

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Teriflunomid SK, 14 mg film tablete

INN: teriflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 90,25 mg laktoze (u obliku laktoza monohidrata).

Za listu pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, petougane, bikonveksne film tablete, bez oznaka ili podeonih linija sa obe strane..

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Teriflunomid SK je indikovao za lečenje odraslih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 10 godina i stariji sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (MS) (videti odeljak 5.1 za važne informacije o populacijama kod kojih je utvrđena efikasnost leka).

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje mora da započne i prati lekar sa iskustvom u lečenju multiple skleroze.

Doziranje

Odrasli

Kod odraslih, preporučena doza leka Teriflunomid SK je 14 mg jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija (uzrasta od 10 godina i stariji)

Kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 godina i stariji), preporučena zavisi od telesne mase:

- Pedijatrijski pacijenti telesne mase >40 kg: 14 mg jednom dnevno.
- Pedijatrijski pacijenti telesne mase ≤40 kg: 7 mg jednom dnevno.

Pedijatrijski pacijenti koji dosegnu stabilnu telesnu masu iznad 40 kg moraju preći na dozu od 14 mg jednom dnevno.

Film tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Lek Teriflunomid SK je dostupan samo u jačini od 14 mg i nije odgovarajući za primenu kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase ≤ 40 kg.

Posebne populacije

Starije osobe

Lek Teriflunomid SK se mora primenjivati uz oprez kod pacijenata starosti od 65 godina i starijih zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti leka.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi.

Nije ispitivan uticaj teriflunomida na pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega na dijalizi. Teriflunomid je kontraindikovao u toj populaciji (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre. Teriflunomid je kontraindikovao kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Teriflunomid SK kod dece mlađe od 10 godina nisu još utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Film tablete namenjene su za oralnu upotrebu. Tablete se moraju progutati cele, sa malo vode.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C).

Trudnice ili žene u reproduktivnom dobu koje ne upotrebljavaju pouzdanu kontracepciju tokom lečenja teriflunomidom i nakon lečenja sve dok su koncentracije leka u plazmi iznad 0,02 mg/L (videti odeljak 4.6). Pre početka lečenja mora se isključiti trudnoća (videti odeljak 4.6).

Dojilje (videti odeljak 4.6).

Pacijenti sa teškim imunodeficijntnim stanjima, npr. AIDS-om.

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

Pacijenti sa teškom aktivnom infekcijom, do njenog izlečenja (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega na dijalizi, zato što u toj grupi pacijenata nema dovoljno kliničkih iskustava.

Pacijenti sa teškom hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nadzor

Pre lečenja

Pre početka lečenja teriflunomidom treba proveriti:

- krvni pritisak
- vrednosti alanin aminotransferaze/glutamat-piruvat transaminaze u serumu (ALT/SGPT)
-
-
- kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu sliku leukocita i broj trombocita

Tokom lečenja

Tokom lečenja teriflunomidom treba kontrolisati:

- krvni pritisak
 - periodično proveriti
- vrednosti alanin aminotransferaze/glutamat-piruvat transaminaze u serumu (ALT/SGPT)
 - enzime jetre treba proveravati najmanje svake četvrte nedelje tokom prvih 6 meseci lečenja i redovno nakon toga
 - razmotriti dodatno praćenje kada se lek Teriflunomid SK daje pacijenatima sa postojećim poremećajima funkcije jetre, sa drugim potencijalno hepatotoksičnim lekovima ili po potrebi u skladu sa kliničkim znacima i simptomima kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, zamor, anoreksija ili žutica i/ili tamna prebojenost mokraće. Enzime jetre treba proveravati svake dve nedelje tokom prvih 6 meseci lečenja i svakih 8 nedelja nakon toga u toku prve 2 godine lečenja.
 - ako ALT (SGPT) poraste 2 do 3 puta iznad gornje granice fizioloških vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN), vrednosti enzima se moraju određivati svake nedelje.
- tokom lečenja treba uraditi kompletnu krvnu sliku na osnovu kliničkih znaka i simptoma (npr. infekcija).

Postupak ubrzane eliminacije

Teriflunomid se sporo eliminiše iz plazme. Bez postupka ubrzane eliminacije u proseku je potrebno 8 meseci da se koncentracija u plazmi spusti ispod 0,02 mg/L, mada zbog individualnih varijacija u klirensu različitih supstanci to može potrajati i do 2 godine. Postupak ubrzane eliminacije se može primeniti u bilo kom trenutku nakon prekida primene teriflunomida (za detalje o proceduri videti odeljke 4.6 i 5.2).

Dejstva na jetru

Kod pacijenata koji primaju teriflunomid primećeno je povećanje vrednosti enzima jetre (videti odeljak 4.8). Ta povećanja su uglavnom nastupila u prvih 6 meseci lečenja.

Tokom primene teriflunomida primećeni su slučajevi oštećenja jetre izazvane lekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI) koje su nekad životno ugrožavajuće. Većina slučajeva oštećenja jetre izazvane lekovima dogodi se u toku nekoliko nedelja ili nekoliko meseci od početka lečenja teriflunomidom, a mogu se javiti i usled produžene primene.

Kod pacijenata sa postojećim oboljenjem jetre, kod pacijenata koji istovremeno primenjuju druge hepatotoksične lekove i/ili kod pacijenata koji konzumiraju znatne količine alkohola može postojati povećan rizik od povećanja vrednosti enzima jetre ili oštećenja jetre tokom primene teriflunomida, zato te pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znaci bolesti jetre.

Terapiju teriflunomidom treba obustaviti ili razmotriti ubzanje procesa eliminacije ukoliko se sumnja na oštećenje jetre. Treba razmotriti prekid lečenja teriflunomidom ako su potvrđene povećane vrednosti enzima jetre (više od 3 puta iznad ULN-a).

U slučaju prekida terapije, potrebno je sprovoditi testove funkcije jetre do normalizacije vrednosti nivoa transaminaza.

Hipoproteinemija

S obzirom na to da se teriflunomid u velikoj meri vezuje za proteine, a vezivanje zavisi od koncentracije albumina, očekuje se da će koncentracije nevezanog teriflunomida u plazmi biti povećane kod pacijenata sa hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu. Teriflunomid se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškom hipoproteinemijom.

Krvni pritisak

Tokom lečenja teriflunomidom može doći do povišenja krvnog pritiska (videti odeljak 4.8). Krvni pritisak se mora kontrolisati pre početka lečenja teriflunomidom i periodično nakon toga. Povišen krvni pritisak treba lečiti na odgovarajući način pre i tokom lečenja teriflunomidom.

Infekcije

Kod pacijenata sa teškom aktivnom infekcijom početak lečenja teriflunomidom treba odložiti do izlečenja infekcije.

U placebom kontrolisanim ispitivanjima nije primećen porast broja ozbiljnih infekcija kod primene teriflunomida (videti odeljak 4.8).

Slučajevi infekcija herpes virusom, uključujući oralni herpes i herpes zoster, prijavljeni su kod teriflunomida (pogledajte odeljak 4.8), pri čemu su neki od njih bili ozbiljni, uključujući herpetični meningoencefalitis i diseminaciju herpesa. Mogu se javiti u bilo kom trenutku tokom terapije.

Međutim, s obzirom na imunomodulatorno dejstvo leka Teriflunomid SK, ako pacijent razvije ozbiljnu infekciju, treba razmotriti prekid lečenja lekom Teriflunomid SK te iznova proceniti koristi i rizike pre ponovnog započinjanja lečenja. Zbog produženog poluvremena eliminacije se može razmotriti ubrzana eliminacija holestiraminom ili medicinskim ugljem.

Pacijente koji primaju Teriflunomid SK treba uputiti da simptome infekcije prijave lekaru. Pacijenti sa aktivnim akutnim ili hroničnim infekcijama ne smeju da započnu lečenje lekom Teriflunomid SK pre izlečenja infekcije/ infekcija.

S obzirom na to da se u kliničkim ispitivanjima nije sistematski sprovodio skrining na tuberkulozu, bezbednost primene leka Teriflunomid SK kod osoba sa latentnom tuberkulozom nije poznata. Pre lečenja lekom Teriflunomid SK pacijente sa pozitivnim nalazom testa na tuberkulozu treba lečiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

Respiratorne reakcije

Intersticijalna bolest pluća (ILD), kao i slučajevi plućne hipertenzije su prijavljeni tokom primene teriflunomida u postmarketinškom praćenju. Rizik može biti povećan kod pacijenata sa intersticijalnom bolesti pluća u anamnezi.

ILD se može pojaviti u akutnom obliku bilo kada tokom terapije sa različitom kliničkom slikom. ILD može dovesti do smrtnog ishoda. Novi početak ili pogoršanje već postojećih plućnih simptoma, poput kašlja koji ne prolazi i dispneje, mogu biti razlog za prekid lečenja i daljeg ispitivanja po potrebi.

Ako je prekid lečenja neophodan, treba razmotriti pokretanje postupka za ubranu eliminaciju leka.

Hematološko dejstvo

Primećeno je smanjenje srednje vrednosti broja leukocita od manje od 15% u odnosu na početne vrednosti (videti odeljak 4.8). Kao mera opreza, pre početka lečenja lekom Teriflunomid SK treba da budu dostupne skorije analize kompletne krvne slike, uključujući diferencijalnu krvnu sliku leukocita i trombocita, a tokom lečenja lekom Teriflunomid SK treba određivati kompletnu krvnu sliku u skladu sa kliničkim znacima i simptomima (npr. u slučaju infekcija).

Kod pacijenata sa postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom kao i kod pacijenata sa poremećenom funkcijom koštane srži ili onih kod kojih postoji rizik od supresije koštane srži povećan je rizik od pojave hematoloških poremećaja. Ukoliko dođe do takvih dejstava, treba razmotriti primenu postupka ubrzane eliminacije (videti u prethodno navedenom tekstu), kako bi se snizile koncentracije teriflunomida u plazmi.

U slučajevima teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, mora se prekinuti primena leka Teriflunomid SK i bilo koje istovremene mijelosupresivne terapije i razmotriti sprovođenje postupka ubrzane eliminacije teriflunomida.

Reakcije kože

Tokom primene teriflunomida prijavljene su ozbiljne reakcije kože, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu islučajevi reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Ako se primete reakcije na koži/sluzokoži zbog kojih se sumnja na teške generalizovane ozbiljne kožne reakcije (*Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza – *Lyell*-ov sindrom ili reakcija na lek

sa eozinofilijom i sistemskim simptomima), mora se prekinuti sa primenom teriflunomida i bilo koje druge terapije koja bi mogla biti povezana sa njom i odmah započeti postupak ubrzane eliminacije. U takvim slučajevima pacijenti se ne smeju ponovo izlagati teriflunomidu (videti odeljak 4.3).

Zabeležena je pojava psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu) i pogoršanje postojeće psorijaze tokom upotrebe teriflunomida. Uzimajući u obzir bolest i anamnezu bolesnika, može se razmotriti prekid lečenja i uvođenje postupka ubrzane eliminacije leka.

Tokom terapije teriflunomidom kod pacijenata se mogu javiti ulkusi kože i otežano zarastanje rana. Ako se sumnja na ulkuse kože koji su povezani sa primenom teriflunomida, ako ulkusi kože potraju uprkos odgovarajućoj terapiji ili ako postoji visok rizik od otežanog zarastanja rana nakon hirurške intervencije, potrebno je razmotriti prekid terapije teriflunomidom i postupak ubrzane eliminacije leka. Odluka o nastavku terapije teriflunomidom treba da bude zasnovana na kliničkoj proceni odgovarajućeg zarastanja rana.

Periferna neuropatija

Kod pacijenata koji su primali lek Teriflunomid SK prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije (videti odeljak 4.8). Kod većine pacijenata stanje se poboljšalo nakon prekida primene leka Teriflunomid SK. Međutim, postoje velike razlike u konačnom ishodu, tj. kod nekih pacijenata se neuropatija povukla, a kod nekih su simptomi i dalje bili prisutni. Ako pacijent koji prima lek Teriflunomid SK razvije potvrđenu perifernu neuropatiju, mora se razmotriti prekid lečenja lekom Teriflunomid SK i primena postupka ubrzane eliminacije.

Vakcinacija

Dve kliničke studije su pokazale da je vakcinacija inaktivisanim neoantigenom (prva vakcinacija) ili *recall* antigenom (ponovno izlaganje) bila sigurna i efikasna tokom terapije lekom Teriflunomid SK. Primena živih atenuisanih vakcina može podrazumevati rizik od infekcije pa ih zbog toga treba izbegavati.

Imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

S obzirom na to da teriflunomid vodi poreklo od leflunomida, istovremena primena teriflunomida sa leflunomidom se ne preporučuje.

Istovremena primena sa antineoplastičnim ili imunosupresivnim lekovima koji se upotrebljavaju za lečenje multiple skleroze nije ispitana. Ispitivanja bezbednosti u kojima je teriflunomid primenjivan istovremeno sa interferonom beta ili glatiramer acetatom tokom najviše godinu dana nisu pokazala nikakve posebne bezbednosne probleme, ali je primećen veći procenat neželjenih dejstava u poređenju sa primenom teriflunomida kao monoterapije. Bezbednost dugoročne primene tih kombinacija u lečenju multiple skleroze nije utvrđena.

Prelazak na Teriflunomid SK ili prelazak sa leka Teriflunomid SK na neki drugi lek

Na osnovu kliničkih podataka koji se odnose na istovremenu primenu teriflunomida sa interferonom beta ili sa glatiramer acetatom nije potrebno praviti pauzu kada se lečenje teriflunomidom započinje nakon lečenja interferonom beta ili glatiramer acetatom, kao ni kada se primena interferona beta ili glatiramer acetata započinje nakon lečenja teriflunomidom.

Zbog dugog poluvremena eliminacije natalizumaba, tokom 2 do 3 meseca nakon prekida njegove primene može da dođe do istovremene izloženosti, a time i do dejstva na imunski sistem, ako se lečenje lekom Teriflunomid SK započne odmah. Zato je potreban oprez kada pacijenti prelaze sa natalizumaba na Teriflunomid SK.

S obzirom na poluvreme eliminacije fingolimoda, nakon prekida njegove primene potrebno je 6 nedelja bez terapije da bi se lek uklonio iz krvotoka i 1 do 2 meseca da bi se limfociti vratili na normalne vrednosti. Početak primene leka Teriflunomid SK tokom tog perioda dovešće do istovremene izloženosti fingolimodu. To može imati aditivno dejstvo na imunski sistem, pa je zbog toga potreban oprez.

Kod pacijenata sa MS-om medijana t1/2z bila je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Ukoliko se donese odluka o prekidu terapije lekom Teriflunomid SK, uvođenje drugih lekova tokom perioda od 5 poluvremena eliminacije (približno 3,5 meseci, iako kod nekih pacijenata može biti i duže) dovešće do istovremene izloženosti leku Teriflunomid SK. To može imati aditivno dejstvo na imunski sistem pa je zbog toga potreban oprez.

Interferencija sa određivanjem koncentracije jonizovanog kalcijuma

Pri određivanju koncentracija jonizovanog kalcijuma mogu biti lažno smanjene kod terapije leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivnim metabolitom leflunomida) zavisno od vrste korišćenog analizatora jonizovanog kalcijuma (npr. analizator gasa u krvi). Zato, potrebno je preispitati verodostojnost primećenih smanjenih koncentracija jonizovanog kalcijuma kod pacijenata koji su na terapiji leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju sumnje na merenja preporučuje se utvrđivanje ukupne koncentracije kalcijuma u serumu korigovanog za albumin.

Pedijatrijska populacija

Pankreatitis

U kliničkom ispitivanju pedijatrijskih pacijenata, zabeleženi su slučajevi pankreatitisa, od kojih su neki bili akutni, kod pacijenata koji su primali teriflunomid (videti odeljak 4.8). Klinički simptomi su uključivali bol u abdomenu, mučninu i/ili povraćanje. Vrednosti serumskih amilaza i lipaza bile su povišene kod ovih pacijenata. Vreme do nastupa kretalo se u rasponu od nekoliko meseci do tri godine. Potrebno je obavestiti pacijente o karakterističnim simptomima pankreatitisa. Ako postoji sumnja na pankreatitis, potrebno je uraditi analizu enzima pankreasa i povezanih laboratorijskih parametara. Ako se potvrdi pankreatitis, mora se prekinuti lečenje teriflunomidom i započeti postupak ubrzane eliminacije (videti odeljak 5.2).

Laktoza

S obzirom na to da Teriflunomid SK tablete sadrže laktozu, pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 miligrama) natrijuma po dozi. odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije drugih supstanci na teriflunomid

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

Snažni induktori citohroma P450 (CYP) i transportera

Istovremena primena ponovljenih doza (600 mg jednom dnevno tokom 22 dana) rifampicina (induktora CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) kao i induktora efleksnih transportera P-glikoproteina [P-gp] i proteina koji dovodi do rezistencije raka dojke na lekove [engl. *breast cancer resistant protein*, BCRP] sa teriflunomidom (70 mg u jednokratnoj dozi) smanjila je izloženost teriflunomidu za približno 40%.

Rifampicin i drugi poznati snažni induktori citohroma i transportera, kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i kantarion, se moraju primenjivati uz oprez tokom lečenja teriflunomidom.

Holestiramin ili aktivni uglj

Osim u slučajevima kada je ubrzana eliminacija poželjna, ne preporučuje se da se pacijenti koji primaju teriflunomid leče holestiraminom ili aktivnim ugljem jer oni dovode do brzog i značajnog smanjenja koncentracije leka u plazmi. Smatra se da taj mehanizam prekida enterohepatično kruženje i/ili gastrointestinalnu dijalizu teriflunomida.

Farmakokinetičke interakcije teriflunomida na druge supstance

Dejstvo teriflunomida na supstrat izoenzima CYP2C8: repaglinid

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrednost C_{max} repaglinida povećala se 1,7 puta, a srednja vrednost PIK 2,4 puta, što upućuje na to da je teriflunomid inhibitor CYP2C8 in vivo. Zbog toga se lekovi koji se metabolišu putem CYP2C8, poput repaglinida, paklitaksela, pioglitazona ili roziglitazona, moraju primenjivati uz oprez tokom lečenja teriflunomidom.

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

Nakon ponovljenih doza teriflunomida povećali su se srednja vrednost $C_{\max}$ i PIK_{0-24} etinilestradiola (1,58 puta odnosno 1,54 puta), dok se $C_{\max}$ levonorgestrela povećala 1,33 puta, a PIK_{0-24} 1,41 puta. Iako se ne očekuje da bi ova interakcija sa teriflunomidom mogla negativno da utiče na efikasnost oralnih kontraceptiva, treba je uzeti u obzir prilikom odabira vrste ili prilagođavanja doze oralnih kontraceptiva koji se upotrebljavaju u kombinaciji sa teriflunomidom.

Dejstvo teriflunomida na supstrat izoenzima CYP1A2: kofein

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrednost $C_{\max}$ kofeina (supstrata CYP1A2) smanjila se za 18%, a srednja vrednost PIK za 55%, što upućuje na to da bi teriflunomid mogao biti slab induktor izoenzima CYP1A2 in vivo. Zbog toga se lekovi koji se metabolišu putem CYP1A2 (poput duloksetina, alosetrona, teofilina i tizanidina) moraju primenjivati uz oprez tokom lečenja teriflunomidom, jer on može da smanji njihovu efikasnost.

Dejstvo teriflunomida na varfarin

Ponovljene doze teriflunomida nisu uticale na farmakokinetiku S-varfarina, što upućuje na to da teriflunomid nije ni inhibitor ni induktor CYP2C9. Međutim, kada se teriflunomid primenjivao istovremeno sa varfarinom, primećeno je smanjenje najviše vrednosti internacionalnog normalizacionog faktora (INR) od 25% u odnosu na varfarin primenjen samostalno. Zbog toga se preporučuje pažljiva kontrola i praćenje INR-a kada se varfarin primenjuje istovremeno sa teriflunomidom.

Dejstvo teriflunomida na supstrate organskog anjonskog transportera 3 (OAT3):

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

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

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrednost $C_{\max}$ rosuvastatina povećala se 2,65 puta, a PIK 2,51 puta. Međutim, povećanje izloženosti rosuvastatinu u plazmi nije imalo vidljivog uticaja na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Kada se primenjuje istovremeno sa teriflunomidom, preporučuje se smanjenje doze rosuvastatina za 50%. Takođe je potreban oprez kada se teriflunomid primenjuje istovremeno sa drugim supstratima BCRP-a (npr. metotreksatom, topotekanom, sulfasalazinom, daunorubicinom, doksorubicinom) i lekovima iz grupe organskih anionskih transportnih polipeptida, naročito inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom, atorvastatinom, pravastatinom, metotreksatom, nateglinidom, repaglinidom, rifampicinom). Pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znaci i simptomi prekomerne izloženosti lekovima, a u obzir treba uzeti i smanjenje doza tih lekova.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena kod muškaraca

Rizik od embriofetalne toksičnosti kao posledice lečenja muškaraca teriflunomidom smatra se niskim (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primeni teriflunomida kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Teriflunomid može dovesti do ozbiljnih urođenih defekata ako se primenjuje tokom trudnoće. Teriflunomid je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasnu kontracepciju tokom lečenja i nakon lečenja, sve dok je koncentracija teriflunomida u plazmi iznad 0,02 mg/L. Tokom tog perioda žene bi trebale da razgovaraju sa nadležnim lekarom o planovima za prekid ili promenu kontracepcije. Devojčicama i/ili njihovim roditeljima/starateljima mora se objasniti potreba da se obrate nadležnom lekaru čim devojčica dobije menstruaciju tokom terapije teriflunomidom. Mora se obezbediti savetovanje o kontracepciji i

mogućim rizicima za plod za sve nove pacijentkinje u reproduktivnom periodu.

Potrebno je razmotriti upućivanje ginekologu.

Pacijentkinju treba upozoriti da se u slučaju bilo kakvog kašnjenja menstruacije ili bilo kog drugog razloga zbog kojeg se sumnja na trudnoću mora odmah obratiti lekaru radi testiranja na trudnoću. Ako je test na trudnoću pozitivan, lekar i pacijentkinja moraju razgovarati o rizicima za trudnoću. Moguće je da se brzim snižavanjem koncentracije teriflunomida u krvi primenom postupka ubrzane eliminacije, opisanog u nastavku teksta, pri prvom kašnjenju menstruacije može smanjiti rizik za plod.

Kod žena koje primaju teriflunomid i koje žele da zatrudne treba prekinuti primenu leka, a preporučuje se i primena postupka ubrzane eliminacije kako bi se što pre postigla koncentracija manja od 0,02 mg/L (videti u nastavku teksta):

Bez postupka ubrzane eliminacije očekuje se da će koncentracija teriflunomida u plazmi biti iznad 0,02 mg/L tokom prosečno 8 meseci, a kod pojedinih pacijenata može biti potrebno i do 2 godine kako bi se koncentracija leka u plazmi spustila ispod 0,02 mg/L. Zbog toga se pre pokušaja začeća moraju izmeriti koncentracije teriflunomida u plazmi. Kada izmerena koncentracija teriflunomida u plazmi bude manja od 0,02 mg/L, koncentracija u plazmi se mora ponovo izmeriti nakon perioda od najmanje 14 dana. Ako su obe izmerene koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/L, ne očekuje se rizik za plod.

Za dodatne informacije o ispitivanju uzoraka obratite se nosiocu dozvole za stavljanje gotovog leka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (videti odeljak 7).

Postupak ubrzane eliminacije

Nakon prekida lečenja teriflunomidom:

- može se primeniti holestiramin u dozi od 8 g tri puta na dan tokom 11 dana ili holestiramin u dozi od 4 g tri puta na dan, ako se holestiramin u dozi od 8 g tri puta na dan ne podnosi dobro
- alternativno se primenjuje 50 g aktivnog uglja u prahu svakih 12 sati tokom 11 dana

Međutim, posle bilo kog od navedena dva postupka ubrzane eliminacije rezultate takođe treba proveriti sa dve posebne analize u razmaku od najmanje 14 dana pa zatim sačekati najmanje 1,5 meseci od prve pojave koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/L do začeća.

I holestiramin i aktivni ugalj u prahu mogu uticati na resorpciju estrogena i progesterona pa se ne može garantovati pouzdana zaštita od trudnoće primenom oralnih kontraceptiva tokom postupka ubrzane eliminacije holestiraminom ili aktivnom ugljem u prahu. Preporučuje se primena drugih kontracepcijskih metoda.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se teriflunomid izlučuje u majčino mleko. Teriflunomid je kontraindikovano tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Rezultati ispitivanja na životinjama nisu pokazali uticaj na plodnost (videti odeljak 5.3). Iako nema dovoljno podataka koji se odnose na ljude, ne očekuje se dejstvo na plodnost kod muškaraca i žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Teriflunomid SK ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

U slučaju pojave neželjenih dejstava poput vrtoglavice, koja je primećena kod primene leflunomida, molekule od koje teriflunomid vodi poreklo, pacijentu može biti smanjena sposobnost koncentracije i pravilnog reagovanja. U takvim slučajevima pacijenti se moraju suzdržavati od upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva kod pacijenata lečenih teriflunomidom (14 mg) bila su: glavobolja

(15,7%), proliv (13,6%), povećane vrednosti ALT-a (15%), mučnina (10,7%) i alopecija (163,5%). Generalno su glavobolja, proliv, mučnina i alopecije bili blagi do umereni i prolazni pa nisu često doveli do prekida terapije.

Teriflunomid je glavni metabolit leflunomida. Bezbednosni profil leflunomida kod pacijenata koji boluju od reumatoidnog artritisa ili psorijaznih artritisa može biti relevantan kada se teriflunomid propisuje obolelima od multiple skleroze.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Ukupno je 2267 pacijenata bilo izloženo teriflunomidu (1155 teriflunomidu u dozi od 7 mg i 1112 teriflunomidu u dozi od 14 mg) primenjenom jednom dnevno tokom medijane od približno 672 dana u četiri placebom kontrolisane studije (1045 pacijenata su primali teriflunomid u dozi od 7 mg, a 1002 u dozi od 14 mg) i jednoj studiji sa aktivnim komparativnim lekom (110 pacijenata u svakoj grupi lečenoj teriflunomidom), u kojima su učestvovali pacijenti sa relapsnim oblicima MS-a (relapsnom multiplom sklerozom, RMS).

Neželjena dejstva prijavljene kod primene leka Teriflunomid SK u placebom kontrolisanim studijama, pri dozama teriflunomida od 7 mg ili 14 mg u $\geq 1\%$ većem odnosu nego za placebo, prikazana su u nastavku.

Učestalost je definisana sledećim kategorijama: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su navedena u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sistem	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznato
Infekcije i infestacije		grip, infekcija gornjih disajnih puteva, infekcija mokraćnih puteva, bronhitis, sinuzitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis, infekcije virusom herpesa ^b , infekcija zuba, laringitis, atletsko stopalo	ozbiljne infekcije uključujući sepsu ^a			
Poremećaj krvi i limfnog sistema		neutropenija ^b anemija	blaga trombocitopenija (trombociti < 100 G/l)			
Poremećaji imunskog sistema		blage alergijske reakcije	reakcije preosetljivosti (trenutne ili odložene), uključujući anafilaksu i angioedem			
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost				
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	parestezija, išijas, sindrom karpalnog kanala,	hiperestezija, neuralgija, periferna neuropatija			
Kardiološki poremećaji		palpitacije				
Vaskularni poremećaji		hipertenzija ^b				
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			intersticijalna bolest pluća			plućna hipertenzija

Gastrointestinalni poremećaji	proliv, mučnina	pankreatitis ^{b, c} , bol u gornjem delu abdomena, povraćanje, zubobolja	stomatitis, kolitis			
Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ^b	povećane vrednosti gamaglutamiltransferaze (GGT) ^b , povećane vrednosti aspartat aminotransferaze ^b		akutni hepatitis		povreda jetre izazvana lekom
Poremećaji metabolizma i ishrane			dislipidemija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	osip, akne	promene na noktima, psorijaza (uključujući pustularnu) ^{a, b} Ozbiljne kožne reakcije ^a			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		muskulo-skeletni bol, mialgija, artralgija				
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		polakisurija				
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		menoragija				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		bol, astenija ^a				
Ispitivanja		smanjenje telesne mase, smanjenje brojaneutrofila ^b , povećana koncentracija kreatin-fosfokinaze u krvi, smanjenje broja leukocita ^b				
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			posttraumatski bol			

^a: videti odeljak sa detaljnim opisom

^b: videti odeljak 4.4

^c: učestalost je „česta“ kod dece na osnovu kontrolisanih kliničkih studija u pedijatrijskoj populaciji ; učestalost je „povremena“ kod odraslih

Opis odabranih neželjenih dejstava

Alopecija

Alopecija je prijavljena kao proređivanje kose, smanjenje gustine kose, gubitak kose (povezan ili nepovezan sa promenom teksture kose) kod 13,9% pacijenata lečenih teriflunomidom u dozi od 14 mg u poređenju sa 5,1% pacijenata koji su primali placebo. Većina slučajeva opisana je kao raširena ili generalizovana pojava na temenu (nije prijavljen potpuni gubitak kose), koja se najčešće javila tokom prvih 6 meseci, a povukla se kod 121 od 139 pacijenata lečenih teriflunomidom u dozi od 14 mg.

Prekid lečenja zbog alopecije iznosio je 1,3% u grupi koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg, u odnosu na 0,1% u grupi koja je primala placebo.

Destvo na jetru

Tokom placebo kontrolisanih ispitivanja otkriveno je sledeće:

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

Blago povećanje vrednosti transaminaze, ALT manji ili jednak trostrukom ULN-u češće je primećen u grupama lečenim teriflunomidom u poređenju sa grupama koje su primale placebo. Učestalost povećanja iznad trostrukog ULN-a i veće bila je podjednaka u svim lečenim grupama. Ta povećanja vrednosti transaminaze pojavila su se uglavnom u prvih 6 meseci lečenja a povukla su se nakon prekida lečenja. Vreme oporavka kretalo se u rasponu od nekoliko meseci do nekoliko godina.

Dejstvo na krvni pritisak

Tokom placebom kontrolisanih ispitivanja utvrđeno je sledeće:

- sistolni krvni pritisak bio je >140 mm Hg kod 19,9% pacijenata koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u poređenju sa 15,5% pacijenata koji su primali placebo;
- sistolni krvni pritisak bio je >160 mm Hg kod 3,8 pacijenata koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u poređenju sa 2,0% pacijenata koji su primali placebo;
- dijastolni krvni pritisak bio je >90 mm Hg kod 21,4% pacijenata koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u poređenju sa 13,6% pacijenata koji su primali placebo;

Infekcije

U placebom kontrolisanim ispitivanjima nije primećena povećana učestalost ozbiljnih infekcija kod primene teriflunomida u dozi od 14 mg (2,7%) u poređenju sa placebom (2,2%). Ozbiljne oportunističke infekcije javile su se kod 0,2% pacijenata u svakoj grupi. Ozbiljne infekcije uključujući sepsu, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljivane su u postmarketinškom periodu.

Hematološko dejstvo

U placebom kontrolisanim ispitivanjima sa teriflunomidom uočeno je smanjenje srednje vrednosti broja leukocita (<15% u odnosu na početne vrednosti, uglavnom pad broja neutrofila i limfocita), a kod nekih pacijenata to smanjenje bilo je još i veće. Smanjenje srednjeg broja u odnosu na početne vrednosti nastupilo je tokom prvih 6 nedelja, nakon čega se taj broj tokom lečenja s vremenom stabilizovao, ali pri sniženim koncentracijama (smanjenje manje od 15% u odnosu na početne vrednosti). Dejstvo na broj eritrocita (<2%) i trombocita (<10%) bilo je manje izraženo.

Periferna neuropatija

U placebom kontrolisanim ispitivanjima periferna neuropatija, uključujući polineuropatiju i mononeuropatiju (npr. sindrom karpalnog tunela), češće je uočena kod pacijenata koji su uzimali teriflunomid nego kod pacijenata koji su primali placebo. U pivotalnim, placebom kontrolisanim ispitivanjima učestalost periferne neuropatije potvrđene kliničkim ispitivanjima nervne kondukcije iznosila je 1,9% (17 od 898 pacijenta) kod primene teriflunomida u dozi od 14 mg u poređenju sa 0,4% (4 od 898) pacijenata koji su primali placebo. Lečenje je prekinuto kod 5 pacijenata sa perifernom neuropatijom koji su uzimali teriflunomid u dozi od 14 mg. Oporavak nakon prekida lečenja prijavljen je kod 4 od tih pacijenata.

Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja nije pokazalo povećan rizik od malignih bolesti kod primene teriflunomida. Rizik od malignih bolesti, naročito limfoproliferativnih poremećaja, povećan je kod primene nekih drugih lekova koji utiču na imunski sistem (dejstvo grupe lekova).

Teške reakcije kože

Tokom primene teriflunomida u postmarketinškom periodu prijavljeni su slučajevi teških reakcija kože (videti odeljak 4.4).

Astenija

U placebo kontrolisanim ispitivanjima, učestalost astenije bila je 2,0% u grupi koja je primenjivala placebo, 1,6% u grupi koja je primenjivala teriflunomid u dozi od 7 mg i 2,2% u grupi koja je primenjivala teriflunomid u dozi 14 mg.

Psorijaza

U placebo kontrolisanim ispitivanjima, učestalost psorijaze bila je 0,3% u grupi koja je primenjivala placebo, 0,3% u grupi koja je primenjivala teriflunomid u dozi od 7 mg i 0,4% u grupi koja je primenjivala teriflunomid u dozi od 14 mg.

Gastrointestinalni poremećaji

Pankreatitis, uključujući slučajeve nekrotizirajućeg pankreatitisa i pankreasne pseudociste, nije često prijavljivao kod odraslih nakon stavljanja teriflunomida u promet. Pankreasni događaji mogu se dogoditi bilo kada u toku lečenja teriflunomidom, što može dovesti do hospitalizacije i/ili zahtevati korigovanje terapije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivani profil bezbednosti kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do 17 godina) koji su svakodnevno uzimali teriflunomid bio je uglavnom sličan profilu kod odraslih pacijenata. Međutim, studija kod pedijatrijskih pacijenata (166 pacijenata: 109 u grupi koja je primala teriflunomid i 57 u grupi koja je primala placebo), pokazala je, u dvostruko slepoj fazi, javljanje slučajeva pankreatitisa kod 1,8 % (2/109) pacijenata na terapiji teriflunomidom, dok u grupi koje je primala placebo nije bilo slučajeva pankreatitisa. Jedan slučaj zahtevao je hospitalizaciju i korigovanje terapije. U otvorenoj fazi ove studije, došlo je do pojave pankreatitisa kod još dva pedijatrijska pacijenta koji su primali teriflunomid (jedan kao ozbiljan slučaj, a drugi nije bio ozbiljan, već blagog intenziteta) i jedan slučaj ozbiljnog akutnog pankreatitisa (sa pseudo papilomom). Pankreatitis je doveo do hospitalizacije u dva od ta 3 pacijenta. Klinički simptomi su uključivali bol u abdomenu, mučninu i/ili povraćanje, pri čemu su vrednosti amilaze i lipaze u serumu bile povećane. Svi pacijenti su se oporavili nakon prekida terapije, posle postupka ubrzane eliminacije leka (videti odeljak 4.4.) i korigovanja terapije.

Neželjena dejstva u nastavku teksta češće su prijavljivana u pedijatrijskoj populaciji nego kod populacije odraslih:

- Alopecija je prijavljena kod 22,0 % pacijenata lečenih teriflunomidom u poređenju sa 12,3 % pacijenata koji su primili placebo.
- Infekcije su prijavljene kod 66,1% pacijenata lečenih teriflunomidom u odnosu na 45,6 % pacijenata koji su primali placebo. Među njima, nazofaringitis i infekcije gornjih disajnih puteva češće su prijavljeni kod primene teriflunomida.
- Povećanje vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK) prijavljeno je kod 5,5 % pacijenata lečenih teriflunomidom u poređenju sa 0% pacijenata koji su primali placebo. Većina slučajeva bila je udružena sa dokumentovanim fizičkom aktivnošću.
- Parestezija je prijavljena kod 11,0 % pacijenata lečenih teriflunomidom u odnosu na 1,8 % pacijenata koji su primali placebo.
- Bol u abdomenu prijavljen je kod 11,0 % pacijenata lečenih teriflunomidom u odnosu na 1,8 % pacijenata koji su primali placebo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nema iskustava sa predoziranjem niti trovanjem teriflunomidom kod ljudi. Teriflunomid u dozi od 70 mg na dan primenjivan je tokom najviše 14 dana kod zdravih ispitanika. Neželjena dejstva su bila u skladu sa bezbednosnim profilom teriflunomida kod pacijenata sa multiplom sklerozom.

Lečenje

U slučaju značajnog predoziranja ili toksičnosti, preporučuje se primenaolestiramina ili aktivnog uglja za ubrzavanje eliminacije. Preporučeni postupak eliminacije je primenaolestiramina u dozi od 8 g tri puta na dan tokom 11 dana. Ako se ta doza ne podnosi dobro, može se primenitiolestiramin u dozi od 4 g tri puta na dan tokom 11 dana. Akoolestiramin nije dostupan, alternativno se može primeniti aktivni ugalj u dozi od 50 g dva puta na dan tokom 11 dana. Osim toga, ako je to potrebno zbog podnošljivosti,olestiramin ili aktivni ugalj ne moraju se primenjivati tokom uzastopnih dana (videti odeljak 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivi, inhibitori dihidroorotat dehidrogenaze (DHODH)

ATC šifra: L04AK02

Mehanizam dejstva

Teriflunomid je imunomodulatorni lek sa antiinflamatornim svojstvima koji selektivno i reverzibilno inhibira mitohondrijski enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHO-DH) koji se funkcionalno vezuje sa respiratornim lancem. Time teriflunomid smanjuje proliferaciju ćelija koje se dele i kojima je *de novo* sinteza pirimidina potrebna za širenje. Tačan mehanizam kojim teriflunomid ostvaruje svoje terapijsko dejstvo kod multiple skleroze nije u potpunosti razjašnjen, ali u njemu posreduje smanjen broj limfocita.

Farmakodinamski efekti

Imunski sistem

Dejstvo na broj imunskih ćelija u krvi: u placebo kontrolisanim ispitivanjima teriflunomid u dozi od 14 mg jednom dnevno dovelo je do blagog smanjenja srednje vrednosti broja limfocita od manje od $0,3 \times 10^9/L$, koje je nastupilo tokom prva tri meseca lečenja, a koncentracije su se održale do završetka lečenja.

Potencijal za produženje QT-intervalu

U placebo kontrolisanom sveobuhvatnom ispitivanju QT-intervalu sprovedenom na zdravim ispitanicima teriflunomid pri srednjim koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže nije pokazao potencijal za produžavanje QTcF-intervalu u poređenju sa placebo: najduže vreme odgovaralo je srednjoj razlici između teriflunomida i placeba od 3,45 ms, pri čemu je gornja granica 90% intervalu pouzdanosti iznosila 6,45 ms.

Dejstvo na funkciju bubrežnih tubula

U placebo kontrolisanim ispitivanjima primećeno je srednje smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu od 20-30% kod pacijenata lečenih teriflunomidom u poređenju sa onima koji su primali placebo. Srednje smanjenje koncentracije fosfora u serumu iznosilo je približno 10% u grupi koja je primala teriflunomid u poređenju sa placebo. Ova dejstva se mogu povezati sa povećanim izlučivanjem u

bubrežnim tubulima, a nisu povezana sa promenama glomerularnih funkcija.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost leka Teriflunomid SK demonstrirana je kroz dve placebom kontrolisane studije, TEMSO i TOWER, u kojima se ispitala primena teriflunomida u dozama od 7 mg na dan i 14 mg jedanom dnevno kod pacijenata sa RMS-om.

U ispitivanju TEMSO je ukupno 1088 pacijenata sa RMS-om randomizovano u grupu koja je primenjivala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=366) ili 14 mg (n=359) ili u grupu koja je primala placebo (n=363) tokom 108 nedelja. Svi pacijenti su imali definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonald-ovim kriterijumima (2001)), relapsni klinički tok bolesti, sa progresijom ili bez nje pa su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tokom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Pacijenti su pri ulasku u studiju imali rezultat $\leq 5,5$ na proširenoj skali stepena onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS).

Prosečna starost ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina pacijenata imala je relapsno-remitentnu multiplu sklerozu (91,5%), a jedna podgrupa pacijenata imala je sekundarnu progresivnu (4,7%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (3,9%). Srednji broj relapsa unutar jedne godine pre uključivanja u ispitivanje iznosio je 1,4, a 36,2% pacijenata je na početku lečenja imalo lezije za koje se vezuje gadolini. Medijana EDSS rezultata na početku lečenja iznosila je 2,50: 249 pacijenata (22,9%) je na početku lečenja imalo EDSS rezultat $> 3,5$. Srednje trajanje bolesti od pojave prvih simptoma iznosilo je 8,7 godina.

Većina pacijenata (73%) nije primala lekove koji modifikuju tok bolesti tokom 2 godine pre uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u Tabeli 1.

Rezultati dugoročnog praćenja iz ekstenzije dugoročne studije bezbednosti TEMSO (ukupna medijana dužine trajanja terapije je oko 5 godina, maksimalno trajanje terapije je oko 8,5 godina) nisu pokazali nikakve nove ili neočekivane informacije o bezbednosti.

U ispitivanju TOWER ukupno je 1169 pacijenata sa RMS-om randomizovano u grupu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=408) ili 14 mg (n=372) ili u grupu koja je primala placebo (n=389) u sklopu lečenja čije je trajanje bilo varijabilno i koje je završavalo 48 nedelja nakon randomizacije poslednjeg pacijenta. Svi pacijenti su imali definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonald-ovim kriterijumima (2005)), relapsni klinički tok bolesti, sa progresijom ili bez nje te su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tokom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Pacijenti su pri ulasku u ispitivanje imali rezultat $\leq 5,5$ na proširenoj skali stepena onesposobljenosti (EDSS).

Prosečna starost pacijenata ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina pacijenata imala je relapsno-remitentnu multiplu sklerozu (97,5%), a jedna podgrupa pacijenata imala je sekundarnu progresivnu (0,8%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (1,7%). Srednji broj relapsa unutar jedne godine pre uključivanja u ispitivanje iznosio je 1,4. Lezije za koje se vezuje gadolini na početku lečenja: nema podataka. Medijana EDSS rezultata na početku lečenja iznosila je 2,50: 298 pacijenata (25,5%) je na početku lečenja imalo EDSS rezultat $> 3,5$. Srednje trajanje bolesti od pojave prvih simptoma iznosilo je 8,0 godina. Većina pacijenata (67,2%) nije primala lekove koji modifikuju tok bolesti tokom 2 godine pre uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 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
Rezultati efikasnosti				
Godišnja stopa relapsa	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Razlika u riziku (CI_{95%})</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Bez relapse _{108. nedelja}	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Hazard ratio (CI_{95%})</i>	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
Tromesečna trajna progresija onesposobljenosti _{108. nedelja}	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Hazard ratio (CI_{95%})</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	

Šestomesečna trajna progresija onesposobljenosti _{108. nedelja}	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Hazard ratio (CI_{95%})</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Parametar praćenja MRI			Nije mereno	
Promena BOD _{108. nedelja} ^(*)	0,72	2,21		
<i>Promena u odnosu na placebo</i>	67%***			
Srednji broj lezija za koje se vezuje gadolinijum u 108. nedelji	0,38	1,18		
<i>Promena u odnosu na placebo (CI_{95%})</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Broj jedinstvenih aktivnih lezija po skeniranju	0,75	2,46		
<i>Promena u odnosu na placebo (CI_{95%})</i>	69%, (59%; 77%)****			

***p<0,0001 **p<0,001 *p<0,01 *p<0,05 u poređenju sa placeboom

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

Efikasnost kod pacijenata sa bolešću visokog stepena aktivnosti:

U ispitivanju TEMSO je u podgrupi pacijenata sa bolešću visokog stepena aktivnosti primećeno konzistentno dejstvo terapije na relapse i vreme do tromesečne trajne progresije onesposobljenosti. Zbog dizajna ispitivanja visoka aktivnost bolesti definše se kao 2 ili više relapsa tokom jedne godine, sa jednom ili više lezija inhibiranih gadolinijem pri MRI mozga. U TOWER studiji nije sprovedena slična analiza podgrupe jer nisu prikupljeni MRI podaci.

Nema podataka kod pacijenata koji nisu odgovorili na celokupni i odgovarajući ciklus lečenja beta-interferonom (lečenje obično traje najmanje godinu dana) i koji su imali najmanje 1 relaps u prethodnoj godini tokom lečenja te najmanje 9 hiperintenzivnih lezija na T2 pri MRI oslikavanju lobanje ili najmanje 1 leziju za koju se vezuje gadolinijum, niti kod pacijenata koji su u prethodnoj godini imali neizmenjenu ili povećanu stopu relapsa u odnosu na prethodne 2 godine.

TOPIC je bio dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija koja je procenjivala doze od 7 mg i 14 mg primenjene jednom dnevno u periodu do 108 nedelja kod pacijenata sa prvim kliničkim demijelizacionim događajem (srednja starost pacijenata 32,1 godina). Primarni parametar praćenja je bilo vreme do druge kliničke epizode (relapsa). Ukupno 618 pacijenata je randomizovano da prima 7mg (n=205) ili 14 mg (n=216) teriflunomida ili placebo (n=197). Rizik od pojave drugog kliničkog napada tokom 2 godine bio je 35,9% u placebo grupi i 24,0% u grupi koja je primala 14 mg teriflunomida (hazard ratio: 0.57, 95% interval poverenja: 0,38 do 0,87, p=0,0087). Rezultati iz studije TOPIC su potvrdili efikasnost teriflunomida kod RRMS (uključujući ranu RRMS sa prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem i MRI lezijama diseminovanim vremenski i prostorno).

Efikasnost teriflunomida upoređena je sa efikasnošću subkutanog interferona beta-1a (pri preporučenoj dozi od 44 mikrograma tri puta nedeljno) u 324 randomizovana pacijenta u ispitivanju (TENERE) sa minimalnim trajanjem lečenja od 48 nedelja (najviše 114 nedelja). Primarni parametar praćenja bio je rizik od neuspeha (potvrđeni relaps ili trajni prekid lečenja, šta god je nastupilo prvo). U grupi lečenoj teriflunomidom u dozi od 14 mg došlo je do trajnog prekida lečenja u 22 od 111 pacijenata (19,8%), a uzrok tome bila su neželjena dejstva (10,8%), nedovoljna efikasnost (3,6%), drugi razlozi (4,5%) i gubitak iz praćenja (0,9%). U grupi lečenoj subkutanom interferonom beta-1a došlo je do trajnog prekida lečenja kod 30 od 104 pacijenta (28,8%), a uzrok tome bila su neželjena dejstva (21,2%), nedovoljna efikasnost (1,9%), drugi razlozi (4,8%) i slabo pridržavanje protokola (1%). Teriflunomid u dozi od 14 mg na dan nije bio statistički superioran prema interferonu beta-1a u primarnom parametru praćenja studije: procenat pacijenata koji nisu odgovorili na lečenje u 96. nedelji, određen *Kaplan-Meier*-ovom metodom, iznosio je 41,1% nasuprot 44,4% (teriflunomid u dozi od 14 mg nasuprot interferona beta-1a, p=0,595).

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti (uzrasta od 10 do 17 godina)

Studija EFC11759/TERIKIDS bila je internacionalna dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija sa pedijatrijskim pacijenima uzrasta od 10 do 17 godina sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom, kojom

je ispitivano doziranje teriflunomida jednom dnevno (prilagođeno da dostigne izloženost ekvivalentnu dozi od 14 mg kod odraslih) tokom najviše do 96 nedelja, a koja je bila praćena otvorenim produžetkom studije. Svi pacijenti su imali najmanje 1 relaps tokom 1 godine ili najmanje 2 relapsa tokom 2 godine pre početka studije. Neurološka procena je sprovedena na skriningu i svake 24 nedelje do završetka, kao i tokom vanrednih poseta zbog sumnje na relaps. Pacijenti sa kliničkim relapsom ili aktivnošću potvrđenoj na MRI od najmanje 5 novih ili povećavajućih T2 lezija na 2 uzastopna snimka bili su prebaćeni i pre 96 nedelja u otvoreni produžetak studije kako bi im se omogućilo lečenje. Primarni parametar praćenja je bilo vreme do prvog kliničkog relapsa posle randomizacije. Vreme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke MRI-potvrđene aktivnosti, šta se dogodi pre, je u unapred definisanoj analizi osetljivosti odabrano zato što obuhvata kako kliničke, tako i MRI uslove koji pacijenta kvalifikuju za prelazak u period otvorene studije.

Ukupno je randomizovano 166 pacijenata u odnosu 2:1 da primaju teriflunomid (n=109) ili placebo (n=57). Na ulasku, ispitivani pacijenti su imali EDSS skor $\leq 5,5$; prosečan uzrast je bio 14,6 godina; prosečna telesna masa je bila 58,1 kg; prosečno trajanje bolesti od postavljanja dijagnoze bilo je 1,4 godine i prosečan početni broj T1 Gd-vezujućih lezija po MRI snimku bio je 3,9. Svi pacijenti su imali relapsno-remitentnu MS sa početnom medijanom EDSS skora od 1,5. Prosečno vreme terapije je bilo 362 dana primene placeba i 488 dana primene teriflunomida. Prelazak sa dvostruko slepog perioda na period otvorene studije usled visoke MRI-određene aktivnosti bio je češći nego što se očekivalo i to češći i raniji u placebo grupi nego u grupi koja je primala teriflunomid (26 % iz placebo grupe i 13 % iz teriflunomid grupe).

Teriflunomid je smanjio rizik od kliničkog relapsa za 34 % u odnosu na placebo, ali bez statističkog značaja (p=0,29) (Tabela 2.). U unapred definisanoj analizi osetljivosti, teriflunomid je postigao statistički značajno smanjenje kombinovanog rizika od kliničkog relapsa ili visoke MRI-određene aktivnosti za 43 % u odnosu na placebo (p=0,04) (Tabela 2.).

Teriflunomid je značajno smanjio broj novih ili T2 lezija koje su se povećale po snimku za 55 % (p=0,0006) (*post-hoc* analiza takođe prilagođena početnom broju T2 lezija: 34 %, p=0,0446), kao i broj T1 lezija koje pojačano vezuju gadolinijum po snimku za 75% (p< 0,0001) (Tabela 2).

Tabela 2. Klinički i MRI rezultati studije EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 ITT populacija	Teriflunomid (n = 109)	Placebo (n = 57)
Klinički ishodi		
Vreme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa, Verovatnoća (95 % CI) potvrđenog relapsa u 96. nedelji <i>Verovatnoća (95 % CI) potvrđenog relapsa u 48. nedelji</i>	0,39 (0,29; 0,48) <i>0,30 (0,21; 0,39)</i>	0,53 (0,36; 0,68) <i>0,39 (0,30; 0,52)</i>
Hazard ratio (95 % CI)	0,66 (0,39; 1,11)^	
Vreme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti, Verovatnoća (95 % CI) potvrđenog relapsa ili visoke MRI aktivnosti u 96. nedelji <i>Verovatnoća (95 % CI) potvrđenog relapsa ili visoke MRI aktivnosti u 48. nedelji</i>	0,51 (0,41; 0,60) <i>0,38 (0,29; 0,47)</i>	0,72 (0,58; 0,82) <i>0,56 (0,42; 0,68)</i>
Hazard ratio (95 % CI)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Ključni MRI ishodi		
Prilagođeni broj novih ili uvećanih T2 lezija, Procena (95 % CI) <i>Procena (95 % CI), post-hoc analiza prilagođena za početni broj lezija T2</i>	4,74 (2,12; 10,57) <i>3,57 (1,97; 6,46)</i>	10,52 (4,71; 23,50) <i>5,37 (2,84; 10,16)</i>
Relativan rizik (95 % CI) Relativan rizik (95 % CI), <i>post-hoc analiza prilagođena za</i>	0,45 (0,29; 0,71)**	

EFC11759 ITT populacija	Teriflunomid (n = 109)	Placebo (n = 57)
početni broj lezija T2	0,67 (0,45; 0,99)*	
Prilagođeni broj lezija T1 za koje se vezuje gadolinijum, Procena (95 % CI)	1,90 (0,66; 5.49)	7,51 (2,48; 22,70)
Relativan rizik (95 % CI)	0,25 (0,13; 0,51)***	
[^] p≥0,05 u odnosu na placebo, *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 Verovatnoća se zasnivala na <i>Kaplan-Meier</i> -ovoj proceni, a 96. nedelja je bila kraj ispitivane terapije (engl. <i>end of study treatment</i> , EOT).		

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži teriflunomid kod dece uzrasta od rođenja do manje od 10 godina u terapiji multiple skleroze (videti odeljak 4.2. za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Hrana nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku teriflunomida.

Iz predviđenih srednjih vrednosti farmakokinetičkih parametara, izračunatih na osnovu populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih kod zdravih dobrovoljaca i obolelih od multiple skleroze, primećeno je sporo postizanje koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže (tj. potrebno je približno 100 dana (3,5 meseci) za postizanje 95% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže), a procenjena stopa nakupljanja PIK-a povećana je približno 34 puta.

Distribucija

Teriflunomid se u viskom stepenu veže za proteine plazme (>99%), najverovatnije albumin, te se uglavnom raspodeljuje u plazmi. Volumen distribucije nakon jednokratne intravenske (i.v.) primene iznosi 11 L. Međutim, ta procena je verovatno manja od prave vrednosti jer je kod pacova primećena veća raspodela u organe.

Biotransformacija

Teriflunomid se umereno metaboliše pa je jedina komponenta otkrivena u plazmi. Primarni metabolički put teriflunomida je hidroliza, a oksidacija je sporedni put. Sekundarni putevi uključuju oksidaciju, N-acetiliranje i konjugaciju sulfata.

Eliminacija

Teriflunomid se u gastrointestinalni sistem izlučuje uglavnom kroz žuč kao lek u nepromenjenom obliku i najverovatnije direktnom sekrecijom. Teriflunomid je supstrat efluksnog transportnog proteina BCRP, koji bi mogao učestvovati u direktnoj sekreciji. Tokom 21 dana 60,1% primenjene doze izluči se putem fecesa (37,5%) i mokraće (22,6%). Nakon postupka ubrzane eliminacije holestiraminom pronađeno je dodatnih 23,1% (uglavnom u fecesu). Na osnovu pojedinačnih previđanja farmakokinetičkih parametara dobijenih modelom populacijske farmakokinetičke analize primene teriflunomida kod zdravih dobrovoljaca i obolelih od multiple skleroze, medijana t_{1/2} iznosila je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Nakon jednokratne intravenske primene ukupan klirens teriflunomida iznosio je 30,5 mL/h.

Postupak ubrzane eliminacije: holestiramin i aktivni uglj

Eliminacija teriflunomida iz krvotoka može se ubrzati primenom holestiramina ili aktivnog uglja, koji najverovatnije prekidaju postupak ponovne apsorpcije u crevima. Koncentracije teriflunomida merene tokom 11-dnevnog postupka ubrzanja eliminacije teriflunomida primenom 8 g holestiramina tri puta na dan, 4 g holestiramina tri puta na dan ili 50 g aktivnog uglja dva puta na dan nakon prekida lečenja teriflunomidom pokazale su da navedeni protokoli efikasno ubrzavaju eliminaciju i tako smanjuju koncentracije teriflunomida u plazmi za više od 98%, pri čemu holestiramin deluje brže od uglja. Nakon prekida lečenja

teriflunomidom i primene holestiramina u dozi od 8 g tri puta 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 postupaka eliminacije zavisi od podnošljivosti pacijenata. Ako se holestiramin u dozi od 8 g tri puta na dan ne podnosi dobro, može se primeniti holestiramin u dozi od 4 g tri puta na dan. Alternativno se može primeniti aktivni ugalj (lekovi se ne moraju primenjivati tokom 11 uzastopnih dana, osim ako je koncentraciju teriflunomida u plazmi potrebno brzo smanjiti).

Linearnost/nelinearnost

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

Karakteristike u određenim grupama pacijenata

Pol istarije osobe

Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize utvrđeno je nekoliko izvora intrinzičke varijabilnosti kod zdravih ispitanika i kod obolelih od multiple skleroze: starost, telesna masa, pol, rasa, koncentracije albumina i bilirubina. Međutim, njihov uticaj je ograničen ($\leq 31\%$).

Oštećenje funkcije jetre

Blago i umereno oštećenje funkcije jetre nije imalo uticaj na farmakokinetiku teriflunomida pa se ne očekuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Međutim, teriflunomid je kontraindikovao kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Teško oštećenje funkcije bubrega nije uticalo na farmakokinetiku teriflunomida. Stoga se ne očekuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata sa telesnom masom >40 kg koji primaju dozu od 14 mg dnevno, izloženost u stanju ravnoteže bila je u rasponu zabeleženom kod odraslih pacijenata lečenih istim režimom doziranja.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa telesnom masom ≤ 40 kg, lečenje dozom od 7 mg dnevno dovelo je (na osnovu ograničenih kliničkih podataka i simulacija) do stabilne izloženosti u rasponu primećenom kod odraslih pacijenata lečenih primenom doze od 14 mg jednom dnevno.

Primećene najmanje koncentracije u stanju ravnoteže veoma su varirale od osobe do osobe, kao što je primećeno i kod odraslih pacijenata sa multiplom sklerozom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost ponovljenih doza

Ponovljena peroralna primena teriflunomida kod miševa, pacova odnosno pasa tokom najviše 3, 6 odnosno 12 meseci pokazala je da su glavni ciljni organi na kojima se ispoljila toksičnost koštana srž, limfoidni organi, usna šupljina/ digestivni sistem, reproduktivni organi i pankreas. Zabeleženo je i oksidativno dejstvo na eritrocite. Anemija, smanjen broj trombocita i dejstvo na imunski sistem, uključujući leukopeniju, limfopeniju i sekundarne infekcije, povezane su sa dejstvima na koštanu srž i/ili limfoidne organe. Većina dejstava odražava osnovni način delovanja spoja (inhibicija ćelija koje se dele). Životinje su osetljivije na farmakološko dejstvo, a samim tim i na toksičnost teriflunomida od ljudi. Zbog tog razloga je toksičnost kod životinja utvrđena pri izloženostima koje su jednake ili manje od koncentracija izloženosti pri lečenju ljudi.

Genotoksični i karcinogeni potencijal

Teriflunomid nije bio mutagen in vitro ni klastogen in vivo. Klastogenost primećena in vitro smatra se i sporednim dejstvom povezanim sa disbalansom nukleotidnog pula, koji je posledica farmakologije inhibicije DHO-DH. Sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je mutagenosti i klastogenost in vitro, ali ne i in vivo.

Kod pacova i miševa nisu uočeni dokazi kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

Uprkos štetnom dejstvu teriflunomida na reproduktivne organe kod mužjaka, uključujući i smanjeni broj spermatozoida, teriflunomid nije uticao na plodnost kod pacova. Nije došlo do spoljašnjih malformacija u potomstvu mužjaka pacova koji su primali teriflunomid pre parenja sa netretiranim ženka pacova.

Teriflunomid je bio embriotoksičan i teratogen kod pacova i kunića pri dozama koje su bile unutar raspona doza koje se primenjuju za lečenje kod ljudi. Neželjena dejstva na potomstvo takođe su primećena kada je teriflunomid primenjivan kod skotnih ženki pacova tokom gestacije i laktacije. Rizik od embriofetalne toksičnosti uzrokovane muškim polnim ćelijama usled lečenja teriflunomidom smatra se niskim. Očekivana procenjena izloženost u plazmi žene putem sperme lečenog pacijenta je 100 puta niža od izloženosti u plazmi nakon peroralne primene 14 mg teriflunomida.

Juvenilna toksičnost

Kod mladih pacova koji su primali teriflunomid oralnim putem tokom 7 nedelja od prestanka dojenja do polne zrelosti nije došlo do ispoljavanja neželjenih dejstava na rast, fizički ili neurološki razvoj, učenje i pamćenje, lokomotornu aktivnost, polni razvoj ili plodnost. Neželjena dejstva su obuhvatala anemiju, smanjenje limfoidnog odgovora, dozno zavisno smanjenje odgovora antitela zavisnih od T-ćelija i značajno smanjenje koncentracije IgM i IgG antitela, što se uglavnom poklapalo sa zapažanjima studija toksičnosti ponovljenih doza kod odraslih pacova.

Međutim, povećanje broja B-ćelija koje je primećeno kod mladunaca pacova nije bilo zapaženo kod odraslih pacova. Značaj ove razlike je nepoznat, ali dokazana je potpuna reverzibilnost kao i za većinu drugih nalaza. Usled velike osetljivosti životinja na teriflunomid, mladi pacovi su bili izloženi manjim dozama od onih primenjenih kod dece i adolescenata, tj. maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
natrijum-skrobglikolat (tip A);
hidroksipropilceluloza;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat.

Film obloga tablete (Opadry White 13B28444):

hipromeloza;
titan-dioksid (E171);
makrogol/400;
polisorbat 80.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje: (OPA/Al/PVC-Al) blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KK.S. KIM INTERNATIONAL LTD. PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD - VRAČAR
Krunska 80, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461315 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 17.06.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun 2026.