

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Teriflunomid Galenika 14 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 69 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetloplave, bikonveksne filmom obložene tablete u obliku peterokuta, nominalne duljine 7,4 mm, s utisnutom oznakom '14' s jedne strane i bez oznake s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Teriflunomid Galenika je indiciran za liječenje odraslih bolesnika i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina i starijih s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (MS) (vidjeti dio 5.1 za važne informacije o populacijama u kojih je utvrđena djelotvornost lijeka).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Odrasli

U odraslih, preporučena doza teriflunomida je 14 mg jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 10 godina i stariji)

U pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 10 godina i starijih), preporučena doza ovisi o tjelesnoj težini:

- Pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom > 40 kg: 14 mg jedanput na dan.
- Pedijatrijski bolesnici s tjelesnom težinom ≤ 40 kg: 7 mg jedanput na dan.

Pedijatrijski bolesnici koji dosegnu stabilnu tjelesnu težinu iznad 40 kg trebaju prijeći na dozu od 14 mg jedanput na dan.

Teriflunomid Galenika dostupan je samo u obliku filmom obloženih tableta u dozi od 14 mg. Stoga Teriflunomid Galenika nije moguće primjenjivati u bolesnika kojima je potrebna doza manja od pune doze od 14 mg. Ako je potrebna alternativna doza, treba koristiti druge lijekove koji sadrže teriflunomid, a koji pružaju tu mogućnost.

Filmom obložene tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

H A L M E D
09 - 05 - 2025
ODOBRENO

Posebne populacije

Starija populacija

Teriflunomid Galenika se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega koji se ne liječe dijalizom.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji se liječe dijalizom nisu ispitivani. Teriflunomid je kontraindiciran u toj populaciji (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Teriflunomid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija (mlađi od 10 godina)

Sigurnost i djelotvornost teriflunomida u djece mlađe od 10 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Filmom obložene tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati cijele, s malo vode.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Trudnice ili žene reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja teriflunomidom i nakon liječenja sve dok su koncentracije lijeka u plazmi iznad 0,02 mg/l (vidjeti dio 4.6). Trudnoća se mora isključiti prije početka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Dojilje (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s teškim imunodeficijntnim stanjima, npr. sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS).

Bolesnici sa značajno oštećenom funkcijom koštane srži ili značajnom anemijom, leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom.

Bolesnici s teškom aktivnom infekcijom do njezina izlječenja. (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega na dijalizi, zato što u toj skupini nema dovoljno kliničkog iskustva.

Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. kod nefrotskog sindroma.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nadzor

Prije liječenja

Prije početka liječenja teriflunomidom treba provjeriti:

- Krvni tlak

- alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT)
- kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu sliku leukocita i broj trombocita

Tijekom liječenja

Tijekom liječenja teriflunomidom treba pratiti sljedeće:

- krvni tlak
 - periodično provjeriti
- alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT)
 - jetrene enzime treba odrediti najmanje svaka četiri tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i redovito ih kontrolirati nakon toga.
 - Razmotrite dodatno praćenje kada se Teriflunomid Galenika daje bolesnicima s postojećim poremećajima jetre, kada se daje s drugim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima ili prema potrebi u skladu s kliničkim znakovima i simptomima kao što su neobjašnjive mučnine, povraćanja, bol u abdomenu, umor, anoreksija ili žutica i/ili tamna mokraća. Jetrene enzime treba odrediti svaka dva tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a nakon toga najmanje svakih 8 tjedana tijekom najmanje 2 godine od početka liječenja.
 - Ako ALT (SGPT) poraste 2 do 3 puta iznad gornje granice normale, razine enzima se moraju određivati svaki tjedan.
- Tijekom liječenja treba napraviti kompletnu krvnu sliku na temelju kliničkih znakova i simptoma (npr. infekcija).

Postupak ubrzane eliminacije

Teriflunomid se sporo eliminira iz plazme. Bez postupka ubrzane eliminacije, potrebno je prosječno 8 mjeseci da se koncentracija u plazmi spusti ispod 0,02 mg/l, iako zbog individualnih varijacija u klirensu tvari to može potrajati i do 2 godine. Postupak ubrzane eliminacije može se primijeniti u bilo kojem trenutku nakon prekida primjene teriflunomida (za pojednostavljeni postupak vidjeti dijelove 4.6 i 5.2).

Učinci na jetru

U bolesnika koji primaju teriflunomid uočeno je povišenje jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Ta su se povišenja uglavnom dogodila unutar prvih 6 mjeseci liječenja.

Tijekom liječenja teriflunomidom uočeni su slučajevi oštećenja jetre uzrokovani lijekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI), koji su ponekad bili opasni po život. Većina slučajeva oštećenja jetre uzrokovane lijekovima nastala je u vremenu od nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci nakon početka liječenja teriflunomidom, a mogu se javiti i kod produljene primjene.

Rizik od povećanja razine jetrenih enzima i oštećenja jetre uzrokovane teriflunomidom može biti veći u bolesnika s postojećim poremećajem jetre, kod istodobnog liječenja s drugim hepatotoksičnim lijekovima i/ili konzumacijom značajnih količina alkohola. Stoga bolesnike treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi oštećenja jetre.

Liječenje teriflunomidom treba prekinuti i razmotriti postupak ubrzane eliminacije ako postoji sumnja na oštećenje jetre. Ako su potvrđene povišene razine jetrenih enzima (više od 3 puta iznad gornje granice normale, GGN), liječenje teriflunomidom treba prekinuti.

U slučaju prekida liječenja, treba provoditi testove jetrene funkcije do normalizacije razina transaminaze.

Hipoproteinemija

Budući da se teriflunomid u velikoj mjeri veže za proteine a vezivanje ovisi o koncentracijama albumina, očekuje se da će koncentracije nevezanog teriflunomida u plazmi biti povišene u bolesnika s

hipoproteinemijom, npr. kod nefrotskog sindroma. Teriflunomid se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom hipoproteinemijom.

Krvni tlak

Tijekom liječenja teriflunomidom može doći do povišenja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.8). Krvni tlak se mora provjeriti prije početka liječenja teriflunomidom i periodički nakon toga. Povišen krvni tlak treba liječiti na odgovarajući način prije i tijekom liječenja teriflunomidom.

Infekcije

U bolesnika s teškom aktivnom infekcijom početak liječenja teriflunomidom treba odgoditi do izlječenja infekcije.

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije uočeno povećanje broja ozbiljnih infekcija kod primjene teriflunomida (vidjeti dio 4.8).

Slučajevi infekcija herpes virusom, uključujući oralni herpes i herpes zoster, zabilježeni su uz teriflunomid (vidjeti dio 4.8), a neki od njih bili su ozbiljni, uključujući herpetički meningoencefalitis i diseminaciju herpesa. Mogu se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja.

Međutim s obzirom na imunomodulatorni učinak teriflunomida, ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, treba razmotriti prekid liječenja s Teriflunomid Galenika te ponovno procijeniti koristi i rizike prije ponovnog početka liječenja. Zbog produljenog poluvijeka, može se razmotriti ubrzana eliminacija kolestiraminom ili medicinskim ugljenom. Bolesnike koji primaju Teriflunomid Galenika treba uputiti da simptome infekcija prijave liječniku. Bolesnici s aktivnim akutnim ili kroničnim infekcijama ne smiju započeti liječenje s lijekom Teriflunomid Galenika prije izlječenja infekcija/infekcija.

Budući da se u kliničkim ispitivanjima nije provodio sustavni probir na tuberkulozu, sigurnost teriflunomida u osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata. Bolesnike s pozitivnim nalazom testa na tuberkulozu treba liječiti sukladno standardnoj medicinskoj praksi.

Respiratorne reakcije

Nakon stavljanja teriflunomida u promet prijavljeni su intersticijska plućna bolest kao i slučajevi plućne hipertenzije. Rizik može biti povećan u bolesnika s intersticijskom plućnom bolesti u anamnezi.

Intersticijska plućna bolest može se pojaviti akutno u bilo kojem trenutku tijekom terapije s varijabilnom kliničkom slikom. Intersticijska plućna bolest može biti smrtonosna. Novi nastup ili pogoršanje plućnih simptoma, poput kašlja koji ne prolazi i dispneje, mogu biti razlogom za prekid liječenja i daljnje pretrage po potrebi. Ako je nužan prekid liječenja, treba razmotriti pokretanje postupka ubrzane eliminacije.

Hematološki učinci

Uočena je srednja vrijednost smanjenja broja bijelih krvnih stanica od 15% u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.8). Kao mjera opreza, prije početka liječenja treba biti na raspolaganju novija kompletna krvna slika, uključujući diferencijalnu krvnu sliku bijelih krvnih stanica i trombocita, a tijekom liječenja treba određivati kompletnu krvnu sliku sukladno kliničkim znakovima i simptomima (npr. u slučaju infekcija).

U bolesnika s postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom te u bolesnika s poremećenom funkcijom koštane srži ili onih s rizikom od supresije koštane srži, povećan je rizik od hematoloških poremećaja. Ako se pojave takvi učinci, treba razmotriti primjenu postupka ubrzane eliminacije (vidjeti gore) kako bi se snizile razine teriflunomida u plazmi.

U slučajevima teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, mora se prekinuti primjena Teriflunomida Galenika i bilo koje istodobne mijelosupresivne terapije te razmotriti provođenje postupka ubrzane eliminacije teriflunomida.

Kožne reakcije

Kod primjene lijeka Teriflunomid Galenika prijavljeni su slučajevi ozbiljnih, ponekad smrtonosnih kožnih reakcija uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS).

Ako se uoče kožne i/ili mukozne reakcije (ulcerozni stomatitis) koje izazivaju sumnju na teške generalizirane ozbiljne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza-Lyellov sindrom ili reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima), mora se prekinuti primjena teriflunomida i bilo koje druge terapije koje bi mogle biti povezane s tim te odmah započeti postupak ubrzane eliminacije. U takvim slučajevima bolesnici se ne smiju ponovno izlagati teriflunomidu (vidjeti dio 4.3).

Tijekom primjene teriflunomida prijavljen je novi nastup psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu) i pogoršanje već postojeće psorijaze. Uzimajući u obzir bolest i anamnezu bolesnika može se razmotriti prekid liječenja i pokretanje postupka ubrzane eliminacije lijeka.

Periferna neuropatija

U bolesnika koji su primali Teriflunomid Galenika prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije (vidjeti dio 4.8). Većini bolesnika stanje se poboljšalo nakon prekida primjene lijeka Teriflunomid Galenika. Međutim, postoje velike razlike u konačnom ishodu, tj. u nekih se bolesnika neuropatija povukla, a u nekih su simptomi i dalje bili prisutni. Ako bolesnik koji prima Teriflunomid Galenika razvije potvrđenu perifernu neuropatiju, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Teriflunomid Galenika i primjenu postupka ubrzane eliminacije.

Cijepljenje

Dva klinička ispitivanja pokazala su da su cijepljenje inaktiviranim neoantigenom (prvo cijepljenje) ili tzv. *recall* antigenom (ponovno izlaganje) sigurni i učinkoviti tijekom liječenja lijekom Teriflunomid Galenika. Primjena živih atenuiranih cjepiva može nositi rizik od infekcija pa je stoga treba izbjegavati.

Imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

Budući da je leflunomid ishodišni spoj teriflunomida, istodobna primjena teriflunomida s leflunomidom se ne preporučuje.

Istodobna primjena s antineoplastičnim ili imunosupresivnim lijekovima koji se koriste za liječenje multiple skleroze nije ispitana. Ispitivanja sigurnosti u kojima je teriflunomid istodobno primjenjivan s interferonom beta ili s glatirameracetatom tijekom najviše godinu dana nisu pokazala nikakve posebne sigurnosne probleme, ali je uočena veća stopa nuspojava u usporedbi s primjenom teriflunomida kao monoterapije. Dugoročna sigurnost tih kombinacija u liječenju multiple skleroze nije utvrđena.

Prelazak na Teriflunomid Galenika ili prelazak s lijeka Teriflunomid Galenika na neki drugi lijek

Na temelju kliničkih podataka vezanih uz istodobnu primjenu teriflunomida s interferonom beta ili s glatirameracetatom, nije potrebno razdoblje čekanja kad se liječenje teriflunomidom započinje nakon liječenja interferonom beta ili glatirameracetatom kao ni kad se primjena interferona beta ili glatirameracetata započinje nakon liječenja teriflunomidom.

Zbog dugog poluvijeka natalizumaba, tijekom 2-3 mjeseca nakon prekida njegove primjene može doći do istodobne izloženosti, a time i do imunoloških učinaka, ako se liječenje lijekom Teriflunomid Galenika započne odmah. Stoga je potreban oprez kad bolesnici prelaze s natalizumaba na Teriflunomid Galenika.

S obzirom na poluvijek fingolimoda, nakon prekida njegove primjene potrebno je 6 tjedana bez liječenja kako bi se lijek uklonio iz krvotoka te 1 do 2 mjeseca kako bi se limfociti vratili na normalne vrijednosti. Početak primjene lijeka Teriflunomid Galenika tijekom tog razdoblja rezultirat će istodobnom izloženosti lijeku Teriflunomid Galenika. To može dovesti do aditivnog učinka na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

U bolesnika s multiplom sklerozom, medijan $t_{1/2z}$ bio je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Ako se donese odluka o prekidu liječenja lijekom Teriflunomid Galenika, uvođenje drugih lijekova tijekom razdoblja od 5 poluvijeka (približno 3,5 mjeseca, iako u nekih bolesnika može biti i dulje), dovest će istodobne izloženosti lijeku Teriflunomid Galenika. To može uzrokovati aditivni učinak na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

Interferencija pri određivanjem razine ioniziranog kalcija

Mjerenje razina ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti tijekom liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivni metabolit leflunomida), ovisno o vrsti korištenog analizatora ioniziranog kalcija (npr. analizator plinova u krvi). Stoga je potrebno preispitati vjerodostojnost uočenih smanjenih razina ioniziranog kalcija u bolesnika koji se liječe leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju dvojbenih mjerenja, preporučuje se određivanje ukupne koncentracije kalcija u serumu korigiranog za albumin.

Pedijatrijska populacija

Pankreatitis

U kliničkom ispitivanju pedijatrijskih bolesnika, uočeni su slučajevi pankreatitisa, od kojih su neki bili akutni, u bolesnika koji su primali teriflunomid (vidjeti dio 4.8). Klinički simptomi uključivali su bol u abdomenu, mučninu i/ili povraćanje. Razine serumskih amilaza i lipaza bile su povišene u ovih bolesnika. Vrijeme do nastupa kretalo se u rasponu od nekoliko mjeseci do tri godine. Potrebno je obavijestiti bolesnike o karakterističnim simptomima pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prikupiti podatke o enzimima gušterače i povezanim laboratorijskim parametrima. Ako se potvrdi pankreatitis, mora se prekinuti liječenje teriflunomidom i započeti postupak ubrzane eliminacije (vidjeti dio 5.2).

Laktoza

Tablete Teriflunomid Galenika sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije drugih tvari s teriflunomidom

Primarni put biotransformacije teriflunomida je hidroliza, dok je oksidacija sporedni put.

Snažni induktori citokroma P450 (CYP) i prijenosnika

Istodobna primjena ponovljenih doza (600 mg jedanput na dan tijekom 22 dana) rifampicina (induktor CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), kao i induktora efluksnih prijenosnika P-glikoproteina [P-gp] i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove [engl. *breast cancer resistant protein*,

BCRP] s teriflunomidom (70 mg u jednokratnoj dozi) smanjila je izloženost teriflunomidu za približno 40%. Rifampicin i drugi poznati snažni induktori citokroma i prijenosnika kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i gospina trava trebaju se primjenjivati s oprezom tijekom liječenja teriflunomidom.

Kolestiramin ili aktivni ugljen

Osim ako je ubrzana eliminacija poželjna, ne preporučuje bolesnike koji primaju teriflunomid liječiti kolestiraminom ili aktivnim ugljenom jer oni uzrokuju brzo i značajno smanjenje koncentracije lijeka u plazmi. Smatra se da taj mehanizam djeluje prekidom enterohepatičkog kruženja i/ili gastrointestinalne dijalize teriflunomida.

Farmakokinetičke interakcije teriflunomida s drugim tvarima

Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP2C8: repaglinid

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost $C_{\max}$ repaglinida povećala se 1,7 puta, a srednja vrijednost AUC 2,4 puta, što upućuje na to da je teriflunomid inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8, poput repaglinida, paklitaksela, pioglitazona ili roziglitazona, moraju primjenjivati s oprezom tijekom liječenja teriflunomidom.

Učinak teriflunomida na oralne kontraceptive: 0,03 mg etinilestradiola i 0,15 mg levonorgestrela

Nakon ponovljenih doza teriflunomida povećale su se srednje vrijednosti $C_{\max}$ i AUC_{0-24} etinilestradiola (1,58 odnosno 1,54 puta) dok se srednja vrijednost $C_{\max}$ levonorgestrela povećala 1,33, a AUC_{0-24} 1,41 puta. Iako se ne očekuje da bi ova interakcija s teriflunomidom mogla negativno utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva, treba je uzeti u obzir pri odabiru ili prilagodbi terapije oralnim kontraceptivima u kombinaciji s teriflunomidom.

Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP1A2: kofein

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost $C_{\max}$ kofeina (supstrata CYP1A2) smanjila se za 18%, a srednja vrijednost AUC za 55%, što upućuje na to da bi teriflunomid mogao biti slab induktor izoenzima CYP1A2 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (poput duloksetina, alosetrona, teofilina i tizanidina) moraju koristiti s oprezom tijekom liječenja teriflunomidom, jer on može smanjiti njihovu djelotvornost.

Učinak teriflunomida na varfarin

Ponovljene doze teriflunomida nisu djelovale na farmakokinetiku S-varfarina, što upućuje na to da teriflunomid nije inhibitor ni induktor CYP2C9. Međutim, kada se teriflunomid primjenjivao istodobno s varfarinom, uočeno je smanjenje vršnog međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR) od 25% u odnosu na varfarin primijenjen samostalno. Stoga se preporučuje pomno praćenje i nadzor INR-a kada se varfarin primjenjuje istodobno s teriflunomidom.

Učinak teriflunomida na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT3)

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost $C_{\max}$ cefaklora povećala se 1,43 puta, a srednja vrijednost AUC 1,54 puta, što upućuje na to da je teriflunomid inhibitor OAT3 *in vivo*. Stoga je potreban oprez kada se teriflunomid primjenjuje istodobno sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat i zidovudin.

Učinak teriflunomida na BCRP i/ili supstrate organskog anionskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost $C_{\max}$ rosuvastatina povećala se 2,65 puta, a AUC 2,51 puta. Međutim, povećanje izloženosti rosuvastatinu u plazmi nije imalo vidljivog utjecaja na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Kada se primjenjuje istodobno s teriflunomidom preporučuje se smanjenje doze rosuvastatina za 50%. Također je potreban oprez kada se teriflunomid primjenjuje istodobno s drugim supstratima BCRP-a (npr. metotreksatom, topotekanom, sulfasalazinom, daunorubicinom, doksorubicinom) i lijekovima iz skupine organskih anionskih transportnih

polipeptida, osobito inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom, atorvastatinom, pravastatinom, metotreksatom, nateglinidom, repaglinidom, rifampicinom). Bolesnike treba pažljivo motriti kako bi se uočili mogući znakovi i simptom prekomjerne izloženosti lijekovima te treba uzeti u obzir i smanjenje doza tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena u muškaraca

Rizik od embriofetalne toksičnosti uslijed liječenja muškaraca teriflunomidom smatra se niskim (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Podaci o primjeni teriflunomida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Teriflunomid može prouzročiti ozbiljne prirodene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Teriflunomid je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i nakon liječenja sve dok je razina teriflunomida u plazmi iznad 0,02 mg/l. Tijekom tog razdoblja žena bi trebala s nadležnim liječnikom razgovarati o planovima za prekid kontracepcije ili promjenu metode kontracepcije. Djevojčicama i/ili njihovim roditeljima/njegovateljima treba se objasniti potreba da se obrate nadležnom liječniku čim djevojčica koja se liječi lijekom Teriflunomid Galenika dobije menstruaciju. Mora se osigurati savjetovanje o kontracepciji i mogućim rizicima za plod za sve nove bolesnice reproduktivne dobi. Treba razmotriti upućivanje ginekologu.

Bolesnicu treba upozoriti da u slučaju bilo kakvog kašnjenja menstruacije ili bilo kojeg drugog razloga zbog kojeg se sumnja na trudnoću mora prekinuti liječenje lijekom Teriflunomid Galenika i odmah se obratiti liječniku radi testiranja na trudnoću. Ako je test na trudnoću pozitivan, liječnik i bolesnica moraju razgovarati o rizicima za trudnoću. Moguće je da se brzim snižavanjem razine teriflunomida u krvi, primjenom postupka ubrzane eliminacije opisanog u nastavku, pri prvom kašnjenju menstruacije, može smanjiti rizik za plod.

U žena koje primaju teriflunomid i koje žele zatrudnjeti, treba prekinuti primjenu lijeka a preporučuje se i primjena postupka ubrzane eliminacije kako bi se što prije postigla koncentracija manja od 0,02 mg/l (vidjeti u nastavku).

Ako se ne koristi postupak ubrzane eliminacije, može se očekivati da će koncentracija teriflunomida u plazmi biti iznad 0,02 mg/l tijekom prosječno 8 mjeseci, iako u pojedinih bolesnica može biti potrebno i do 2 godine kako bi se koncentracija lijeka u plazmi spustila ispod 0,02 mg/l. Stoga se prije pokušaja začeća moraju izmjeriti koncentracije teriflunomida u plazmi. Kada izmjerena koncentracija teriflunomida u plazmi bude manja od 0,02 mg/l, koncentracija u plazmi mora se ponovno odrediti nakon razdoblja od najmanje 14 dana. Ako su obje izmjerene koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/l, ne očekuje se rizik za plod.

Za dodatne informacije o ispitivanju uzorka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7).

Postupak ubrzane eliminacije

Nakon prekida liječenja teriflunomidom:

- može se primijeniti kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan tijekom 11 dana ili kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan, ako se kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan ne podnosi dobro
- alternativno se primjenjuje 50 g aktivnog ugljena u prahu svakih 12 sati tijekom 11 dana.

Međutim, nakon bilo kojeg od navedenih dvaju postupaka ubrzane eliminacije potrebna je provjera dvijema zasebnim pretragama u razmaku od najmanje 14 dana te pričekati najmanje mjesec i pol od prve pojave koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/l do začeca.

I kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progestagena pa se ne može jamčiti pouzdana zaštita od trudnoće primjenom oralnih kontraceptiva tijekom postupka ubrzane eliminacije kolestiraminom ili aktivnim ugljenom u prahu. Preporučuje se primjena alternativnih metoda kontracepcije.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se teriflunomid izlučuje u mlijeko. Teriflunomid je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Rezultati ispitivanja na životinjama nisu pokazali utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Iako nedostaju podaci u ljudi, ne očekuje se učinak na plodnost u muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Teriflunomid Galenika ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U slučaju nuspojava poput omaglice, koja je zabilježena kod primjene leflunomida, ishodišnog spoja, bolesniku može biti smanjena sposobnost koncentracije i pravilnog reagiranja. U takvim slučajevima, bolesnici se trebaju suzdržati od upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih teriflunomidom (7 mg i 14 mg) bile su sljedeće: glavobolja (17,8%, 15,7%), proljev (13,1%, 13,6%), povišene vrijednosti ALT-a (13%, 15%), mučnina (8%, 10,7%) i alopecija (9,8%, 13,5%). Općenito su glavobolja, proljev, mučnina i alopecija bili blagi do umjereni i prolazni te su rijetko uzrokovali prekid liječenja.

Teriflunomid je glavni metabolit leflunomida. Sigurnosni profil leflunomida u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa ili psorijatičnog artritisa može biti relevantan kada se teriflunomid propisuje bolesnicima s multiplom sklerozom.

Tablični prikaz nuspojava

Teriflunomid je ispitan u ukupno 2267 bolesnika izloženih teriflunomidu (1155 teriflunomidu u dozi od 7 mg i 1112 teriflunomidu u dozi od 14 mg) primijenjenom jedanput na dan tijekom medijana od približno 672 dana u četiri placebom kontrolirana ispitivanja (1045 bolesnika primalo je teriflunomid u dozi od 7 mg, a 1002 u dozi od 14 mg) i jednom ispitivanju s aktivnim usporednim lijekom (110 bolesnika u svakoj skupini liječenoj teriflunomidom), u kojima su sudjelovali odrasli bolesnici s relapsnim oblicima MS-a (relapsna multipla skleroza, RMS).

U nastavku su navedene nuspojave prijavljene kod primjene teriflunomida u placebom kontroliranim ispitivanjima, prijavljene za teriflunomid od 7 mg ili 14 mg iz kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika. Učestalost je definirana sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		gripa, infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova, bronhitis, sinusitis, faringitis, cistitis, virusni, gastroenteritis, infekcije virusom herpesa, infekcija zuba, laringitis, atletsko stopalo	teške infekcije, uključujući sepsu ^a			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija ^b , anemija	blaga trombocitopenija (trombociti < 100G/l)			
Poremećaji imunološkog sustava		blage alergijske reakcije	reakcije preosjetljivosti (trenutne ili odgođene) uključujući anafilaksiju i angioedem			
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	parestezija, išijas, sindrom karpalnog kanala	hiperestezija, neuralgija, periferna neuropatija			
Srčani poremećaji		palpitacije				
Krvožilni poremećaji		hipertenzija ^b				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			intersticijska plućna bolest			plućna hipertenzija

Poremećaj probavnog sustava	proljevanje, mučnina	pankreatitis ^{b,c} bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, zubobolja	stomatitis, kolitis			
Hepatobilijarni poremećaji	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ^b	povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT) ^b , povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ^b		akutni hepatitis		oštećenje jetre uzrokovano lijekom (DILI)
Poremećaji metabolizma i prehrane			dislipidemija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	osip, akne	poremećaji noktiju, psorijaza (uključujući pustularnu psorijazu) ^{a,b} teške kožne reakcije			
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva		mišićno-koštana bol, mialgija, artralgija				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		polakisurija				
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		menoragija				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol, astenija ^a				
Pretrage		smanjenje tjelesne težine, smanjenje broja neutrofila ^b , smanjenje broja bijelih krvnih stanica ^b , povišene vrijednosti kreatin-fosfokinaze u krvi				
Ozljeđene, trovanja i proceduralne komplikacije			posttraumatska bol			

a: vidjeti dio s detaljnim opisom b: vidjeti dio 4.4

b vidjeti odjeljak 4.4.

c: učestalost je „česta“ u djece na temelju kontroliranog kliničkog ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika; učestalost je „manje česta“ u odraslih

Opis odabranih nuspojava

Alopecija

Alopecija je prijavljena kao prorjeđivanje kose, smanjena gustoća kose, gubitak kose, povezan ili nepovezan s promjenom teksture kose, u 13,9% bolesnika liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg u odnosu na 5,1% bolesnika koji su primali placebo. Većina slučajeva opisana je kao raširena ili generalizirana pojava na tjemenu (nije prijavljen potpuni gubitak kose) koja se najčešće javila tijekom prvih 6 mjeseci, a povukla se u 121 od 139 (87,1%) bolesnika liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg. Prekid liječenja zbog alopecije bio je 1,3% u skupini koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg, u odnosu na 0,1% u skupini koja je primala placebo.

Učinci na jetru

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja u odraslih bolesnika otkriveno je sljedeće:

Povišenje vrijednosti ALT-a (na temelju laboratorijskih podataka) u odnosu na početni status – sigurnosna populacija u placebom kontroliranim ispitivanjima		
	placebo (N = 997)	teriflunomid 14 mg (N = 1002)
> 3 GGN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
> 5 GGN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
> 10 GGN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
> 20 GGN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT > 3 GGN i TBILI > 2 GGN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Blago povišenje transaminaza, ALT manji ili jednak trostrukom GGN-u, češće je primijećen u skupinama liječenim teriflunomidom u usporedbi sa skupinama koje su primale placebo. Učestalost povišenja iznad trostrukog GGN-a i više bila je podjednaka u svim liječenim skupinama. Ta povišenja razine transaminaze pojavile su se uglavnom unutar prvih 6 mjeseci liječenja te su se povukle nakon prekida liječenja. Vrijeme oporavka kretalo se u rasponu od nekoliko mjeseci do nekoliko godina.

Učinci na krvni tlak

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanjima u odraslih bolesnika utvrđeno je sljedeće:

- sistolički krvni tlak bio je > 140 mm Hg u 19,9% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u usporedbi s 15,5% bolesnika koji su primali placebo;
- sistolički krvni tlak bio je > 160 mm Hg u 3,8% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u usporedbi s 2,0% bolesnika koji su primali placebo;
- dijastolički krvni tlak bio je > 90 mm Hg u 21,4% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u usporedbi s 13,6% bolesnika koji su primali placebo.

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika nije uočeno povećanje ozbiljnih infekcija kod primjene teriflunomida u dozi od 14 mg (2,7%) u usporedbi s placebom (2,2%). Ozbiljne oportunističke infekcije javile su se u 0,2% bolesnika u svakoj skupini. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su teške infekcije, uključujući sepsu, ponekad sa smrtnim ishodom.

Hematološki učinci

U placebom kontroliranim ispitivanjima teriflunomida u odraslih bolesnika uočeno je smanjenje srednje vrijednosti broja bijelih krvnih stanica (<15% u odnosu na početne razine, uglavnom pad broja neutrofila i limfocita), a u nekih bolesnika to smanjenje bilo je i veće. Smanjenje srednjeg broja u odnosu na početne vrijednosti nastupilo je tijekom prvih 6 tjedana, nakon čega se taj broj s vremenom stabilizirao tijekom liječenja, ali pri sniženim razinama (smanjenje od 15% u odnosu na početne vrijednosti). Učinak na broj crvenih krvnih stanica (< 2%) i trombocita (< 10%) bio je manje izražen.

Periferna neuropatija

U placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika, periferna neuropatija, uključujući i polineuropatiju i mononeuropatiju (npr. sindrom karpalnog tunela), češće je prijavljivana u bolesnika koji su uzimali teriflunomid nego u bolesnika koji su primali placebo. U ključnim, placebom

kontroliranim ispitivanjima, incidencija periferne neuropatije potvrđene kliničkim ispitivanjima provodljivosti živaca bila je 1,9% (17 od 898 bolesnika) kod primjene teriflunomida u dozi od 14 mg, u usporedbi s 0,4% (4 od 898) bolesnika koji su primali placebo. Liječenje je prekinuto u 5 bolesnika s perifernom neuropatijom koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg. Oporavak nakon prekida liječenja prijavljen je u 4 od tih bolesnika.

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja nije pokazalo povećan rizik od malignih bolesti kod primjene teriflunomida. Rizik od malignih bolesti, osobito limfoproliferativnih poremećaja, povećan je kod primjene nekih drugih lijekova koji utječu na imunološki sustav (učinak skupine).

Teške kožne reakcije

Tijekom primjene teriflunomida nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških kožnih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Astenija

U placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika, učestalost astenije bila je 2,0% u skupini koja je primala placebo, 1,6% u skupini koja je primala 7 mg teriflunomida i 2,2% u skupini koja je primala 14 mg teriflunomida.

Psorijaza

U placebom kontroliranim ispitivanjima učestalost psorijaze bila je 0,3% u skupini koja je primala placebo, 0,3% u skupini koja je primala 7 mg teriflunomida i 0,4% u skupini koja je primala 14 mg teriflunomida.

Poremećaji probavnog sustava

Nakon stavljanja teriflunomida u promet, pankreatitis, uključujući slučajeve nekrotizirajućeg pankreatitisa i pseudociste gušterače, nije često zabilježen u odraslih. Pankreatični događaji mogu se javiti bilo kada tijekom liječenja teriflunomidom, što može dovesti do hospitalizacije i/ili zahtijevati korektivno liječenje.

Pedijatrijska populacija

Ispitivani sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (od 10 do 17 godina) koji su svakodnevno primali teriflunomid bio je općenito sličan onome u odraslih bolesnika. Međutim, u ispitivanju pedijatrijskih bolesnika (166 bolesnika: 109 u skupini koja je primala teriflunomid i 57 u skupini koja je primala placebo), slučajevi pankreatitisa prijavljeni su u 1,8% (2/109) bolesnika liječenih teriflunomidom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo u kojoj, u dvostruko slijepoj fazi nije bilo prijavljenih slučajeva. Jedan od tih događaja doveo je do hospitalizacije i zahtijevao je korektivno liječenje. U pedijatrijskih bolesnika liječenih teriflunomidom u otvorenoj fazi ispitivanja prijavljena su 2 dodatna slučaja pankreatitisa (jedan je bio prijavljen kao ozbiljan događaj, a drugi nije bio ozbiljan već je bio blagog intenziteta) i jedan slučaj ozbiljnog akutnog pankreatitisa (sa pseudo-papilomom). U dva od ta 3 bolesnika pankreatitis je doveo do hospitalizacije.

Klinički simptomi uključivali su bol u abdomenu, mučninu i/ili povraćanje, a razine serumskih amilaza i lipaza bile su povišene. Svi su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja i postupka ubrzane eliminacije (vidjeti dio 4.4) te korektivnog liječenja.

Sljedeće nuspojave češće su prijavljivane u pedijatrijskoj populaciji nego u odrasloj populaciji:

- Alopecija je prijavljena u 22,0% bolesnika liječenih teriflunomidom u odnosu na 12,3% bolesnika liječenih placebom.
- Infekcije su prijavljene u 66,1% bolesnika liječenih teriflunomidom u odnosu na 45,6% bolesnika liječenih placebom. Među njima, nazofaringitis i infekcije gornjih dišnih putova češće su prijavljivane kod primjene teriflunomida.
- Povećanje razine kreatin-fosfokinaze (CPK) prijavljeno je u 5,5% bolesnika liječenih teriflunomidom u odnosu na 0% bolesnika liječenih placebom. Većina slučajeva bila je povezana sa zabilježenom tjelesnom aktivnošću.

- Parestezija je prijavljena u 11,0% bolesnika liječenih teriflunomidom u odnosu na 1,8% bolesnika liječenih placebom.
- Bol u abdomenu zabilježena je u 11,0% bolesnika liječenih teriflunomidom u odnosu na 1,8% bolesnika liječenih placebom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva s predoziranjem niti trovanjem teriflunomidom u ljudi. Teriflunomid u dozi od 70 mg na dan primjenjivan je tijekom najviše 14 dana u zdravih ispitanika. Nuspojave su bile sukladne sigurnosnom profilu teriflunomida u bolesnika s multiplom sklerozom.

Liječenje

U slučaju značajnog predoziranja ili toksičnosti, preporučuje se primjena kolestiramina ili aktivnog ugljena za ubrzanje eliminacije. Preporučeni postupak eliminacije je primjena kolestiramina u dozi od 8 g triput na dan tijekom 11 dana. Ako se ta doza ne podnosi dobro, može se primijeniti kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan tijekom 11 dana.

Ako kolestiramin nije dostupan, alternativno se može primijeniti i aktivni ugljen u dozi od 50 g dvaput na dan tijekom 11 dana. Osim toga, ako je potrebno zbog podnošljivosti, kolestiramin ili aktivni ugljen ne moraju se primjenjivati tijekom uzastopnih dana (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori dihidroorotat dehidrogenaze (DHODH), ATK oznaka: L04AK02

Mehanizam djelovanja

Teriflunomid je imunomodulatorni lijek s protuupalnim svojstvima koji selektivno i reverzibilno inhibira mitohondrijski enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHO-DH), koji se funkcionalno povezuje s respiratornim lancem. Kao posljedica inhibicije, teriflunomid općenito smanjuje proliferaciju stanica koje se brzo dijele, a koje ovise o *de novo* sintezi pirimidina koja je potrebna za širenje. Točan mehanizam kojim teriflunomid ostvaruje svoj terapijski učinak kod MS-a nije u potpunosti razjašnjen, ali u njemu posreduje smanjen broj limfocita.

Farmakodinamički učinci

Imunološki sustav

Učinci na broj imunoloških stanica u krvi: u placebom kontroliranim ispitivanjima teriflunomid u dozi od 14 mg jedanput na dan uzrokovao je blago srednje smanjenje broja limfocita od manje od $0,3 \times 10^9/l$, koje je nastupilo tijekom prva 3 mjeseca liječenja, a razine su se održale do završetka liječenja.

Potencijal za produljenje QT intervala

U placebo kontroliranom sveobuhvatnom ispitivanju QT-intervalu provedenom sa zdravim ispitanicima, teriflunomid pri srednjim vrijednostima koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže nije pokazao potencijal za produljenje QTcF -intervala u usporedbi s placebo: najdulje vrijeme odgovaralo je srednjoj vrijednosti razlike između teriflunomida i placeba od 3,45 ms, pri čemu je gornja granica 90%-tnog intervala pouzdanosti iznosila 6,45 ms.

Učinak na funkciju bubrežnih tubula

U placebo kontroliranim ispitivanjima uočeno je srednja vrijednost smanjenja koncentracije mokraćne kiseline u serumu od 20 do 30% u bolesnika liječenih teriflunomidom u usporedbi s onima koji su primali placebo. Srednja vrijednost smanjenja koncentracije fosfora u serumu bilo je približno 10% u skupini koja je primala teriflunomid u usporedbi s placebo. Ti se učinci smatraju povezanim s povećanjem izlučivanja bubrežnim tubulima i nisu povezani s promjenama glomerularnih funkcija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost teriflunomida dokazana je u dva placebo kontrolirana ispitivanja, TEMSO i TOWER, u kojima se ispitivala primjena teriflunomida u dozama od 7 mg na dan i 14 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika s RMS-om.

U ispitivanju TEMSO ukupno je 1088 bolesnika s RMS-om randomizirano u skupinu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=366) ili 14 mg (n=359) ili u skupinu koja je primala placebo (n=363) tijekom 108 tjedana. Svi su bolesnici imali su definitivno potvrđenu dijagnozu MS-a (prema McDonaldovim kriterijima (2001.), relapsni klinički tijek bolesti, s progresijom ili bez nje te su imali najmanje 1 relaps tijekom godine koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali rezultat $\leq 5,5$ na proširenoj ljestvici stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Srednja vrijednost dobi ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (91,5%), a jedna podskupina bolesnika imala je sekundarnu progresivnu (4,7%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (3,9%). Srednja vrijednost broja relapsa unutar jedne godine prije uključivanja u ispitivanje bio je 1,4, a 36,2% bolesnika je na početku liječenja imalo lezije koje se imbibiraju gadolinijem. Medijan EDSS rezultata na početku liječenja bio je 2,50; 249 bolesnika (22,9%) je na početku liječenja imalo EDSS rezultat $> 3,5$. Srednja vrijednost trajanja bolesti, od pojave prvih simptoma bilo je 8,7 godina. Većina bolesnika (73%) nije primala lijekove koji modificiraju tijek bolesti tijekom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u tablici 1.

Rezultati dugoročnog praćenja dobiveni u dugoročnom nastavku ispitivanja sigurnosti TEMSO (ukupni medijan trajanja liječenja približno 5 godina, maksimalno trajanje liječenja približno 8,5 godina) nisu ukazali na nove ili neočekivane zaključke vezane uz sigurnost.

U ispitivanju TOWER ukupno je 1169 bolesnika s multiplom sklerozom randomizirano u skupinu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n = 408) ili 14 mg (n = 372) ili u skupinu koja je primala placebo (n = 389) u sklopu liječenja čije je trajanje bilo varijabilno i koje je završilo 48 tjedana nakon randomizacije posljednjeg bolesnika. Svi bolesnici imali su definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonaldovim kriterijima (2005.), relapsni klinički tijek bolesti, sa ili bez progresije, te su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Bolesnici su pri uključivanju u ispitivanje imali rezultat $\leq 5,5$ na proširenoj ljestvici stupnja onesposobljenosti (EDSS).

Srednja vrijednost dobi bolesnika ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (97,5%), a jedna podskupina bolesnika imala je sekundarnu progresivnu (0,8%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (1,7%). Srednja vrijednost broja relapsa unutar jedne godine prije uključivanja u ispitivanje bio je 1,4. Lezije koje se imbibiraju gadolinijem na početku liječenja: nema podataka. Medijan EDSS rezultata na početku bio je 2,50; 298 bolesnika (25,5%) je na početku liječenja imalo EDSS rezultat $> 3,5$. Srednja vrijednost trajanja bolesti, od pojave prvih simptoma, bilo je 8,0 godina. Većina bolesnika (67,2%) nije primala lijekove koji

modificiraju tijek bolesti tijekom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u tablici 1.

Tablica 1 - Glavni rezultati (za odobrenu dozu, ITT populacija)

	Ispitivanje TEMSO		Ispitivanje TOWER	
	teriflunomid 14 mg	placebo	teriflunomid 14 mg	placebo
N	358	363	370	388
Klinički ishodi				
Godišnja stopa relapsa	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Omjer rizika (CI 95%)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Bez relapsa 108. tjedana	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Omjer rizika (CI 95%)</i>	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3-mjesečna trajna progresija invaliditeta 108. tjedan	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Omjer rizika (CI 95%)</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6-mjesečna trajna progresija radne onesposobljenosti 108. tjedan	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Omjer rizika (CI 95%)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI ishodi			Nije mjereno	
Promjena u BOD 108. tjedan ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Promjena u odnosu na placebo</i>	67%***			
Srednja vrijednost broja lezija imbibiranih gadolinijem u 108. tjednu	0,38	1,18		
<i>Promjena u odnosu na placebo (CI 95%)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Broj jedinstvenih aktivnih lezija po skeniranju	0,75	2,46		
<i>Promjena u odnosu na placebo (CI 95%)</i>	69%, (59%; 77%)****			

**** p < 0,0001*** p < 0,001** p < 0,01* p < 0,05 u usporedbi s placebom

(1) BOD (engl. *burden of disease*): opterećenje bolešću: ukupan volumen lezija na (hipointenzivne lezije na T2 i T1) u ml

Djelotvornost u bolesnika s bolešću visokog stupnja aktivnosti:

U ispitivanju TEMSO (n 127) je u podskupini bolesnika s bolešću visokoga stupnja aktivnosti uočen konzistentan učinak liječenja na relapse i vrijeme do 3-mjesečne trajne progresije onesposobljenosti. Zbog dizajna ispitivanja, visoka aktivnost bolesti definirana je kao 2 ili više relapsa u jednoj godini, s jednom ili više lezija imbibiranih gadolinijem pri magnetskoj rezonanciji mozga. U ispitivanju TOWER nije provedena slična analiza podskupine jer nisu prikupljeni MRI podaci.

Nema podataka u bolesnika koji nisu odgovorili na cjeloviti i odgovarajući ciklus liječenja beta-interferonom (liječenje obično traje najmanje godinu dana) i koji su imali najmanje 1 relaps u prethodnoj godini tijekom liječenja te najmanje 9 hiperintenzivnih lezija na T2 pri MRI oslikavanju lubanje ili najmanje 1 leziju imbibiranu gadolinijem, niti u bolesnika koji su u prethodnoj godini imali nepromijenjenu ili povećanu stopu relapsa u usporedbi s prethodne 2 godine.

Ispitivanje TOPIC je bilo dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje koje je procijenilo doze teriflunomida od 7 mg i 14 mg jedanput na dan tijekom najviše 108 tjedana u bolesnika s prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem (srednja vrijednost dobi 32,1 godina). Primarni ishod istraživanja bilo je vrijeme do druge kliničke epizode (relapsa). Ukupno 618 bolesnika randomizirano je za primanje 7 mg (n = 205) ili 14 mg (n = 216) teriflunomida ili placeba (n = 197). Rizik od drugog kliničkog napadaja tijekom 2 godine bio je 35,9% u skupini koja je primala placebo i 24,0% u skupini koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg (omjer hazarda: 0,57, 95% interval pouzdanosti: 0,38 do 0,87, p = 0,0087). Rezultati iz TOPIC ispitivanja potvrdili su djelotvornost teriflunomida kod relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS) (uključujući ranu RRMS s prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem i MRI lezijama diseminiranim u vremenu i prostoru). Djelotvornost teriflunomida uspoređena je s djelotvornošću supkutanog interferona beta-1a (pri preporučenoj dozi od 44 µg triput na tjedan) u 324 randomizirana bolesnika u ispitivanju (TENERE) s minimalnim trajanjem liječenja od 48 tjedana (najviše 114 tjedana). Primarna mjera ishoda bio je rizik od neuspjeha (potvrđeni relaps ili trajni prekid liječenja, što god je nastupilo prvo). U skupini liječenoj teriflunomidom u dozi od 14 mg došlo je do trajnog prekida liječenja u 22 od 111 bolesnika (19,8%) a uzrok tome bile su nuspojave (10,8%), nedostatak djelotvornosti (3,6%), drugi razlozi (4,5%) i gubitak praćenja (0,9%). U skupini liječenoj supkutanom interferonom beta-1a došlo je do trajnog prekida liječenja u 30 od 104 bolesnika (28,8%), a uzrok tome su bile nuspojave (21,2%), nedostatak djelotvornosti (1,9%), drugi razlozi (4,8%) i loše pridržavanje protokola (1%). Teriflunomid u dozi od 14 mg na dan nije bio statistički superioran interferonu beta-1a u primarnoj mjeri ishoda: procijenjeni postotak bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje u 96. tjednu, određen Kaplan-Meierovom metodom bio je 41,1% naspram 44,4% (teriflunomid u dozi od 14 mg naspram interferona beta-1a, p = 0,595).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti (u dobi od 10 do 17 godina)

Ispitivanje EFC11759/TERIKIDS bilo je međunarodno, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom koje je procijenilo doze teriflunomida koje su se primjenjivale jedanput na dan (bile su prilagođene kako bi se postigla izloženost ekvivalentna dozi od 14 mg u odraslih) tijekom najviše do 96 tjedana, nakon čega je uslijedio otvoreni nastavak ispitivanja. Svi bolesnici imali su najmanje 1 relaps tijekom 1 godine ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Neurološke procjene provedene su kod probira i svaka 24 tjedna do završetka ispitivanja, te kod neplaniranih posjeta liječniku zbog sumnje na relaps. Bolesnici s kliničkim relapsom ili visokom MRI aktivnošću od najmanje 5 novih ili povećavajućih T2 lezija na 2 uzastopna snimanja prebačeni su prije isteka 96 tjedana na otvoreni nastavak ispitivanja kako bi se osiguralo aktivno liječenje. Primarni cilj istraživanja bilo je vrijeme do prvog kliničkog relapsa nakon randomizacije. Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti, što god je nastupilo prvo, unaprijed je definirano kao analiza osjetljivosti jer uključuje i kliničke i MRI uvjete za prijelaz na otvoreno razdoblje.

Ukupno 166 bolesnika randomizirano je u omjeru 2:1 za primanje teriflunomida (n = 109) ili placeba (n = 57). Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali EDSS rezultat ≤ 5,5; srednju vrijednost dobi od 14,6 godina; srednju vrijednost težine od 58,1 kg; srednja vrijednost trajanja bolesti od trenutka dijagnoze 1,4 godine; a srednja vrijednost broja T1 lezija imbibiranih gadolinijem po MRI snimci iznosio je 3,9 lezija na početku liječenja. Svi bolesnici imali su relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu s medijanom EDSS rezultata od 1,5 na početku liječenja. Srednja vrijednost vremena trajanja liječenja bilo je 362 dana u bolesnika koji su primali placebo i 488 dana u bolesnika koji su primali teriflunomid. Prijelaz iz razdoblja dvostruko slijepog ispitivanja u otvoreno ispitivanje liječenja, zbog visoke MRI aktivnosti bio je češći od očekivanog, te češći i raniji u skupini koja je primala placebo nego u skupini koja je primala teriflunomid (26% u bolesnika koji su primali placebo i 13% u bolesnika koji su primali teriflunomid).

Teriflunomid je smanjio rizik od kliničkog relapsa za 34% u odnosu na placebo, bez dostizanja statističke značajnosti (p = 0,29) (tablica 2). U unaprijed definiranoj analizi osjetljivosti, teriflunomid

je postigao statistički značajno smanjenje kombiniranog rizika od kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti za 43% u odnosu na placebo ($p = 0,04$) (tablica 2).

Teriflunomid je značajno smanjio broj novih i povećavajućih T2 lezija po snimci za 55% ($p = 0,0006$) (post-hoc analiza je prilagođena početnom broju T2 lezija: 34%, $p = 0,0446$), te broj T1 lezija imbibiranih gadolinijem po snimci za 75% ($p < 0,0001$) (tablica 2).

Tablica 2 - Klinički i MRI rezultati ispitivanja EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 ITT populacija	teriflunomid (N = 109)	placebo (N = 57)
Klinički ishodi		
Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa, Vjerojatnost (95% CI) potvrđenog relapsa u 96. tjednu <i>Vjerojatnost (95% CI) potvrđenog relapsa u 48. tjednu</i>	0,39 (0,29, 0,48) 0,30 (0,21, 0,39)	0,53 (0,36, 0,68) 0,39 (0,30, 0,52)
Omjer hazarda (95% CI)	0,66 (0,39, 1,11)^	
Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti, Vjerojatnost (95% CI) potvrđenog relapsa ili visoke MRI aktivnosti u 96. tjednu <i>Vjerojatnost (95% CI) potvrđenog relapsa ili visoke MRI aktivnosti u 48. tjednu</i>	0,51 (0,41, 0,60) 0,38 (0,29, 0,47)	0,72 (0,58, 0,82) 0,56 (0,42, 0,68)
Omjer hazarda (95% CI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Ključni MRI ishodi		
Prilagođeni broj novih ili uvećanih T2 lezija, Procjena (95% CI) <i>Procjena (95% CI), post-hoc analiza prilagođena za početni broj T2 lezija</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)
Relativni rizik (95% CI) Relativni rizik (95% CI), <i>post-hoc analiza prilagođena za početni broj T2 lezija</i>	0,45 (0,29, 0,71)□□ 0,67 (0,45, 0,99)*	
Prilagođeni broj T1 lezija imbibiranih gadolinijem, procjena (95% CI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Relativni rizik (95% CI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p ≥ 0,05 u usporedbi s placebom, *p < 0,05, **p < 0,001, ***p < 0,0001 Vjerojatnost se temeljila na Kaplan-Meierovoj procjeni, a 96. tjedan bio je kraj liječenja u ispitivanju.		

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži teriflunomid u djece od rođenja do manje od 10 godina starosti u liječenju multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan za postizanje maksimalnih koncentracija u plazmi je između 1 i 4 sata nakon primjene doze i nakon ponovljene peroralne primjene teriflunomida, pri čemu se postiže visoka bioraspoloživost (približno 100%).

Hrana nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku teriflunomida.

Iz predviđenih srednjih vrijednosti farmakokinetičkih parametara izračunatih na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s multiplom sklerozom, primjetan je spori pomak prema postizanju koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže (tj. približno 100 dana (3,5 mjeseca) za postizanje 95% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže) a procijenjena stopa akumulacije AUC-a je povećana približno 34 puta.

Distribucija

Teriflunomid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (> 99%), najvjerojatnije za albumin te se uglavnom distribuira u plazmu. Volumen distribucije je 11 l nakon jednokratne intravenske (i.v.) primjene. Međutim, ta je procjena vjerojatno manja od prave vrijednosti jer je u štakora uočena opsežna raspodjela u organe.

Biotransformacija

Teriflunomid se umjereno metabolizira te je jedina komponenta otkrivena u plazmi. Primarni put biotransformacije teriflunomida je hidroliza, dok je oksidacija sporedni put. Sekundarni putevi uključuju oksidaciju, N-acetilaciju i konjugaciju sulfata.

Eliminacija

Teriflunomid se izlučuje u probavni sustav uglavnom putem žuči kao nepromijenjena djelatna tvar i najvjerojatnije izravnom sekrecijom. Teriflunomid je supstrat efluksnog transportnog proteina BCRP-a, koji bi mogao biti uključen u izravnu sekreciju. Tijekom 21 dana, 60,1% primijenjene doze izluči se putem fecesa (37,5%) i mokraće (22,6%). Nakon postupka ubrzane eliminacije s kolestiraminom, dodatnih 23,1% je izlučeno (uglavnom u fecesu). Na temelju pojedinačnih predviđanja farmakokinetičkih parametara dobivenih modelom populacijske farmakokinetičke analize primjene teriflunomida u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s multiplom sklerozom, medijan $t_{1/2}$ bio je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Nakon jednokratne intravenske primjene, ukupni klirens teriflunomida iz tijela iznosio je 30,5 ml/h.

Postupak ubrzane eliminacije: kolestiramin i aktivni ugljen

Eliminacija teriflunomida iz krvotoka može se ubrzati primjenom kolestiramina ili aktivnog ugljena, koji najvjerojatnije prekidaju postupak ponovne apsorpcije u crijevima. Koncentracije teriflunomida mjerene tijekom 11-dnevnog postupka ubrzavanja eliminacije teriflunomida primjenom 8 g kolestiramina triput na dan, 4 g kolestiramina triput na dan ili 50 g aktivnog ugljena dvaput na dan nakon prekida liječenja teriflunomidom pokazale su da navedeni protokoli djelotvorno ubrzavaju eliminaciju teriflunomida i tako smanjuju koncentracije teriflunomida u plazmi za više od 98%, pri čemu kolestiramin djeluje brže od ugljena. Nakon prekida liječenja teriflunomidom i primjene kolestiramina u dozi od 8 g triput na dan koncentracija teriflunomida u plazmi smanjena je za 52% na kraju 1. dana, 91% na kraju 3. dana, 99,2% na kraju 7. dana i 99,9% na kraju 11. dana. Izbor jednog od triju postupka eliminacije ovisi o podnošljivosti bolesnika. Ako se kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan ne podnosi dobro, može se primijeniti kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan. Alternativno, može se primijeniti aktivni ugljen (lijekovi se ne moraju primjenjivati tijekom 11 uzastopnih dana, osim ako je koncentraciju teriflunomida u plazmi potrebno brzo smanjiti).

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost povećava se proporcionalno dozi nakon peroralne primjene teriflunomida u dozi od 7 do 14 mg.

Značajke u određenim skupinama bolesnika

Spol i starije osobe

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize utvrđeno je nekoliko izvora intrinzične varijabilnosti u zdravih ispitanika i bolesnika s multiplom sklerozom: dob, tjelesna težina, spol, rasa te razine albumina i bilirubina. Međutim, njihov je utjecaj ograničen ($\leq 31\%$).

Oštećenje funkcije jetre

Blago i umjereno oštećenje funkcije jetre nije utjecalo na farmakokinetiku teriflunomida. Stoga se ne očekuje prilagođavanje doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, teriflunomid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Teško oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na farmakokinetiku teriflunomida. Stoga se ne očekuje prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine > 40 kg liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg jedanput na dan, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je u rasponu uočenom u odraslih bolesnika liječenih istim režimom doziranja.

U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≤ 40 kg liječenje teriflunomidom u dozi od 7 mg jedanput na dan (na temelju ograničenih kliničkih podataka i simulacija) dovelo je do izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu uočenom u odraslih bolesnika liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg jedanput na dan.

Uočene najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bile su vrlo varijabilne među pojedincima, kao što je uočeno u odraslih bolesnika s multiplom sklerozom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Ponovljena peroralna primjena teriflunomida miševima, štakorima i psima tijekom 3, 6 i 12 mjeseci pokazala je da su glavne mete toksičnosti koštana srž, limfoidni organi, usna šupljina/probavni sustav, reproduktivni organi i gušterača. Pronađeni su i dokazi oksidacijskog učinka na crvene krvne stanice. Anemija, smanjen broj trombocita i učinci na imunološki sustav, uključujući leukopeniju, limfopeniju i sekundarne infekcije, povezane su s učincima na koštano srž i/ili limfoidne organe. Većina učinaka odražava osnovni način djelovanja spoja (inhibicija stanica koje se dijele). Životinje su osjetljivije na farmakološke učinke, a time i na toksičnost teriflunomida nego ljudi. Iz tog je razloga toksičnost u životinja utvrđena pri izloženostima koje su jednake ili manje od razina izloženosti pri liječenju u ljudi.

Genotoksični i kancerogeni potencijal

Teriflunomid nije bio mutagen *in vitro* ni klastogen *in vivo*. Klastogenost uočena *in vitro* smatra se neizravnim učinkom povezanim s neravnotežom skupa nukleotida koja je posljedica farmakologije inhibicije DHO-DH. Sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je mutagenost i klastogenost *in vitro*, ali ne i *in vivo*.

U štakora i miševa nisu uočeni dokazi kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

Unatoč štetnim učincima teriflunomida na reproduktivne organe mužjaka, uključujući i smanjeni broj spermatozoida, teriflunomid nije utjecao na plodnost u štakora. Nije došlo do vanjskih malformacija u potomstvu mužjaka štakora koji su primali teriflunomid prije parenja s neliječenim ženkama štakora. Teriflunomid je bio embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića pri dozama koje su bile unutar raspona doza koje se primjenjuju za liječenje u ljudi. Štetni učinci na potomstvo također su uočeni kada je teriflunomid primjenjivan u skotnih ženki štakora tijekom gestacije i dojenja. Rizik od embriofetalne toksičnosti uzrokovane muškim spolnim stanicama uslijed liječenja teriflunomidom smatra se niskim. Očekivana procijenjena izloženost u plazmi žene putem sperme liječenog bolesnika je 100 puta niža od izloženosti u plazmi nakon peroralne primjene 14 mg teriflunomida.

Toksičnost u mladunčadi

Mladunčad štakora koja je primala teriflunomid kroz usta tijekom 7 tjedana od odbića do spolne zrelosti nije imala nikakve nuspojave na rast, tjelesni ili neurološki razvoj, učenje i pamćenje, lokomotornu aktivnost, spolni razvoj ili plodnost. Nuspojave su uključivale anemiju, smanjenje limfoidnog odgovora, smanjeni odgovor protutijela ovisnih o dozi T stanica i značajno smanjene koncentracije IgM i IgG protutijela, što se uglavnom podudaralo s opažanjima u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u odraslih štakora.

Međutim, povećanje razina B-stanica uočeno u mladunčadi štakora nije bilo primijećeno u odraslih štakora. Značaj ove razlike je nepoznat, ali je dokazana potpuna reverzibilnost kao i za većinu drugih nalaza.

Mladunčad štakora bila je izložena nižim razinama od onih u djece i adolescenata pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) zbog visoke osjetljivosti životinja na teriflunomid.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
hidroksipropilceluloza
natrijev hidroksid
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza 2910 (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin
talk (E553b)
FD&C Blue #2/Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kartonska kutija koja sadrži OPA/Al/PVC//Al blistere i/ili prozirne PVC/PCTFE//Al blistere.
Veličina pakiranja od 14, 28, 84, 98 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Galenika International Kft.
2040 Budaörs
Baross utca 165/3
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-818177159

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. svibnja 2025.
Datum obnove odobrenja: -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/ -