% teriflunomiidi ravirühmas).

Teriflunomiid vähendas kliinilise ägenemise ohtu 34% võrreldes platseeboga, saavutamata statistilist olulisust ($p = 0,29$) (tabel 2). Eelnevalt määratletud tundlikkusanalüüsis saavutati teriflunomiidiga kliinilise ägenemiseepisoodi või MRT suure aktiivsuse kombineeritud riski statistiliselt oluline vähenemine 43% võrreldes platseeboga ($p = 0,04$) (tabel 2).

Teriflunomiid vähendas uuringus oluliselt uute ja suurenevate T2 lesioonide arvu 55% ($p = 0,0006$) (*post hoc* analüüs, kohandatud ka algaseme T2 arvuga: 34%, $p = 0,0446$) ning gadoliiniumiga esiletulevate T1 lesioonide arvu 75% ($p < 0,0001$) (tabel 2).

Tabel 2. Uuringu EFC11759/TERIKIDS kliinilised ja MRT tulemused

| EFC11759 ITT populatsioon | Teriflunomiid (n = 109) | Platseebo (n = 57) |
|--|---|---|
| Kliinilised tulemusnäitajad | | |
| Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni Kinnitatud ägenemise tõenäosus (95% CI) 96. nädalal <i>Kinnitatud ägenemise tõenäosus (95% CI) 48. nädalal</i> | 0,39 (0,29; 0,48) 0,30 (0,21; 0,39) | 0,53 (0,36; 0,68) 0,39 (0,30; 0,52) |
| Riskitiheduste suhe (95% CI) | 0,66 (0,39; 1,11) [^] | |
| Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni või kõrge aktiivsus MRT-s Kinnitatud ägenemise või MRT-s kõrge aktiivsuse tõenäosus (95% CI) 96. nädalal <i>Kinnitatud ägenemise või MRT-s kõrge aktiivsuse tõenäosus (95% CI) 48. nädalal</i> | 0,51 (0,41; 0,60) 0,38 (0,29; 0,47) | 0,72 (0,58; 0,82) 0,56 (0,42; 0,68) |
| Riskitiheduste suhe (95% CI) | 0,57 (0,37; 0,87) [*] | |
| Peamised MRT tulemusnäitajad | | |
| Uute või uuesti suurenevate T2 kahjustuste arv Hinnanguline (95% CI) <i>Hinnanguline (95% CI) post hoc analüüs, kohandatud ka algaseme T2 arvudega</i> | 4,74 (2,12; 10,57) 3,57 (1,97; 6,46) | 10,52 (4,71; 23,50) 5,37 (2,84; 10,16) |
| Suhteline risk (95% CI) Suhteline risk (95% CI), post hoc analüüs, kohandatud ka algaseme T2 arvudega | 0,45 (0,29; 0,71) ^{**} 0,67 (0,45; 0,99) [*] | |
| Kohandatud T1 gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste arv, hinnanguline (95% CI) | 1,90 (0,66; 5,49) | 7,51 (2,48; 22,70) |
| Suhteline risk (95% CI) | 0,25 (0,13; 0,51) ^{***} | |
| [^] $p \geq 0,05$ võrreldes platseeboga, [*] $p < 0,05$, [*] $p < 0,001$, ^{***} $p < 0,0001$ Tõenäosus põhineb Kaplani-Meieri meetodil ja 96. nädal oli uuringuravi lõpp (EOT). | | |

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada teriflunomiidi sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemusi hulgiskleroosi ravis lastel alates sünnist kuni 10 aasta vanuseni (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise mediaanaeg on 1...4 tundi pärast suure biosaadavusega (ligikaudu 100%) teriflunomiidi korduvat suukaudset annustamist.

Toidul pole teriflunomiidi farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal arvatud keskmiste prognoositud farmakokineetiliste parameetrite järgi, milles kasutati tervete vabatahtlike ja hulgiskleroosiga patsientide andmeid, saavutatakse tasakaalukontsentratsioon aeglaselt (st 95% tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 100 päevaga (3,5 kuuga)) ning hinnanguline AUC akumulatsiooni suhe on ligikaudu 34-kordne.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Teriflunomiid eritub seedetraktist peamiselt sapi kaudu muutumatul kujul ja kõige tõenäolisemalt otsese sekretsiooni teel. Teriflunomiid on väljavoolustransporteri BCRP substraat, mis võib olla kaasatud otsesse sekretsiooni. Kahekümne ühe päeva jooksul eritub kokku 60,1% manustatud annusest rooja (37,5%) ja uriiniga (22,6%). Pärast kiiret eritumisprotseduuri kolestüramiiniga eritus täiendavalt 23,1% (peamiselt roojaga). Kasutades tervete vabatahtlike ja hulgiskleroosiga patsientide populatsioonil farmakokineetika mudelit, oli teriflunomiidi farmakokineetiliste parameetrite individuaalse prognoosi põhjal $t_{1/2z}$ mediaan pärast 14 mg korduvaid annuseid ligikaudu 19 päeva. Pärast ühekordset intravenooset manustamist oli teriflunomiidi kogukliirens 30,5 ml/h.

Kiirendatud eritumisprotseduur: kolestüramiin ja aktiveeritud süsi

Teriflunomiidi eritumist vereringest saab kiirendada kolestüramiini või aktiivsöe manustamisega, häirides eeldatavasti reabsorptsiooniprotsesse sooles.

11-päevase teriflunomiidi eritumise kiirendamise protseduuri ajal (kas 8 g kolestüramiini kolm korda päevas, 4 g kolestüramiini kolm korda päevas või 50 g aktiivsütt kaks korda päevas pärast ravi lõpetamist teriflunomiidiga) mõõdetud teriflunomiidi kontsentratsioon on näidanud, et need raviskeemid olid teriflunomiidi eritumise kiirendamisel tõhusad, vähendades teriflunomiidi kontsentratsiooni vereplasmas üle 98%; kolestüramiin vähendas kontsentratsiooni aktiivsöest kiiremini. Pärast ravi katkestamist teriflunomiidiga ja 8 g kolestüramiini manustamist kolm korda ööpäevas, vähenes teriflunomiidi kontsentratsioon vereplasmas 1. päeva lõpuks 52%, 3. päeva lõpuks 91%, 7. päeva lõpuks 99,2% ja 11. päeva lõpuks 99,9%. Valik kolme eritumisprotseduuri vahel peab lähtuma patsiendi ravimitaluvusest. Kui 8 g kolestüramiini kolm korda ööpäevas hästi ei taluta, võib kasutada 4 g kolestüramiini kolm korda ööpäevas. Alternatiivselt võib kasutada ka aktiivsütt (kui teriflunomiidi plasmakontsentratsiooni pole vaja kiiresti vähendada, ei pea 11 päeva olema järjestikused).

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

proportsionaalselt.

Eri patsiendirühmade omadused

Sugu ja vanus

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

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

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

Lapsed

Lastel kehakaaluga > 40 kg, kelle raviks kasutati annust 14 mg üks kord ööpäevas, olid püsikontsentratsiooni väärtused sarnased sama raviskeemiga täiskasvanud patsientide püsikontsentratsiooni väärtustega.

Lastel kehakaaluga > 40 kg, kelle raviks kasutati annust 7 mg üks kord ööpäevas (tuginedes piiratud kliinilistele andmetele ja simulatsioonidele), olid püsikontsentratsiooni väärtused sarnased 14 mg üks kord ööpäevas raviskeemiga täiskasvanud patsientide püsikontsentratsiooni väärtustega.

Täheldatud püsiseisundi minimaalsed kontsentratsioonid olid indiviidide lõikes väga erinevad, nagu täheldati hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Teriflunomiidi korduv suukaudne manustamine hiirtele, rottidele ja koertele vastavalt kuni 3, 6 ja 12 kuu jooksul näitas, et peamised toksilisuse sihtmärgid olid luuüdi, lümfisüsteem, suuõõs/seedetrakt, reproduktiivsüsteem ning pankreas. Tähteldati ka oksüdatiivset toimet erütrotsüütidele. Aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine ja mõju immuunsüsteemile, sh leukopeenia, lümfopeenia ja sekundaarsed infektsioonid, olid seotud toimetega luuüdi ja/või lümfisüsteemile. Enamik mõjudest peegeldavad ühendi peamist toimemehhanismi (rakkude jagunemise pärssimine). Loomad on teriflunomiidi farmakoloogia ning seega ka selle toksilisuse suhtes tundlikumad kui inimesed. Seetõttu tekkisid loomadel toksilised toimed inimesele terapeutilise või väiksema sisalduse juures.

Genotoksiline ja kartsinogeenne potentsiaal

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

Rottidel ja hiirtel ei ole leitud tõendeid kartsinogeense toime kohta.

Reproduktsoonitoksilisus

Toimeid rottide fertiilsusele ei täheldatud, hoolimata teriflunomiidi negatiivsetest toimetest meesreproduktiivlundeile, sh spermatoosidide arvu vähenemine. Enne ravimata emasrottidega paaritumist teriflunomiidi saanud isarottide järglastel ei täheldatud väliseid väärendeid. Teriflunomiid oli rottidel ja küülikutel inimese terapeutilisse vahemikku jäävates annustes embrüotoksiline ning teratogeenne. Kõrvaltoimeid täheldati järglastel ka siis, kui teriflunomiidi

manustati tiinetele rottidele gestatsiooni ja laktatsiooni ajal. Teriflunomiidravi saanud meeste vahendatud embrüofetaalse toksilisuse riski peetakse väikseks. Naiste plasma kokkupuude ravitud patsiendi sperma kaudu on hinnanguliselt 100 korda väiksem kui plasma kokkupuude pärast 14 mg teriflunomiidi suukaudset manustamist.

Juveniilne toksilisus

Juveniilses eas rottidel, kes said suukaudset teriflunomiidi seitsme nädala jooksul alates võõrutamisest kuni suguküpsuseni, ei ilmnunud kahjulikku mõju kasvule, füüsilisele või neuroloogilisele arengule, õppimisvõimele ja mälule, liikumisaktiivsusele, seksuaalsele arengule ega viljakusele. Kõrvaltoimed hõlmasid aneemiat, lümfoitse reaktsiooni vähenemist, annusest sõltuvat vähenenud T-rakkudest sõltuvat antikehade vastust ning märkimisväärselt vähenenud IgM-i ja IgG kontsentratsiooni, mis üldiselt langesid kokku täiskasvanud rottidel korduvannuse toksilisuse uuringute tähelepanekutega. Siiski ei leitud juveniilsetel rottidel esinenud B-rakkude arvu suurenemist täiskasvanud rottidel. Selle erinevuse tähtsus on teadmata, kuid nagu enamiku teiste leidude puhul, ilmnas ka siin täielik tagasipöördumine.

Kuna loomad on teriflunomiidi suhtes väga tundlikud, kasutati noortel rottidel väiksemaid annuseid kui lastel ja noorukitel kasutatavad maksimaalsed inimesel soovitatavad annused (MRHD).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüdroksüpropüülselluloos (E463)

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumitärklisglükolaat

Magneesiumstearaat (E470b)

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/Alu/PVC//alumiiniumpaber): 14, 28, 30, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Blisterpakend (OPA/Alu/PVC//alumiiniumpaber), kalendermärgistusega pakend: 14, 28, 84 ja 98

õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

1090522

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.01.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2023