

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Teriflunomide Accord 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Teriflunomide Accord 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Teriflunomide Accord 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg teriflunomiidi (*teriflunomidum*).

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks tablett sisaldab 79 mg laktoosmonohüdraati.

Teriflunomide Accord 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

*Teadaolevat toimet omav abiaine*

Üks tablett sisaldab 72 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Teriflunomide Accord 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helerohelist sinakas-hallikat kuni helerohekat sinakat värvi kuusnurkse kujuga ligikaudu  $7,3 \times 6,9$  mm õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrikis „T1” ja teine külg on sile.

Teriflunomide Accord 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinist värvi viisnurkse kujuga ligikaudu  $7,3 \times 7,2$  mm õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrikis „T2” ja teine külg on sile.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima hulgiskleroosi ravis kogenud arst.

#### Annustamine

*Täiskasvanud*

Teriflunomiidi soovitatav annus täiskasvanutel on 14 mg üks kord ööpäevas.

### *Lapsed (10-aastased ja vanemad)*

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

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

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

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Teriflunomide Accord'i tuleb kasutada ettevaatusega 65-aastastel ja vanematel patsientidel, sest andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta on ebapiisavad.

#### *Neerukahjustus*

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

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

#### *Maksakahjustus*

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

### *Lapsed (vanuses alla 10 aasta)*

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

### Manustamisviis

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh klass C).

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

Imetavad naised (vt lõik 4.6).

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

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

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

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

Raske hüpoproteineemiaga patsiendid, nt nefrootilise sündroomi puhul.

## 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Monitoorimine

#### *Enne ravi*

Enne ravi alustamist teriflunomiidiga tuleb hinnata järgmist (vt lõik 4.4):

- vererõhk;
- alaniini aminotransferaas/seerumi glutamaat-püruvaat transaminaas (ALAT/SGPT);
- täielik hemogramm koos leukotsüütide diferentsiaallooduse ja trombotsüütide arvuga.

#### *Ravi ajal*

Teriflunomiidiga ravi ajal tuleb jälgida järgmist:

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

### Kiirendatud eliminatsiooniprotseduur

Teriflunomiid eritub vereplasmast aeglaselt. Ilma kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita kulub keskmiselt 8 kuud, et saavutada kontsentratsiooni langus vereplasmas alla 0,02 mg/l, kuid individuaalse varieeruvuse tõttu võib toimeaine eliminatsioon kesta kuni 2 aastat. Kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri saab kasutada mistahes ajal pärast teriflunomiidi manustamise lõpetamist (protseduuri üksikasju vt lõigud 4.6 ja 5.2).

### Toimed maksale

Teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse tõusu (vt lõik 4.8). Tõus ilmnes enamasti esimesel 6 ravikuul.

Ravi ajal teriflunomiidiga on täheldatud ravimist tingitud maksakahjustuse juhte, mis mõnikord on olnud eluohtlikud. Enamik ravimist tingitud maksakahjustuse juhtudest tekkisid mõne nädala kuni mõne kuu jooksul pärast ravi alustamist teriflunomiidiga, kuid ravimist tingitud maksakahjustus võib tekkida ka pikaajalisel ravil.

Maksaensüümide aktiivsuse tõusu ja ravimist tingitud maksakahjustuse risk teriflunomiidiga seoses on suurem patsientidel, kellel on eelnev maksakahjustus, kes saavad samaaegset ravi teiste hepatotoksiliste ravimitega ja/või tarbivad alkoholi märkimisväärses koguses. Seetõttu peab patsiente hoolikalt jälgima maksakahjustuse nähtude ja sümptomite suhtes.

Maksakahjustuse kahtluse korral tuleb ravi teriflunomiidiga katkestada ja kaaluda kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri. Ravi teriflunomiidiga tuleb lõpetada, kui maksaensüümide tõus rohkem kui 3 korda üle normväärtuse üläpiiri on leidnud kinnitust.

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

### Hüpoproteineemia

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

### Vererõhk

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

### Infektsioonid

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

Platseebokontrolliga uuringutes ei täheldatud teriflunomiidiga seoses raskete infektsioonide sagenemist (vt lõik 4.8). Teriflunomiidi immunomoduleeriva toime tõttu tuleb siiski kaaluda ravi lõpetamist teriflunomiidiga, kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, ning enne ravi taasalustamist tuleb uuesti hinnata kasu/riski suhet. Pika poolväärtusaja tõttu võib kaaluda eritumise kiirendamist kolestüramiini või aktiivsõega.

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

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

### Hingamisteede reaktsioonid

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

Risk võib olla suurem patsientidel, kellel on anamneesis interstitsiaalne kopsuhaigus ravi ajal teriflunomiidiga.

Interstitsiaalne kopsuhaigus võib tekkida igal ajal ravi vältel ning avalduda kliiniliselt erinevalt. Interstitsiaalne kopsuhaigus võib lõppeda surmaga. Esmaselt tekkivad respiratoorsed sümptomid nagu püsiv köha ja düspnoe võivad olla põhjuseks ravi katkestamisele ja asjakohaseks täiendavaks uurimiseks. Kui on vajalik ravimi manustamise katkestamine, tuleb kaaluda kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri.

### Hematoloogilised toimed

Täheldati vere valgeliblede arvu keskmist langust vähem kui 15% lähteväärtusest (vt lõik 4.8).

Ettevaatusabinõuna peab enne ravi alustamist olema äsja tehtud täielik hemogramm koos leukotsüütide diferentsiaallooduse ja trombotsüütide arvuga ning ravi ajal peab täielikku hemogrammi kontrollima kui see on näidustatud kliiniliste sümptomite ja nähtude alusel (nt infektsioonid).

Eelneva aneemia, leukopeenia ja/või trombotsütopeeniaga patsientidel ning kahjustatud luuüditalitlusega või luuüdi pärssimise ohuga patsientidel on suurem oht hematoloogiliste häirete tekkeks. Selliste toimete tekkimisel tuleb kaaluda kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri (vt ülal) teriflunomiidi taseme vähendamiseks vereplasmas.

Raskete hematoloogiliste reaktsioonide, k.a pantsütopeenia tekkel tuleb ravi teriflunomiidiga ja mistahes muu müelosupressiivne ravi katkestada ja kaaluda teriflunomiidi kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri.

### Nahareaktsioonid

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

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

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

### Perifeerne neuropaatia

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

### Vaktsineerimine

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

### Immunosupressiivne või immunomoduleeriv ravi

Leflunomiid on teriflunomiidi lähteaine, mistõttu ei soovitata teriflunomiidi ja leflunomiidi koosmanustamist.

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

### Üleminek ravile või ravilt teriflunomiidiga

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

Natalizumabi pika poolväärtusaja tõttu võib organismis sisalduda mõlemat ravimit ja avalduda immunoloogilised koostoimed ravi alustamisel teriflunomiidiga kuni 2...3 kuud pärast ravi lõpetamist

natalizumabiga. Seetõttu peab olema ettevaatlik, minnes üle ravilt natalizumabiga ravile teriflunomiidiga.

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

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

#### Mõju ioniseeritud kaltsiumi sisalduse määramisele

Sõltuvalt kasutatavast ioniseeritud kaltsiumi analüsaatorist (nt vere gaasianalüsaator) võib ioniseeritud kaltsiumi sisalduse mõõtetulemus ravi ajal leflunomiidi ja/või teriflunomiidiga (leflunomiidi aktiivne metaboliit) olla väärtelt liiga madal. Seetõttu tuleb leflunomiidi või teriflunomiidiga ravitavatel patsientidel täheldatud ioniseeritud kaltsiumi sisalduse languse usaldusväärsusse suhtuda kahtlevalt. Kaheldavate mõõtetulemuste korral on soovitatav määrata albumiinkorrigeeritud seerumi kaltsiumi kogusisaldus.

#### Lapsed

##### *Pankreatiit*

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

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

##### *Laktoos*

Teriflunomide Accord'i tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

##### *Naatrium*

Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Teiste ainete farmakokineetilised koostoimed teriflunomiidiga

Teriflunomiidi peamine biotransformatsiooni rada on hüdrolyüs ja kõrvalrada oksüdatsioon.

##### *Tsütokroom P450 (CYP) ja transporterite tugevad indutseerijad.*

Rifampitsiini (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A indutseerija) korduvate annuste (600 mg üks kord ööpäevas 22 päeva jooksul) ning väljavoolutransporterite P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähiresistentse proteiini (BCRP) koosmanustamine teriflunomiidiga (ühikordne annus 70 mg) langes teriflunomiidi süsteemne saadavus ligikaudu 40%. Rifampitsiini ja muid teadaolevalt

tugevatoimelisi CYP ja transporterite indutseerijaid nagu karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoini ja liht-naistepuna peab ravi ajal teriflunomiidiga kasutama ettevaatlikult.

#### *Kolestüramiin või aktiivsüsi*

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

#### Teriflunomiidi farmakokineetilised koostoimed teiste ainetega

##### *Teriflunomiidi toime CYP2C8 substraadile, repagliniidile*

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

##### *Teriflunomiidi toime suukaudsetele rasestumisvastastele ravimitele; 0,03 mg etinüülestradiooli ja 0,15 mg levonorgestreeli*

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

##### *Teriflunomiidi toime CYP1A2 substraadile, kofeiinile*

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

##### *Teriflunomiidi toime varfariinile*

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

##### *Teriflunomiidi toime orgaanilise anioonide transporteri 3 (OAT3) substraatidele*

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt tõusid 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 (OATP1B1/3) substraatidele*

Teriflunomiidi korduvate annuste järgselt tõusid rosuvastatiini keskmine  $C_{max}$  ja AUC (vastavalt 2,65 ja 2,51 korda). Rosuvastatiini süsteemse saadavuse suurenemisel vereplasmas ei olnud siiski nähtavat mõju HMG-CoA-reduktaasi aktiivsusele. Rosuvastatiini 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 substraatide (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, metotreksaat, nategliniid, repagliniid, rifampitsiin) ning teriflunomiidi koosmanustamisel 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 madalaks (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 väärarenguid. Teriflunomiid on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

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

Patsiente tuleb teavitada, et menstruatsiooni hilinemisel või raseduse kahtluse korral mistahes muul põhjusel, peavad nad lõpetama teriflunomiidi manustamise ja otsekohe teavitama oma arsti, et teha rasedustest ja positiivse tulemuse korral peavad arst ja patsient arutama ohtu rasedusele. On võimalik, et teriflunomiidi kontsentratsiooni kiire langetamine veres järgnevalt kirjeldatud kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri abil menstruatsiooni hilinemise alguses võib vähendada riski lootele. Teriflunomiidiga ravitavatel naistel, kes soovivad rasestuda, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja soovitatav on kiirendatud eliminatsiooniprotseduur, et saavutada kiiremini kontsentratsioon alla 0,02 mg/l (vt allpool).

Ilma kiirendatud eliminatsiooniprotseduurita võib teriflunomiidi tase vereplasmas püsida üle 0,02 mg/l keskmiselt 8 kuud, kuid mõnel patsiendil võib kontsentratsiooni langus vereplasmas alla 0,02 mg/l kesta kuni 2 aastat. Seetõttu tuleb teriflunomiidi kontsentratsiooni vereplasmas mõõta enne, kui naispatsient üritab rasestuda. Kui teriflunomiidi mõõdetud kontsentratsioon vereplasmas on alla 0,02 mg/l, tuleb seda uuesti mõõta vähemalt 14-päevase intervalliga. Kui mõlemal määramiskorral on kontsentratsioonid vereplasmas alla 0,02 mg/l, ei ole oht lootele ootuspärane. Lisaküsimuste tekkimisel proovide analüüsimise kohta pöörduge palun müügiloa hoidja või tema kohaliku esindaja poole (vt lõik 7).

### *Kiirendatud eliminatsiooniprotseduur*

Pärast ravi lõpetamist teriflunomiidiga

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

Pärast emba-kumba kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri on siiski nõutav kontsentratsiooni langus vereplasmas alla 0,02 mg/l, mõõdetuna 2 eraldi analüüsiga vähemalt 14-päevase intervalliga ning pooleteise kuu pikkune ooteaeg enne viljastumist pärast nõutava kontsentratsiooni esmakordset mõõtmist vereplasmas.

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

## Imetamine

Loomkatsed on näidanud teriflunomiidi eritumist rinnapiimaga. Teriflunomiid on vastunäidustatud imetavatele naistele (vt lõik 4.3).

## Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Teriflunomide Accord ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Kõrvaltoimete, nt pööratud tekkimisel, millest on teatatud teriflunomiidi lähteaine leflunomiidi puhul, võib väheneda patsiendi võime kontsentreeruda ja asjakohaselt reageerida. Sellistel juhtudel peavad patsiendid vältima autojuhtimist ja masinate kasutamist.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Gripp Ülemiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon Bronhiit Sinusiit Farüngiit Tsüstiit Viiruslik gastroenteriit Suulimaskesta herpes Hambainfektsioon Larüngiit <i>Tinea pedis</i>	Rasked infektsioonid k.a sepsis <sup>a</sup>			
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia <sup>b</sup> Aneemia	Kerge trombotsütopeenia (trombotsüüdid <100 x 10 <sup>9</sup> /l)			
Immuunsüsteemi häired		Kerged allergilised reaktsioonid	Ülitundlikkusreaktsioonid (kiiret tüüpi või hilised), k.a anafülaksia ja angioödeem			
Psühhiaatrilised häired		Ärevus				
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia Ishias Karpaaltunneli sündroom	Hüpersteesia Neuralgia Perifeerne neuropaatia			
Südame häired		Palpitatsioonid				
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon <sup>b</sup>				
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Interstitsiaalne kopsuhaigus			Pulmonaalne hüpertensioon
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Iiveldus	Pankreatiit <sup>b,c</sup> Valu ülakõhus Oksendamine Hambavalu	Stomatiit Koliit			
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus <sup>b</sup>	Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse (GGT) tõus <sup>b</sup> Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus <sup>b</sup>		Äge hepatiit		Ravimist tingitud maksa-kahjustus
Ainevahetus- ja toitumishäired			Düslipideemia			

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	Lööve Akne	Küünte kahjustused Psoriaas (k.a pustuloosne psoriaas) <sup>a,b</sup> Rasked nahareaktsioonid <sup>a</sup>			
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihaste ja luude valu Müalgia Artralgia				
Neerude ja kuseteede häired		Pollakisuuria				
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Menorraagia				
Üldised häired ja manustamiskohad ja reaktsioonid		Valu Asteenia				
Uuringud		Kehakaalu langus Neutrofiilide arvu langus <sup>b</sup> Leukotsüütide arvu langus <sup>b</sup> Kreatiini fosfokinaasi sisalduse tõus veres				
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Posttraumaatilise valu			

<sup>a</sup>: vt üksikasjaliku kirjelduse alalõiku

<sup>b</sup>: vt lõik 4.4

<sup>c</sup>: laste kontrolliga kliinilise uuringu põhjal on sagedus lastel „sage“; täiskasvanutel on sagedus „aeg-ajalt“.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Alopeetsia*

Alopeetsiast teatati kui juuste hõrenemisest, juuste tiheduse vähenemisest või juuste väljalangemisest, koos juuste tekstuuri muutusega või ilma 13,9% patsientidest, keda raviti 14 mg teriflunomiidiga, võrreldes 5,1% patsientidega, kes said platseebot.

Enamikku juhtudest kirjeldati difuussetena või üle peanaha generaliseerununa (täielikust juuste väljalangemisest ei teatatud); need tekkisid sagedamini esimese 6 kuu jooksul ning taandusid 121 patsiendil 139-st (87,1%), keda raviti teriflunomiidiga annuses 14 mg. Alopeetsia tõttu katkestati ravi 1,3% teriflunomiidi 14 mg annuse rühmas, võrreldes 0,1% platseeborühmas.

##### *Toimed maksale*

Täiskasvanud patsientide platseebokontrolliga uuringutes täheldati järgmist:

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

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

#### *Toimed vererõhule*

Platseebokontrolliga uuringutes täiskasvanutel täheldati järgmist:

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

#### *Infektsioonid*

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

#### *Hematoloogilised toimed*

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

#### *Perifeerne neuropaatia*

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

#### *Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata neoplasmad (k.a tsiüstid ja polüübid)*

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

#### *Rasketest nahareaktsioonid*

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

### Asteenia

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

### Psoriaas

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

### Seedetrakti häired

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

### Lapsed

Täheldatud ohutusprofiil lastel (vanuses 10...17 aastat), kellele manustati teriflunomiidi iga päev, oli üldiselt sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Uuringus lastega (166 patsienti: 109 teriflunomiidi rühmas ja 57 platseeborühmas) teatati siiski pankreatiidist 1,8% (2/109) teriflunomiidiga ravitud patsientidest, võrreldes juhtude puudumisega platseeborühmas topeltpimendatud faasis. Üks neist juhtudest nõudis haiglaravi ja vajab korrigeerivat ravi. Lastel, keda raviti teriflunomiidiga uuringu avatud faasis, tekkis 2 täiendavat pankreatiidijuhtu (ühest teatati kui tõsisest kõrvaltoimest, teine oli mittetõsine juht kerge intensiivsusega) ja teatati ühest raskest ägeda pankreatiidi juhust (koos pseudopapilloomiga). Neist kolmest patsiendist kaks vajasis haiglaravi. Kliinilised sümptomid olid muuhulgas kõhuvalu, iiveldus ja/või oksendamine ning neil patsientidel oli amülaasi ja lipaasi aktiivsus seerumis tõusnud. Kõik patsiendid paranesid pärast ravi katkestamist ja kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri (vt lõik 4.4) ning korrigeerivat ravi.

Järgmistest kõrvaltoimetest teatati lastel sagedamini kui täiskasvanutel:

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

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

## Ravi

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Teriflunomiid on põletikuvastase toimega immuunmoduleeriv aine, mis inhibeerib selektiivselt ja taaspöörduvalt mitokondriaalset ensüümi dihüdroorotaadi dehüdrogenaasi (DHO-DH), mis seondub funktsionaalselt hingamisahelaga. Pärssimise tulemusena vähendab teriflunomiid üldiselt kiirelt jagunevate rakkude proliferatsiooni, mis vajavad kasvuks pürimidiini *de novo* sünteesi. Teriflunomiidi täpset toimemehhanismi hulgiskleroosile veel täielikult ei mõisteta, kuid seda vahendab T-lümfotsüütide arvu langus.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *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 3 ravikuul ning seejärel tase püsis ravi lõpuni.

##### *QT-intervalli pikendamise potentsiaal*

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

##### *Toime neerude tubulaarfunktsioonile*

Platseebokontrolliga uuringutes täheldati teriflunomiidiga ravitud patsientidel seerumi kusihappesisalduse keskmist langust 20%...30%, võrreldes platseebot saanud patsientidega. Seerumi fosforisisalduse keskmine langus teriflunomiidi rühmas oli ligikaudu 10%, võrreldes platseeboga. Neid toimed on arvatavasti seotud tubulaarse eritumise tõusuga neerudes, mitte glomerulaarfunktsiooni muutustega.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Teriflunomiidi efektiivsust tõestati kahes platseebokontrolliga uuringus, nn TEMSO- ja TOWER-uuringutes, milles hinnati teriflunomiidi, manustatuna täiskasvanutele annuses 7 mg ja 14 mg üks kord ööpäevas RMS-iga patsientidele.

TEMSO-uuringusse juhuslikustati kokku 1088 RMS-iga patsienti, kellele manustati teriflunomiidi 7 mg (n = 366) või 14 mg (n = 359) või platseebot (n = 363) kokku 108 nädala jooksul. Kõigil patsientidel oli kinnitatud hulgiskleroosi diagnoos (McDonald'i kriteeriumite alusel (2001)), ägenemistega kliiniline kulg progresseerumisega või ilma ja vähemalt 1 ägenemine uuringule eelneva aasta jooksul või vähemalt 2 ägenemist uuringule eelneva 2 aasta jooksul. Uuringusse kaasamisel oli

patsientide skoor puudeseisundi laiendatud skaalal (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS)  $\leq 5,5$ . Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 37,9 aastat. Enamikul patsientidest (91,5%) oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos, kuid patsientide alarühmal (4,7%) oli sekundaarse progresseerumisega või progresseeruv ägenemistega hulgiskleroos (3,9%). Keskmine ägenemiste arv uuringule eelnenud aastal oli 1,4 ning 36,2% patsientidest oli gadoliiniumiga esiletulevad kahjustused uuringu alguses. Mediaanne EDSS-skoor uuringu alguses oli 2,50; 249 patsiendi (22,9%) EDSS-skoori lähteväärtus oli  $> 3,5$ . Haiguse keskmine kestus alates esimeste sümptomite tekkest oli 8,7 aastat. Enamik patsientidest (73%) ei saanud haigust modifitseerivat ravi 2 uuringueelsel aastal. Uuringu tulemused on esitatud tabelis 1.

TEMZO-uuringu pikaajalise (ravi mediaanne tildkestus ligikaudu 5 aastat, maksimaalne ravi kestus ligikaudu 8,5 aastat) ohutuse jätku-uuringu järelkontrolli kaugtulemustes ei ilmnenud uusi või ootamatuid ohutusleide.

TOWER-uuringusse juhuslikustati 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 juhuslikustamist. Kõigil patsientidel oli kinnitatud hulgiskleroosi diagnoos (McDonald'i kriteeriumite alusel (2005)), ägenemistega kliiniline kulg progresseerumisega või ilma ja vähemalt 1 ägenemine uuringule eelneva aasta jooksul või vähemalt 2 ägenemist uuringule eelneva 2 aasta jooksul. Uuringusse kaasamisel oli patsientide skoor puudeseisundi laiendatud skaalal (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS)  $\leq 5,5$ . Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 37,9 aastat. Enamikul patsientidest (97,5%) oli ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgiskleroos, kuid patsientide alarühmal (0,8%) oli sekundaarse progresseerumisega või progresseeruv ägenemistega hulgiskleroos (1,7%). Keskmine ägenemiste arv uuringule eelnenud aastal oli 1,4. Gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste kohta andmed puuduvad. Mediaanne EDSS-skoor uuringu alguses oli 2,50. 298 patsiendi (25,5%) EDSS skoor uuringu alguses oli  $> 3,5$ . Haiguse keskmine kestus alates esimeste sümptomite tekkest oli 8,0 aastat. Enamik patsientidest (67,2%) ei saanud haigust modifitseerivat ravi 2 uuringueelsel aastal. Uuringu tulemused on esitatud tabelis 1.

**Tabel 1. Peamised tulemused heakskiidetud annuse korral ravikavatsuslikus populatsioonis**

N	TEMZO-uuring		TOWER-uuring	
	Teriflunomiid 14 mg 358	Platseebo 363	Teriflunomiid 14 mg 370	Platseebo 388
<b>Kliiniline tulemus</b>				
Ägenemiste sagedus aasta kohta	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Riski erinevus (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Ägenemiseta patsiendid 108. nädalal	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Riskitiheduste suhe (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,72 (0,58; 0,89)**		0,63 (0,50; 0,79)****	
Puude püsiv progresseerumine 3 kuud 108. nädalal	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Riskitiheduste suhe (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
puude püsiv progresseerumine 6 kuud 108. nädalal	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Riskitiheduste suhe (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MRT tulemusnäitajad				
Haiguskoormuse muutus 108. nädalal <sup>(1)</sup>	0,72	2,21	Ei mõõdetud	
<i>Muutus platseebo suhtes</i>	67%***			



N	TEMZO-uuring		TOWER-uuring	
	Teriflunomiid 14 mg 358	Platseebo 363	Teriflunomiid 14 mg 370	Platseebo 388
Gadoliiniumiga esiletulevate kahjustuste keskmine arv 108. nädalal	0,38	1,18		
Muutus platseebo suhtes (CI <sub>95%</sub> )	-0,80 (-1,20; -0,39)***			
Eraldiseisvate aktiivsete kahjustuste arv skaneeringu kohta	0,75	2,46		
Muutus platseebo suhtes (CI <sub>95%</sub> )	69% (59%; 77%)***			

\*\*\* p < 0,0001; \*\* p < 0,001; \* p < 0,01; \* p < 0,05, võrreldes platseeboga (1) haiguskoormus – kahjustuse (T2 ja T1 hüpodensne) kogumaht milliliitris

Efektiivsus haiguse kõrge aktiivsusega patsientidel:

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

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

TOPIC oli topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuring, milles hinnati teriflunomiidi annuses 7 mg ja 14 mg üks kord ööpäevas kuni 108 nädalat esimese kliinilise demüeliniseerumisjuhuga patsientidel (keskmine vanus 32,1 aastat). Esmane tulemusnäitaja oli aeg teise kliinilise episoodi tekkeni (taasteke). Kokku 618 patsienti (naisi 67,8% ja mehi 32,2%) juhuslikustati saama ravi teriflunomiidiga annuses 7 mg (n = 205) või 14 mg (n = 216) või platseebot (n = 197). Teise kliinilise episoodi risk 2 aasta vältel oli platseeborühmas 35,9% ja 14 mg teriflunomiidi rühmas 24,0% (riskide suhe: 0,57; 95% usaldusvahemik: 0,38...0,87, p = 0,0087). TOPIC-uuringu tulemused kinnitasid teriflunomiidi efektiivsust ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi ravis (sh varajane ägenemiste ja remissioonidega kulgev hulgisklerosis koos demüeliniseerumise esimeste nähtude ja MRT-uuringul tuvastatud kahjustuste levikuga ajas ja ruumis).

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

## Lapsed

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

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

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

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

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

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

Uuringu EFC11759 ravikavatsuslik populatsioon	Teriflunomiid (N = 109)	Platseebo (N = 57)
<b>Kliiniline tulemusnäitaja</b>		
Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni, kinnitatud ägenemise tõenäosus (95% CI) 96. nädalal	0,39 (0,29; 0,48)	0,53 (0,36; 0,68)
kinnitatud ägenemise tõenäosus (95% CI) 48. nädalal	0,30 (0,21; 0,39)	0,39 (0,30; 0,52)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,66 (0,39; 1,11) <sup>^</sup>	
Aeg esimese kinnitatud kliinilise ägenemiseni või kõrge aktiivsus MRT-uuringus, kinnitatud ägenemise või MRT-uuringus kõrge aktiivsuse tõenäosus (95% CI) 96. nädalal	0,51 (0,41; 0,60)	0,72 (0,58; 0,82)
kinnitatud ägenemise või MRT-uuringus kõrge aktiivsuse tõenäosus (95% CI) 48. nädalal	0,38 (0,29; 0,47)	0,56 (0,42; 0,68)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,57 (0,37; 0,87) <sup>*</sup>	

Uuringu EFC11759 ravikavatsuslik populatsioon	Teriflunomiid (N = 109)	Platseebo (N = 57)
<b>Peamised MRT tulemusnäitajad</b>		
Uute või suurenenud T2 kahjustuskollete kohandatud arv, hinnang (95% CI) <i>hinnang (95%CI), tagasivaatavas analüüsis kohandatud ka T2 arvu lähteväärtusega</i>	4,74 (2,12; 10,57) 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), <i>tagasivaatavas analüüsis kohandatud ka T2 arvu lähteväärtusega</i>	0,45 (0,29; 0,71)** 0,67 (0,45; 0,99)*	
Gadoliiniumiga esiletulevate T1 kahjustuskollete kohandatud arv, hinnang (95% CI)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Suhteline risk (95% CI)	0,25 (0,13; 0,51)***	
$\wedge p \geq 0,05$ võrreldes platseeboga, * $p < 0,05$ , ** $p < 0,001$ , *** $p < 0,0001$ CI = usaldusvahemik Tõenäosus hinnatuna Kaplan-Meieri meetodil ja uuringuravi lõppes 96. nädalal		

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama teriflunomiidi sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemusi hulgiskleroosi ravist lastel alates sünnist kuni vanuseni 10 aastat (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

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

Toidul pole teriflunomiidi farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

Tervete vabatahtlike ja hulgiskleroosiga patsientide andmetega teostatud populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal arvatud keskmiste ennustatavate farmakokineetiliste parameetrite järgi saavutatakse tasakaalukontsentratsioon aeglaselt (st 95% tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 100 päevaga (3,5 kuuga)) ja hinnanguline AUC akumulatsiooni suhe on ligikaudu 34-kordne.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

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

#### *Kiirendatud eliminatsiooniprotseduur kolestüramiini ja aktiivsöega*

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

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

#### Eri patsiendirühmade omadused

##### *Sugu ja eakad*

Tervetel patsientidel ja hulgiskleroosiga patsientidel tuvastati populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal mitu varieeruvust põhjustavat tegurit: vanus, kehakaal, sugu, rass ning albumiini ja bilirubiini tasemed. 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 vajalik kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega patsientidel.

### *Lapsed*

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

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Korduvtoksilisus

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

### Genotoksilisus ja kartsinogeensus

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

Rottidel ja hiirtel ei täheldatud tõendeid kartsinogeensusel.

### Reproduktioonitoksilisus

Toimeid rottide fertiilsusele ei täheldatud, hoolimata teriflunomiidi negatiivsetest toimetest meesreproduktiivlünditele, k.a spermatoosidide arvu vähenemine. Isasrottide, kellele manustati enne ravimata emasrottidega paaritumist teriflunomiidi, poegadel ei täheldatud väliseid vääramendeid. Teriflunomiid oli rottidel ja küülikutel inimese terapeutilisse vahemikku jäävatel annustel embrüotoksiline ja teratogeenne. Kõrvaltoimeid poegadel täheldati ka siis, kui teriflunomiidi manustati rasedatele rottidele gestatsiooni ja laktatsiooni ajal. Teriflunomiidiga ravi meeste vahendatud embrüofetaalse toksilisuse riski peetakse madalaks. Naiste plasma kokkupuude ravitud patsiendi sperma kaudu on hinnanguliselt 100 korda madalam kui plasma kokkupuude pärast 14 mg teriflunomiidi suukaudset manustamist.

### Arengutoksilisus

Arenevatel rottidel, kellele manustati teriflunomiidi suukaudselt 7 nädalat alates võõrutamisest kuni suguküpsuseni, ei avaldunud kõrvaltoimeid kasvule, füüsilisele ega neuroloogilisele arengule, õppimisele ja mälule, liikumisaktiivsusele, seksuaalsele arengule ega viljakusele. Kõrvaltoimed olid aneemia, lümfoidse reageerimisvõime vähenemine, annusest sõltuvalt vähenenud T-rakkudest sõltuv antikehade reaktsioon ning IgM ja IgG kontsentratsioonide oluline vähenemine, mis ühtisid täiskasvanud rottide korduvtoksilisuse uuringute tähelepanekutega. Noortel rottidel täheldatud B-rakkude suurenemist täiskasvanud rottidel siiski ei täheldatud. Selle erinevuse olulisus pole teada, kuid näidati täielikku pöördumist nagu ka enamiku teiste leidude puhul. Loomade suure tundlikkuse tõttu teriflunomiidi suhtes olid noored rotid kokkupuutes väiksema annusega kui lapsed ja noorukid maksimaalse inimesele soovitatud annuse korral.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumitärklisglükolaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Hüdroksüpropüülselluloos  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

##### *7 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk (E553b)  
Makrogool (E1521)  
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)  
Kollane raudoksiid (E172)

##### *14 mg õhukese polümeerikattega tabletid*

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk (E553b)  
Makrogool (E1521)  
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium-alumiinium blistrid, mis on pakendatud karpi, mis sisaldab 14, 28, 84 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium-alumiinium perforeeritud üheannuselised blistrid, mis on pakendatud karpi, mis sisaldab 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 või 98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

#### 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiinium-alumiinium blistrid, mis on pakendatud karpi, mis sisaldab 28 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiinium-alumiinium perforeeritud üheannuselised blistrid, mis on pakendatud karpis, mis sisaldab 28 x 1 või 84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll De Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039  
Hispaania

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/22/1693/005 14 tabletti  
EU/1/22/1693/006 14 x 1 tabletti (üksikannus)  
EU/1/22/1693/007 28 tabletti  
EU/1/22/1693/008 28 x 1 tabletti (üksikannus)  
EU/1/22/1693/009 84 tabletti  
EU/1/22/1693/010 84 x 1 tabletti (üksikannus)  
EU/1/22/1693/011 98 tabletti  
EU/1/22/1693/012 98 x 1 tabletti (üksikannus)

### 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/22/1693/001 28 tabletti  
EU/1/22/1693/002 28 x 1 tabletti (üksikannus)  
EU/1/22/1693/003 84 tabletti  
EU/1/22/1693/004 84 x 1 tabletti (üksikannus)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. november 2022.

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Holland

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

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

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

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- koolitusmaterjalid tervishoiutöötajatele;
- patsiendi teabekaart.

Koolitusmaterjal tervishoiutöötajatele peab sisaldama järgmisi olulisi elemente:

1. Tervishoiutöötajad peavad patsientidega arutama esimese retsepti väljakirjutamisel ning regulaarselt ravi ajal alljärgnevat Teriflunomide Accord'i spetsiifilisi ohutusküsimusi, k.a laboratoorseid analüüse ja ettevaatusabinõusid, mis on vajalikud ohutuks kasutamiseks:
  - maksatoimete oht,
    - maksatalitluse laboratoorsete analüüside vajadus enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal;
    - patsiendi teavitamine maksahaiguse nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest teavitada tervishoiutöötajat, kui need tekivad;
  - võimalik teratogeensus oht
    - meenutada rasestumisvõimelistele naistele, kaasa arvatud noorukitele ja nende vanematele või hooldajatele, et Teriflunomide Accord on vastunäidustatud rasedatele ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta ravi ajal ja pärast seda tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid;
    - hinnata regulaarselt raseduse võimalikkust naispatsientidel, k.a vanuses kuni 18 aastat;
    - rääkida tüdrukutele ja nende vanematele või hooldajatele vajadusest pöörduda arstile, kui Teriflunomide Accord'iga ravitaval tüdrukul tekib menstruatsioon. Uusi rasestumisvõimelisi patsiente peab nõustama rasestumisvastaste vahendite kasutamises ja teavitama võimalikust riskist lootele;
    - kontrollida võimalikku rasedust enne ravi alustamist;
    - teavitada rasestumisvõimelisi naisi efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadusest ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda;
    - meenutada patsiendile, et nad teavitaksid otsekohe arsti rasestumisvastase vahendi kasutamise lõpetamisest või enne kontratseptsioonimeetodi vahetamist;
    - kui naine rasestub vaatamata rasestumisvastase vahendi kasutamisele, tuleb Teriflunomide Accord'i võtmine lõpetada ja otsekohe võtta ühendust oma arstiga, kes peab
      - kaaluma kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri ja arutama seda patsiendiga,
      - teatama igast rasedusjuhtumist Accord Healthcare'le helistades või kontakteerudes [täidetakse riiklikul tasandil asjakohaste kontaktandmetega], olenemata täheldatud kõrvalnähtudest;
  - hüpertensioonioht
    - kontrollida hüpertensiooni anamneesi ning et vererõhku ravitakse adekvaatselt ravi ajal,
    - vajadus kontrollida vererõhku enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal;
  - hematoloogiliste toimete oht
    - arutada vererakkude arvu vähenemise ohtu (mõjutab peamiselt valgeid vereliblesid) ning vererakkude täieliku diferentsiaallooduse vajadust enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal vastavalt nähtudele ja sümptomitele;
  - infektsioonide/tõsiste infektsioonide oht

- arutada vajadust võtta ühendust arstiga, kui tekivad infektsiooni nähud või sümptomid või kui patsient manustab teisi immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid. Tõsise infektsiooni tekkimisel kaaluda kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri.
2. Meeldetuletus anda patsientidele või nende seaduslikule esindajale patsiendi teabekaart koos täidetud kontaktandmetega ja asenduskaart vastavalt vajadusele.
  3. Meeldetuletus arutada patsiendiga või tema seadusliku esindajaga regulaarselt patsiendi teabe kaardi sisu igal konsultatsioonil vähemalt üks kord aastas ravi ajal.
  4. Üleskutse patsientidele võtta ühendust oma hulgiskleroosi raviarsti või perearstiga, kui nad täheldavad endal nähtusid või sümptomeid, mida on kirjeldatud patsiendi teabe kaardis.
  5. Retsepti uuendamisel kontrollitakse kõrvaltoimete ilmumist, arutatakse olemasolevaid ohte ja nende ennetamist ning kontrollitakse, et on tagatud adekvaatne jälgimine.

Teabekaart patsientidele on kooskõlas pakendi infolehega ja sisaldab järgmisi olulisi elemente:

1. Meeldetuletus nii patsientidele kui ka neid ravivatele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ravi teriflunomiidiga, ravimiga, mille kohta kehtib järgnev:
  - rasedad ei tohi manustada;
  - rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit;
  - ravile peab eelnema raseduse kontroll;
  - mõjutab maksatalitlust;
  - mõjutab vererakkude arvu ja immuunsüsteemi.
2. Teave patsiendi koolitamiseks oluliste kõrvaltoimete kohta
  - pöörata tähelepanu nähtudele ja sümptomitele, mis võivad viidata maksahaigusele või infektsioonile, ning nende tekkimisel võtta kiiresti ühendust oma arsti või tervishoiutöötajaga;
  - meenutada naispatsientidele nõuet teavitada oma arsti, kui nad toidavad last rinna piimaga;
  - meeldetuletus rasestumisvõimelistele naistele, k.a tüdrukutele ja nende vanematele või hooldajatele
    - kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal teriflunomiidiga ja pärast seda,
    - arst nõustab loote võimalike riskide ja tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamise osas,
    - peatada ravi teriflunomiidiga otsekohe, kui nad kahtlustavad endal rasedust, ning võtta otsekohe ühendust oma arstiga;
  - meeldetuletus tüdrukute vanematele või hooldajatele
    - võtta ühendust oma arstiga, kui tüdrukul tekib esimene menstruatsioon, et saada nõustamist võimalikult riskist lootele ja rasestumisvastaste vahendite vajadusest;
  - kui rasestumisvõimeline naine rasestub:
    - meenutada kiirendatud eliminatsiooniprotseduuri nii patsientidele kui arstidele;
  - meenutada patsientidele vajadust näidata oma teabe kaarti arstidele ja tervishoiutöötajatele, kes tegelevad nende raviga (eriti erakorralise meditsiinilise abi vajaduse tekkimisel või uue arsti või tervishoiutöötaja kaasamisel);
  - märkida kaarti esimese retsepti kuupäev ja ravimit määranud arsti kontaktandmed.
3. Üleskutse patsientidele lugeda hoolikalt pakendi infolehte.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Teriflunomide Accord 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*teriflunomidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7 mg teriflunomiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll De Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039, Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1693/005  
EU/1/22/1693/006  
EU/1/22/1693/007  
EU/1/22/1693/008  
EU/1/22/1693/009  
EU/1/22/1693/010  
EU/1/22/1693/011  
EU/1/22/1693/012

**13. PARTII NUMBER**

Lot

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

Teriflunomide Accord 7 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ÜHEANNUSELINE BLISTER JA BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADINIMETUS**

Teriflunomide Accord 7 mg tabletid  
teriflunomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Suukaudne



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADINIMETUS

Teriflunomide Accord 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*teriflunomidum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett  
28 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll De Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039, Hispaania

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/22/1693/001  
EU/1/22/1693/002  
EU/1/22/1693/003  
EU/1/22/1693/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Teriflunomide Accord 14 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
ÜHEANNUSELINE BLISTER JA BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADINIMETUS**

Teriflunomide Accord 14 mg tabletid  
teriflunomiid

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Accord

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Suukaudne

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Teriflunomide Accord 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid Teriflunomide Accord 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid teriflunomiid (*teriflunomidum*)

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

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

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Teriflunomide Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Teriflunomide Accord'i kasutamist
3. Kuidas Teriflunomide Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Teriflunomide Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Teriflunomide Accord ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Teriflunomide Accord

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

##### Milleks Teriflunomide Accord'i kasutatakse

Teriflunomide Accord'i kasutatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanutel ja lastel ning noorukitel (10-aastastel ja vanematel).

##### Mis on hulgiskleroos

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

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

- kõndimisraskused;
- nägemisprobleemid;
- tasakaaluprobleemid.

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

##### Kuidas Teriflunomide Accord toimib

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

## **2. Mida on vaja teada enne Teriflunomide Accord'i kasutamist**

### **Teriflunomide Accord'i ei tohi kasutada**

- kui olete teriflunomiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on kunagi tekkinud raske nahalööve või naha koorumine, villid ja/või haavandid suus pärast teriflunomiidi või leflunomiidi võtmist;
- kui teil on raske maksahaigus;
- kui te olete rase, arvate, et võite olla rase, või imetate;
- kui teil on immuunsüsteemi mõjutav raske haigus, nt omandatud immuunpuudulikkuse sündroom (AIDS);
- kui teil on probleeme luudiga või madal punaste või valgete vereliblede või trombotsüütide arv veres;
- kui teil on tõsine infektsioon;
- kui teil on raske neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi;
- kui teie vere valgusisaldus on oluliselt langenud (hüpoproteineemia).

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

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Teriflunomide Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on maksahaigus ja/või tarbite alkoholi suurtes kogustes, võib teie arst määrata vereanalüüsid enne ravi, ravi ajal või vastavalt kliinilistele sümptomitele, et kontrollida, kui hästi teie maks toimib; kui analüüsitulemused viitavad maksaprobleemile, võib arst peatada ravi Teriflunomide Accord'iga; palun lugege lõiku 4;
- kui teil on kõrge vererõhk (hüpertensioon), sõltumata sellest, kas te ravite seda või mitte. Teriflunomide Accord võib põhjustada vererõhu kerget tõusu; teie arst kontrollib teie vererõhku enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt; palun lugege lõiku 4;
- kui teil on tõsiseid nahareaktsioone;
- kui teil on hingamisteede sümptomid;
- kui teil on nõrkus, tuimus ja valu kätes ning jalgades;
- kui teid on plaanis vaktsineerida;
- kui te saate samaaegset ravi leflunomiidi ja Teriflunomide Accord'iga;
- kui te lähete üle ravile või ravilt Teriflunomide Accord'iga;
- kui teil plaanitakse spetsiifilist vereanalüüsi (kaltsiumisisalduse määramine verest); analüüs võib ekslikult näidata tegelikust madalamat kaltsiumisisaldust veres.

### **Hingamisteede reaktsioonid**

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

### **Lapsed ja noorukid**

Teriflunomide Accord ei ole ette nähtud lastele vanuses kuni 10 aastat, sest ravimi toimet selles hulgiskleroosi patsientide vanuserühmas ei ole uuritud.

Eelnevalt loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka laste kohta. Laste ja nende hooldajate jaoks on oluline järgnev teave:

- teriflunomiidiga ravitud patsientidel on täheldatud kõhunäärmepõletikku. Kõhunäärmepõletiku kahtlusel võib teie lapse raviarst määrata vere laboratoorseid uuringuid.

### **Muud ravimid ja Teriflunomide Accord**

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

Kindlasti öelge oma arstile või apteekrile, kui võtate mistahes ravimit järgnevalt loetletutest:

- leflunomiidi, metotreksaati või muid immuunsüsteemi mõjutavaid ravimeid (kutsutakse tihti immunosuppressantideks või immunomodulaatoriteks);
- rifampitsiini (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks);
- karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiini epilepsia raviks;

- liht-naistepuna (depressioonivastane taimne ravim);
- repagliniidi, pioglitazoni, nategliniidi või rosiglitazoni suhkurtõve vastu;
- daunorubitsiini, doksorubitsiini, paklitakseeli või topotekaani kasvaja raviks;
- duloksetiini depressiooni, kusepidamatuse või suhkurtõvega kaasneva neeruhaiguse raviks;
- alosetrooni raske kõhulahtisuse raviks;
- teofüllini astma raviks;
- tisanidiini, mis on lihaseid lõõgastav ravim;
- varfariini, mis on vere hüübimist takistav ravim (antikoagulant);
- suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid (etiniülöstradiool, levonorgestrel);
- tsefakloori, bensüülpenitsilliini või tsiprofloksatsiini infektsiooni raviks;
- indometatsiini, ketoprofeeni valu või põletiku raviks;
- furosemiidi südamehaiguste raviks;
- tsimetidiini maohappesuse vähendamiseks;
- zidovudiini HIV-infektsiooni raviks;
- rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini hüperkolesteroleemia (kõrge kolesteroolisisalduse) raviks;
- sulfasalasiini põletikulise soolehaiguse või reumatoidartriidi raviks;
- kolestüramiini kõrge kolesteroolisisalduse või maksahaigusest põhjustatud sügeluse raviks;
- aktiveeritud sütt, et vähendada ravimite või teiste ainete imendumist.

### **Rasedus ja imetamine**

**Ärge võtke** Teriflunomide Accord'i, kui te olete **rase** või arvate, et võite olla rase. Kui te olete rase või jääte Teriflunomide Accord'i võtmise ajal rasedaks, suureneb oht väärengutega lapse sünniks. Rasestumisvõimelised naised ei tohi ilma usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutamata seda ravimit kasutada.

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

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

Kummalgi juhul tuleb vereanalüüsiga kontrollida, et toimeaine on teie kehast piisavalt väljunud, ja peate saama kinnituse oma raviarstilt, et teriflunomiiditase veres on rasestumiseks piisavalt madal.

Lisateavet laboratoorsete analüüside kohta küsige oma arstilt.

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

### Kontratseptsioon

Teriflunomide Accord'iga ravi ajal ja pärast seda peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

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

- Tehke seda niikaua, kuni teriflunomiidi tase veres on piisavalt madal – seda kontrollib teie arst.
- Arutage oma arstiga, milline rasestumisvastane vahend sobib teile kõige paremini ja mida teha, kui tekib vajadus rasestumisvastast vahendit vahetada.

Ärge võtke Teriflunomide Accord'i imetamise ajal, sest teriflunomiid eritub rinnapiima.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **Teriflunomide Accord sisaldab laktoosi**

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

### **Teriflunomide Accord sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **3. Kuidas Teriflunomide Accord'i kasutada**

Ravi Teriflunomide Accord'iga peab toimuma hulgiskleroosi ravis kogenud arsti järelevalve all.

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

### **Täiskasvanud**

Soovitav annus on üks 14 mg tablett ööpäevas.

### **Lapsed ja noorukid (10-aastased ja vanemad)**

Annus sõltub kehakaalust:

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

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

### Manustamisviis ja -tee

Teriflunomide Accord on suukaudne ravim. Teriflunomide Accord'i võetakse iga päev ühe ööpäevase annusena mistahes kellaajal.

Tablett tuleb alla neelata vähese veega.

Teriflunomide Accord'i võib võtta nii koos toiduga kui ilma.

### **Kui te võtate Teriflunomide Accord'i rohkem, kui ette nähtud**

Kui olete võtnud liiga palju Teriflunomide Accord'i, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, mis on sarnased lõigus 4 kirjeldatutega.

### **Kui te unustate Teriflunomide Accord'i võtta**

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

### **Kui te lõpetate Teriflunomide Accord'i võtmise**

Ärge lõpetage Teriflunomide Accord'i võtmist ega muutke annust enne oma arstiga eelnevalt konsulteerimata.

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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



## Tõsised kõrvaltoimed

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

**Sage** (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhunäärmepõletik, mille sümptomid võivad muuhulgas olla tugev valu kõhupiirkonnas, iiveldus või oksendamine (esinemissagedus lastel on sage ja täiskasvanutel aeg-ajalt).

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

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

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal):

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

**Muud kõrvaltoimed** võivad tekkida järgneva sagedusega.

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

- peavalu;
- kõhulahtisus, iiveldus;
- ALAT tõus (teatud maksaensüümide taseme tõus veres) vereanalüüsis;
- juuste hõrenemine.

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

- gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, bronhiit, sinusiit, kurguvalu ja ebamugavustunne neelamisel, tsüstiit, viiruslik gastroenteriit, suuõõne limaskesta herpes, hambainfektsioon, larüngiit, jala seeninfektsioon;
- laboratoorsed näitajad - punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia), maksatalitluse laboratoorsete näitajate, vere valgeliblede (vt lõik 2) ning lihasensüümi (kreatiini fosfokinaas) muutused;
- kerged allergilised reaktsioonid;
- ärevustunne;
- surisemis- või torkimistunne, nõrkustunne, tuimus, surisev või torkiv tunne või valu alaseljas või jalas (ishias); käte ja sõrmede tuimus, põletustunne, surisev või torkiv tunne või valu (karpaalkanali sündroom);
- tuntav südameklõppimine;
- vererõhu tõus;
- halb enesetunne (oksendamine), hambavalu; valu ülakõhus;
- lööve, akne;
- kõõluste, liigete, luude või lihaste valu (lihas-skeleti valu);
- tavalisest sagedasema urineerimise vajadus;
- vererohked menstruatsioonid;
- valu;
- jõuetus või nõrkustunne (asteenia);
- kehakaalu langus.

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

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

**Harv** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- maksapõletik või -kahjustus.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal):

- kõrge vererõhk kopsudes.

### **Lapsed ja noorukid (10-aastased ja vanemad)**

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

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

- kõhunäärmepõletik.

### **Kõrvaltoime test teatamine**

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

## **5. Kuidas Teriflunomide Accord'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Teriflunomide Accord sisaldab**

#### Teriflunomide Accord 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Toimeaine on teriflunomiid. Üks tablett sisaldab 7 mg teriflunomiidi.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, naatriumitärklisglükolaat, hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), talk (E553b), makrogool (E1521), indigokarmiini alumiiniumlakk (E132), kollane raudoksiid (E172).

#### Teriflunomide Accord 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

- Toimeaine on teriflunomiid. Üks tablett sisaldab 14 mg teriflunomiidi.

- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, maisitärklis, mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, hüdroksüpropüültselluloos, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid, hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), talk (E553b), makrogool (E1521), indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).

### **Kuidas Teriflunomide Accord välja näeb ja pakendi sisu**

#### Teriflunomide Accord 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Teriflunomide Accord 7 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on helerohest sinakas-hallikat kuni helerohekat sinakat värvi kuusnurkse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrukis „T1” ja teine külg on sile.

Teriflunomide Accord on saadaval karpides, mis sisaldavad:

- 14, 28, 84 või 98 tabletti alumiinium-alumiinium blistrites;
- 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 või 98 x 1 tabletti alumiinium-alumiinium perforeeritud üheannuselistes blistrites.

#### Teriflunomide Accord 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Teriflunomide Accord 14 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on sinist värvi viisnurkse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „T2” ja teine külg on sile.

Teriflunomide Accord on saadaval karpides, mis sisaldavad:

- 28 või 84 tabletti alumiinium-alumiinium blistrites;
- 28 x 1 või 84 x 1 tabletti alumiinium-alumiinium perforeeritud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll De Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
Barcelona, 08039, Hispaania

### **Tootja**

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul. Lutomińska 50,  
95-200, Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Holland

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.

Tηλ: +30 210 74 88 821

**Infoleht on viimati uuendatud**

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