

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ayaxya[®], 14 mg, film tablete
INN: teriflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Jedna tableta sadrži 91 mg laktoze (u obliku laktoza monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bledoplave boje, okrugle, prečnika 7,1 mm, bikonveksne, bez oznaka sa obe strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ayaxya je indikovano za lečenje odraslih pacijenata i pedijatrijskih pacijenata uzrasta 10 godina i starijih 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 teriflunomida je 14 mg jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija (uzrasta 10 godina i stariji)

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

- Pedijatrijski pacijenti sa telesnom masom >40 kg: 14 mg jednom dnevno.
- Pedijatrijski pacijenti čija je telesna masa ≤40 kg: 7 mg jednom dnevno.

Ovaj lek je dostupan samo u jačini od 14 mg, te nije odgovarajući za primenu kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase ≤40 kg.

Pedijatrijske pacijente koji postignu stabilnu telesnu masu iznad 40 kg treba prebaciti na dozu od 14 mg jednom dnevno.

Film tablete mogu se uzimati sa hranom ili bez hrane.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Lek Ayaxya se mora primenjivati uz oprez kod pacijenata životnog doba 65 godina i starijih zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega koji su na dijalizi nisu ispitivani. Teriflunomid je kontraindikovano 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 kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija (mlađi od 10 godina)

Bezbednost i efikasnost teriflunomida kod dece mlađe od 10 godina nije još uvek utvrđena.

Nema dostupnih podataka.

Način primene

Film tablete su namenjene za oralnu primenu. 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 periodu koje ne upotrebljavaju pouzdanu metodu kontracepcije tokom terapije teriflunomidom i nakon terapije sve dok su koncentracije leka u plazmi iznad 0,02 mg/L (videti odeljak 4.6). Pre početka terapije mora se isključiti trudnoća (videti odeljak 4.6).

Dojenje (videti odeljak 4.6).

Pacijenti sa teškim imunodeficijntnim stanjima, npr. sindromom stečene imunodeficijencije (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS).

Pacijenti sa značajnim oštećenjem funkcije 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 kliničkog iskustva.

Pacijenti sa teškom hipoproteinemijom, npr. kod nefrotskog sindroma.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje

Pre terapije

Pre početka terapije teriflunomidom treba proveriti:

- krvni pritisak
- vrednost alanin aminotransferazu/glutamat-piruvat transaminazu u serumu (ALT/SGPT)
- kompletnu krvnu sliku, uključujući leukocitarnu formulu i broj trombocita.

Tokom terapije

Tokom terapije teriflunomidom treba kontrolisati:

- krvni pritisak
 - periodično proveriti
- alanin aminotransferazu/glutamat-piruvat transaminazu u serumu (ALT/SGPT)
 - vrednost enzime jetre treba odrediti najmanje na svake četiri nedelje tokom prvih 6 meseci terapije i redovno ih kontrolisati nakon toga,
 - razmotriti dodatno praćenje kada se teriflunomid daje pacijentima sa postojećim poremećajima jetre, kada se primenjuje zajedno 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 mokraća. Vrednost enzima jetre treba odrediti na svake dve nedelje tokom prvih 6 meseci terapije i najmanje svakih 8 nedelja nakon toga najmanje 2 godine od početka terapije,
- ako se vrednost ALT (SGPT) poveća 2 do 3 puta iznad gornje granične vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN), vrednost enzima se moraju određivati svake nedelje,
- tokom terapije treba napraviti kompletnu krvnu sliku na osnovu kliničkih znakova 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 smanji na ispod 0,02 mg/L, mada zbog individualnih varijacija u klirensu različitih supstanci to može potrajati i do 2 godine. Postupak ubrzane eliminacije može se primeniti u bilo kom trenutku nakon prekida primene teriflunomida (za detalje o proceduri videti odeljke 4.6 i 5.2).

Dejstvo na jetru

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

Tokom terapije teriflunomidom primećeni su slučajevi oštećenja funkcije jetre usled terapije lekom (engl. *drug-induced liver injury*, DILI) koji su ponekad bili opasni po život. Većina slučajeva oštećenja funkcije jetre uzrokovanog lekovima nastala je u periodu od nekoliko nedelja ili nekoliko meseci nakon početka terapije teriflunomidom, s tim da se DILI može javiti i kod produžene primene.

Kod pacijenata sa postojećim oboljenjem jetre, kod istovremene primene drugih hepatotoksičnih lekova i/ili kod pacijenata koji konzumiraju značajne količine alkohola može postojati povećan rizik od povećanja vrednosti enzima jetre i DILI tokom primene teriflunomida pa te pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili mogući znaci oštećenja funkcije jetre.

Terapiju teriflunomidom treba prekinuti i razmotriti postupak ubrzane eliminacije ako postoji sumnja na oštećenje funkcije jetre. Ako su potvrđene povećane vrednosti enzima jetre (više do 3 puta iznad ULN), treba prekinuti terapiju teriflunomidom.

Ukoliko se terapija prekine, potrebno je sprovoditi testove funkcije jetre do nastanka uobičajenih vrednosti transaminaza.

Hipoproteinemija

Budući 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 terapije teriflunomidom može doći do povećanja krvnog pritiska (videti odeljak 4.8). Krvni pritisak se mora kontrolisati pre početka terapije teriflunomidom i periodično nakon toga. Povišeni krvni pritisak treba lečiti na odgovarajući način pre i tokom terapije teriflunomidom.

Infekcije

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

U placebo kontrolisanim studijama nije zabeleženo povećanje broja ozbiljnih infekcija pri primeni teriflunomida (videti odeljak 4.8). Međutim, s obzirom na imunomodulatorno dejstvo teriflunomida, ako pacijent razvije ozbiljnu infekciju, treba razmotriti prekid terapije lekom Ayaxya i ponovo proceniti koristi i rizike pre ponovnog započinjanja terapije. Zbog produženog poluvremena eliminacije može se razmotriti ubrzana eliminacija holestiraminom ili medicinskim ugljem.

Pacijente koji primaju lek Ayaxya treba obavestiti da simptome infekcije prijave lekaru. Pacijenti sa aktivnim akutnim ili hroničnim infekcijama ne smeju da započnu terapiju lekom Ayaxya pre izlečenja infekcije/infekcija.

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

Respiratorne reakcije

Tokom postmarketinškog praćenja prijavljena je intersticijalna bolest pluća (engl. *Interstitial lung disease*, ILD) kao i slučajevi plućne hipertenzije.

Rizik može biti povećan kod pacijenata koji imaju intersticijalnu bolest pluća u anamnezi.

Intersticijalna bolest pluća se može pojaviti u akutnom obliku u bilo kom momentu tokom terapije sa različitom kliničkom slikom.

Intersticijalna bolest pluća može imati smrtni ishod. Novo javljanje ili pogoršanje već postojećih plućnih simptoma, poput perzistentnog kašlja i dispneje, mogu biti razlog za prekid terapije i dalje preglede, po potrebi. Ako je prekid lečenja neophodan, treba razmotriti započinjanje postupka ubrzane eliminacije leka.

Hematološko dejstvo

Primećeno je srednje smanjenje broja leukocita manje od 15% u odnosu na početne vrednosti (videti odeljak 4.8). Kao mera opreza, pre početka terapije na raspolaganju treba da budu skorašnji rezultati analize kompletne krvne slike, uključujući leukocitnu formulu i broj trombocita, a tokom terapije 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 oštećenjem funkcije koštane srži ili onih kod kojih postoji rizik od supresije koštane srži, povećan je rizik od hematoloških poremećaja. Ukoliko dođe do takvih dejstava, treba razmotriti primenu postupka ubrzane eliminacije (videti u prethodnom tekstu) kako bi se smanjile koncentracije teriflunomida u plazmi.

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

Reakcije kože

Kod primene leka Ayaxya prijavljeni su slučajevi ozbiljnih, ponekad sa smrtnim ishodom, reakcija kože uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakcije na lek sa

eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Ako se primete reakcije na koži i/ili sluzokoži (ulcerozni stomatitis) zbog kojih se sumnja na teške generalizovane ozbiljne reakcije kože (*Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza - *Lyell*-ov sindrom ili reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima), mora se prekinuti primena teriflunomida i bilo koje druge eventualno udružene terapije i odmah započeti postupak ubrzane eliminacije. U takvim slučajevima pacijenti se ne smeju ponovno izlagati teriflunomidu (videti odeljak 4.3).

Pri primeni teriflunomida prijavljeni su slučajevi novonastale psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu) i pogoršanje postojeće psorijaze tokom. Uzimajući u obzir bolest i anamnezu pacijenta, može se razmotriti prekid terapije i uvođenje postupka ubrzane eliminacije leka.

Periferna neuropatija

Kod pacijenata koji su primali lek Ayaxya prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije (videti odeljak 4.8). Kod većine pacijenata stanje se poboljšalo nakon prekida primene leka Ayaxya. Međutim, postoje velike razlike u konačnom ishodu, tj. kod nekih pacijenata se neuropatija povukla, a kod nekih su simptomi i dalje bili prisutni. Ako se kod pacijenta koji uzima lek Ayaxya razvije potvrđena periferna neuropatija, potrebno je razmotriti prekid terapije lekom Ayaxya i primenu postupka ubrzane eliminacije.

Vakcinacija

Dve kliničke studije su pokazale da je vakcinacija inaktivisanim neoantigenom (prva vakcinacija) ili tzv. *recall* antigenom (ponovno izlaganje) bila bezbedna i efektivna tokom terapije lekom Ayaxya. Primena živih atenuisanih vakcina može nositi rizik od infekcija pa ih zbog toga treba izbegavati.

Imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

Budući 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. Studije bezbednosti u kojima je teriflunomid primenjivan istovremeno sa interferonom beta ili glatiramer-acetatom tokom najviše godinu dana nisu pokazale 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 lek Ayaxya ili prelazak sa leka Ayaxya 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 terapija teriflunomidom započinje nakon lečenja interferonom beta ili glatiramer-acetatom, kao ni kada se primena interferona beta ili glatiramer-acetata započinje nakon terapije teriflunomidom.

Zbog dugog poluvremena eliminacije natalizumaba, tokom 2 do 3 meseca nakon prekida njegove primene može doći do istovremene izloženosti, a time i do dejstva na imunski sistem, ako se terapija lekom Ayaxya započne odmah. Zato treba biti oprezan kada pacijenti prelaze sa natalizumaba na lek Ayaxya.

S obzirom na poluvreme eliminacije fingolimoda, nakon prekida njegove primene potreban je period od 6 nedelja bez terapije kako bi se lek uklonio iz krvotoka i od 1 do 2 meseca kako bi se limfociti vratili na normalne vrednosti. Početak primene leka Ayaxya 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 $t_{1/2\text{zeta}}$ bila je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Ukoliko se donese odluka o prekidu terapije lekom Ayaxya, uvođenje drugih lekova tokom perioda od 5 poluvremena eliminacije (približno 3,5 meseci, s tim da kod nekih pacijenata može biti i duže) dovešće do istovremene izloženosti leku Ayaxya. To može imati aditivno dejstvo na imunski sistem pa je zbog toga potreban oprez.

Interferencija sa određivanjem nivoa jonizovanog kalcijuma

Pri određivanju koncentracije jonizovanog kalcijuma mogu se dobiti lažno smanjene vrednosti kod primene leflunomida i/ili teriflunomida (aktivni metabolit leflunomida zavisno od vrste analizatora jonizovanog kalcijuma koji je korišćen (npr. analizator gasa u krvi). Zbog toga treba preispitati verodostojnost primećenih smanjenih koncentracija jonizovanog kalcijuma kod pacijenata koji su na terapiji leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju nesigurnih rezultata merenja, preporučuje se određivanje ukupne koncentracije kalcijuma u serumu korigovanog za albumin.

Pedijatrijska populacija

Pankreatitis

U kliničkoj studiji na pedijatrijskim pacijentima 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. Koncentracija amilaza i lipaza u serumu bili su povećani kod ovih pacijenata. Vreme do pojave simptoma kretalo se u rasponu od nekoliko meseci do tri godine. Pacijente treba informisati o karakterističnim simptomima pankreatitisa. Ako postoji sumnja na pankreatitis, potrebno je prikupiti podatke o vrednostima enzima pankreasa i povezanim laboratorijskim parametrima. Ako se potvrdi pankreatitis, treba prekinuti lečenje teriflunomidom i započeti postupak ubrzane eliminacije (videti odeljak 5.2).

Laktoza

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

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije s drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije drugih supstanci sa teriflunomidom

Primarni put metabolizma 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 efluksnih transportera P-glikoproteina [P-gp] i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lekove [engl. *breast cancer resistant protein*, BCRP] sa teriflunomidom (pojedinačna doza od 70 mg) smanjila je izloženost teriflunomidu za približno 40%. Rifampicin i druge poznate snažne induktore citohroma i transportera, kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i kantarion, treba primenjivati uz oprez tokom terapije 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 enterohepatičko kruženje i/ili gastrointestinalnu dijalizu teriflunomida.

Farmakokinetičke interakcije teriflunomida sa drugim supstancama

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 ukazuje na to da je teriflunomid inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Zbog toga lekovi koji se metabolišu putem CYP2C8, kao što je repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili roziglitazon, moraju da se primenjuju 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 PIK₀₋₂₄ etinilestradiola (1,58 puta

odnosno 1,54 puta), dok se $C_{\max}$ levonorgestrela povećala 1,33 puta, a PIK₀₋₂₄ 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 ukazuje na to da bi teriflunomid mogao biti slab induktor izoenzima CYP1A2 *in vivo*. Zbog toga lekovi koji se metabolišu putem CYP1A2 (kao što je duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) moraju da se primenjuju uz oprez tokom lečenja teriflunomidom, jer on može smanjiti njihovu efikasnost.

Dejstvo teriflunomida na varfarin

Ponovljene doze teriflunomida nisu uticale na farmakokinetiku S-varfarina, što ukazuje 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 (engl. *international normalised ratio*, INR) od 25% u odnosu na varfarin koji je primenjen samostalno. Zato se preporučuje pažljiva kontrola i praćenje vrednosti INR 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 ukazuje 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 anjonskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Nakon ponovljenih doza teriflunomida, srednja vrednost $C_{\max}$ rosuvastatina povećala se 2,65 puta, a vrednost PIK 2,51 put. 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 anjonskih 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 preterane 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 tokom terapije muškaraca teriflunomidom smatra se malim (videti odeljak 5.3).

Trudnoća

Podaci o primeni teriflunomida kod trudnica su ograničeni. Studije na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Teriflunomid može dovesti do ozbiljnih urođenih mana ako se primenjuje tokom trudnoće. Primena teriflunomida je kontraindikovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efektivnu kontracepciju tokom i nakon terapije, sve dok je koncentracija teriflunomida u plazmi veća od 0,02 mg/L. Tokom tog perioda žene treba da razgovaraju sa nadležnim lekarom o planovima za prekid ili promenu metode kontracepcije. Devojčicama i/ili njihovim roditeljima/starateljima mora se objasniti da treba da se obrate nadležnom lekaru čim devojčica dobije menstrualno krvarenje tokom lečenja lekom Ayaxya. Mora se obezbediti savetovanje o kontracepciji i mogućim rizicima za plod za sve nove pacijente u reproduktivnom periodu. Treba razmotriti upućivanje na ginekologa.

Pacijentkinju treba upozoriti da u slučaju bilo kakvog kašnjenja menstrualnog krvarenja ili bilo kojeg drugog razloga zbog kojeg se sumnja na trudnoću mora prekinuti terapija lekom Ayaxya i odmah se obratiti lekaru radi testiranja na trudnoću. Ako je test na trudnoću pozitivan, lekar i pacijentkinja moraju razgovarati o rizicima vezanim za trudnoću. Moguće je da se brzim smanjenjem koncentracije teriflunomida u krvi primenom postupka ubrzane eliminacije, opisanog u nastavku, 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).

Ukoliko se postupak ubrzane eliminacije ne koristi 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 smanjila ispod 0,02 mg/L. Zato koncentracije teriflunomida u plazmi treba meriti pre nego što pacijentkinja pokuša da ostanete trudna. Kada izmerena koncentracija teriflunomida u plazmi bude manja od 0,02 mg/L, koncentracija u plazmi se mora ponovno izmeriti nakon perioda od najmanje 14 dana. Ako su obe izmerene koncentracije u plazmi manje od 0,02 mg/L, ne očekuje se rizik za plod.

Za dodatne informacije o ispitivanju uzoraka obratite se nosiocu dozvole za lek ili njegovom lokalnom predstavniku (videti odeljak 7).

Postupak ubrzane eliminacije

Nakon prekida terapije 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, nakon bilo kog od navedenih postupka ubrzane eliminacije, rezultate takođe treba proveriti na osnovu dve posebne analize u razmaku od najmanje 14 dana pa zatim sačekati najmanje 1,5 meseci od prve pojave koncentracije u plazmi manje od 0,02 mg/L do začeca.

I holestiramin i aktivni uglj 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 aktivnim ugljem u prahu. Preporučuje se primena drugih metoda kontracepcije.

Dojenje

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

Plodnost

Rezultati studija 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 Ayaxya nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

U slučaju pojave neželjenih reakcija poput vrtoglavice, koja je primećena kod primene leflunomida, od kog teriflunomid vodi poreklo, pacijent može imati smanjenu sposobnost koncentracije i pravilnog reagovanja. U takvim slučajevima pacijenti treba da se uzdrže od upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata na terapiju teriflunomidom (7 mg i 14 mg) bile su sledeće: glavobolja (17,8%, 15,7%), dijareja (13,1%, 13,6%), povećane vrednosti ALT (13%, 15%), mučnina (8%, 10,7%) i alopecija (9,8%, 13,5%). Generalno glavobolja, dijareja, mučnina i alopecija su bile blagedo umerene i prolazne i nisu često dovodile do prekida terapije.

Teriflunomid je glavni metabolit leflunomida. Bezbednosni profil leflunomida kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom ili psorijatičnim artritisom može biti relevantan kada se teriflunomid propisuje obolelima od multiple skleroze.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Teriflunomid je ispitivan kod ukupno 2267 pacijenata izloženih 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 primala su 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 odrasli pacijenti sa relapsnim oblicima MS-a (relapsnom multiplom sklerozom, RMS).

Neželjene reakcije pri primeni teriflunomida u placebom kontrolisanim studijama kod odraslih pacijenata, prijavljene za teriflunomid od 7 mg ili 14 mg iz kliničkih studija kod odraslih pacijenata su navedene u nastavku teksta. Učestalost je definisana na osnovu sledećih kategorija: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake kategorije učestalosti neželjene reakcije su navedene od ozbiljnih ka manje ozbiljnim.

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		grip, infekcija gornjih disajnih puteva, infekcija	teške infekcije, uključujući sepsu ^a			

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
		mokraćnih puteva, bronhitis, sinusitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis, oralni herpes, infekcija zuba, laringitis, atletsko stopalo				
Poremećaji 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 tunela	hiperestezija, neuralgija, periferna neuropatija			
Kardiološki poremećaji		palpitacije				
Vaskularni poremećaji		hipertenzija ^b				
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			intersticijalna bolest pluća			plućna hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, mučnina	pankreatitis ^{b,c} , bol u gornjem delu abdomena, povraćanje, bol u zubima	stomatitis kolitis			
Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ^b	povećane vrednosti gamaglutamiltransferaze (GGT) ^b , povećane vrednosti aspartat aminotransferaze ^b		akutni hepatitis		oštećenje funkcije jetre usled terapije lekom (engl. <i>drug-induced liver injury</i> , DILI)
Poremećaji metabolizma i ishrane			dislipidemija			
Poremećaji kože i	alopecija	osip, akne	promene na			

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
potkožnog tkiva			noktima, psorijaza (uključujući pustularnu) ^{a,b} , teške reakcije kože ^a			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		mišićno-skeletni bol, mialgija, artralgiya				
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		učestalo mokrenje				
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		menoragija				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		bol, astenija ^a				
Ispitivanja		smnjenje telesne mase, smnjenje broja neutrofila ^b , smnjenje broja leukocita ^b , povećana koncentracija kreatin-fosfokinaze u krvi				
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			posttraumatski bol			

a: videti odeljak sa detaljnim opisom

b: videti odeljak 4.4

c: učestalost je „česta“ kod dece prema kontrolisanoj kliničkoj studiji na pedijatrijskim pacijentima; 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 koji su primali teriflunomid 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 (87,1%) pacijenata lečenih teriflunomidom u dozi od 14 mg. Prekid terapije 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.

Dejstvo na jetru

Tokom placebo kontrolisanih studija na odraslim pacijentima utvrđeno je sledeće:

Povećanje vrednosti ALT (na osnovu laboratorijskih podataka) u odnosu na početni status - bezbednosna populacija u placebo kontrolisanim studijama

	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 manja ili jednaka trostrukoj vrednosti ULN češće je primećen u grupama lečenim teriflunomidom u poređenju sa grupama koje su primale placebo. Učestalost povećanja vrednosti iznad trostruke ULN i više bila je podjednaka u svim terapijskim grupama. Ta povećanja vrednosti transaminaze pojavila su se uglavnom tokom prvih 6 meseci terapije a povukla su se nakon prekida terapije. Vreme oporavka kretalo se u rasponu od nekoliko meseci do nekoliko godina.

Dejstvo na krvni pritisak

Tokom placebo kontrolisanih studija kod odraslih pacijenata 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 placebo kontrolisanim studijama kod odraslih pacijenata nije primećena povećana incidencija ozbiljnih infekcija pri primeni teriflunomida u dozi od 14 mg (2,7%) u poređenju sa placebo (2,2%). Ozbiljne oportunističke infekcije javile su se kod 0,2% pacijenata u svakoj grupi. Teške infekcije uključujući sepsu, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljene su tokom postmarketinškog perioda.

Hematološko dejstvo

U placebo kontrolisanim studijama teriflunomida kod odraslih pacijenata primećeno je smanjenje srednje vrednosti broja leukocita (<15% u odnosu na početne vrednosti, uglavnom pad broja neutrofila i limfocita), dok je kod nekih pacijenata to smanjenje bilo još veće. Smanjenje srednjeg broja u odnosu na početne vrednosti nastupilo je tokom prvih 6 nedelja, nakon čega se taj broj vremenom stabilizovao tokom lečenja, 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 placebo kontrolisanim studijama kod odraslih pacijenata periferna neuropatija, uključujući polineuropatiju i mononeuropatiju (npr. sindrom karpalnog tunela), češće je primećena kod pacijenata koji su uzimali teriflunomid nego kod pacijenata koji su primali placebo. U pivotalnim, placebo kontrolisanim studijama incidenca periferne neuropatije potvrđene u kliničkim studijama provodljivosti nerava iznosila je 1,9% (17 od 898 pacijenata) pri primeni teriflunomida u dozi od 14 mg u poređenju sa 0,4% (4 od 898) pacijenata koji su primali placebo. Terapija je prekinuta kod 5 pacijenata sa perifernom neuropatijom koji su uzimali teriflunomid u dozi od 14 mg. Oporavak nakon prekida terapije prijavljen je kod 4 od tih pacijenata.

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

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

Teške reakcije kože

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

Astenija

U placebom kontrolisanim studijama kod odraslih pacijenata učestalost astenije bila je 2,0% u grupi koja je primala placebo, 1,6% u grupi koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg i 2,2% u grupi koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg.

Psorijaza

U placebom kontrolisanim studijama učestalost psorijaze bila je 0,3% u grupi koja je primala placebo, 0,3% u grupi koja je primala 7 mg teriflunomida i 0,4% u grupi koja je primala 14 mg teriflunomida.

Gastrointestinalni poremećaji

U postmarketinškom periodu, pankreatitis, uključujući i slučajeve nekrotizirajućeg pankreatitisa i pseudociste pankreasa, nije često prijavljen kod odraslih. Pankreatični događaji mogu se javiti bilo kada tokom terapije teriflunomidom, što može dovesti do hospitalizacije i/ili zahtevati korektivnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Ispitivani bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata (od 10 do 17 godina) koji su svaki dan primali teriflunomid generalno je bio sličan profilu kod odraslih pacijenata. Međutim, u studiji pedijatrijskih pacijenata (166 pacijenata: 109 u grupi koja je primala teriflunomid i 57 u grupi koja je primala placebo), slučajevi pankreatitisa prijavljeni su kod 1,8% (2/109) pacijenata lečenih teriflunomidom za razliku od grupe koja je primala placebo u kojoj, u dvostruko slepoj fazi, nije bilo prijavljenih slučajeva. Jedan od tih slučajeva doveo je do hospitalizacije i zahtevao je korektivnu terapiju. Kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali teriflunomid u otvorenoj fazi studije, prijavljena su 2 dodatna slučaja pankreatitisa (jedan je bio prijavljen kao ozbiljan događaj, a drugi nije bio ozbiljan i bio je blagog intenziteta) i jedan slučaj ozbiljnog akutnog pankreatitisa (sa pseudo-papilomom). Pankreatitis je doveo do hospitalizacije kod dva od ta 3 pacijenta. Klinički simptomi su uključivali bol u abdomenu, mučninu i/ili povraćanje, a vrednosti amilaza i lipaza u serumu bili su povećani. Svi pacijenti su se oporavili nakon prekida terapije, postupka ubrzane eliminacije (videti odeljak 4.4) i korektivne terapije.

Sledeća neželjena dejstva su češće prijavljivana kod pedijatrijske populacije nego kod odrasle populacije:

- Alopecija je prijavljena kod 22,0% pacijenata koji su primali teriflunomid u odnosu na 12,3% pacijenata koji su lečeni placebom.
- Infekcije su prijavljene kod 66,1% pacijenata koji su primali teriflunomid u odnosu na 45,6% pacijenata koji su lečeni placebom. Među njima su nazofaringitis i infekcije gornjeg respiratornog trakta češće prijavljeni kod primene teriflunomida.
- Povećanje vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK) prijavljeno je kod 5,5% pacijenata koji su primali teriflunomid u odnosu na 0% pacijenata koji su lečeni placebom. Većina slučajeva bila je povezana sa zabeleženom fizičkom aktivnošću.
- Parestezija je prijavljena kod 11,0% pacijenata koji su primali teriflunomid u odnosu na 1,8% pacijenata koji su lečeni placebom.
- Bol u abdomenu prijavljena je kod 11,0% pacijenata koji su primali teriflunomid u odnosu na 1,8% pacijenata koji su lečeni placebom.

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

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nema iskustava sa predoziranjem ili intoksikacijom 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 primena holestiramina ili aktivnog uglja za ubrzavanje eliminacije. Preporučeni postupak eliminacije je primena holestiramina u dozi od 8 g tri puta na dan tokom 11 dana. Ako se ta doza ne podnosi dobro, može se primeniti holestiramin u dozi od 4 g tri puta na dan tokom 11 dana. Ako holestiramin 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, holestiramin ili aktivni ugalj ne moraju da se primenjuju tokom uzastopnih dana (videti odeljak 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivna sredstva, 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 spaja sa respiratornim lancem. Kao posledica inhibicije, teriflunomid generalno smanjuje proliferaciju ćelija koje se brzo dele, a koje zavise od *de novo* sinteze pirimidina koja je potrebna za ekspanziju. Tačan mehanizam kojim teriflunomid ostvaruje svoje terapijsko dejstvo kod multiple skleroze nije u potpunosti razjašnjen, ali u njemu posreduje smanjen broj limfocita.

Farmakodinamsko dejstvo

Imunski sistem

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

Potencijal za produženje QT-interval

U placebo kontrolisanoj sveobuhvatnoj studiji QT-interval sprovedenoj kod zdravih ispitanika teriflunomid pri srednjim koncentracijama u stanju ravnoteže nije pokazao potencijal za produživanje QTcF-interval u poređenju sa placebo: najduže vreme odgovaralo je srednjoj razlici između teriflunomida i placeba od 3,45 ms, pri čemu je gornja granica od 90% intervala pouzdanosti iznosila 6,45 ms.

Dejstvo na funkciju tubula bubrega

U placebom kontrolisanim studijama primećeno je srednje smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu od 20-30% kod pacijenata koji su primali teriflunomid 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 placebom. Smatra se da su ova dejstva povezana sa povećanim renalnom tubularnom ekskrecijom i nisu povezana sa promenama glomerularnih funkcija.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost teriflunomida je dokazana u dve placebom kontrolisane studije, TEMSO i TOWER, u kojima se ispitivala primena teriflunomida u dozama od 7 mg na dan i 14 mg na dan kod odraslih pacijenata sa RMS.

U studiji TEMSO ukupno je randomizovano 1088 pacijenata sa RMS u grupu koja je primala 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 i imali su najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila studiji ili najmanje 2 relapsa tokom 2 godine koje su prethodile studiji. 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 tokom jedne godine pre uključivanja u studiju iznosio je 1,4, a 36,2% pacijenata je na početku lečenja imalo lezije pojačane gadolinijumom. Medijana EDSS rezultata na početku terapije iznosila je 2,50; 249 pacijenata (22,9%) je na početku terapije 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 studiju. Rezultati studije prikazani su u Tabeli 1.

Rezultati dugoročnog praćenja dobijeni u dugoročnom nastavku studije bezbednosti TEMSO (ukupna medijana trajanja terapije je približno 5 godina, maksimalno trajanje terapije je približno 8,5 godina) nisu dali nove ili neočekivane rezultate vezane za bezbednost.

U studiji TOWER ukupno 1169 pacijenata sa RMS randomizovano je 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 okviru terapije čije je trajanje bilo varijabilno i koje se 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 i imali su najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila studiji ili najmanje 2 relapsa tokom 2 godine koje su prethodile studiji. Pacijenti su pri ulasku u studiju imali rezultat $\leq 5,5$ na proširenoj skali stepena onesposobljenosti (EDSS).

Srednja 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 tokom jedne godine pre uključivanja u studiju iznosio je 1,4. Lezije koje pojačano vezuju gadolinijum na početku studije: nema podataka. Medijana EDSS rezultata na početku studije iznosila je 2,50; 298 pacijenata (25,5%) je na početku studije 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 studiju. Rezultati studije prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1 • Glavni rezultati (za odobrenu dozu, ITT populacija)

	Studija TEMSO		Studija 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>Razlika u riziku, engl. risk difference (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 (CI95%)</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)	
MRI ishodi			Nije mereno	
Promena BOD 108. nedelja ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Promena u odnosu na placebo</i>	67%***			
Srednji broj lezija pojačane gadolinijumom 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 (CI95%)</i>	69%, (59%; 77%)****			

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

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

Efikasnost kod pacijenata sa bolešću velikog stepena aktivnosti:

U studiji TEMSO je u podgrupi pacijenata sa visoko aktivnom bolešću zabeležen konzistentan uticaj terapije na relapse i vreme do tromesečne trajne progresije onesposobljenosti. Zbog dizajna studije velika aktivnost bolesti definiše se kao 2 ili više relapsa tokom jedne godine, sa jednom ili više lezija pojačanih gadolinijumom pri MRI snimanju mozga. U studiji TOWER nije sprovedena slična analiza podgrupe jer nisu prikupljeni podaci sa MRI snimanja.

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

Studija TOPIC je bila dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija u kojoj je procenjivana doze teriflunomida od 7 mg i 14 mg jednom dnevno u periodu do 108 nedelja kod pacijenata sa prvim kliničkim demijelizacionim događajem (prosečna starost 32,1 godina). Primarni ishod bilo je vreme do druge kliničke epizode (relapsa). Ukupno 618 pacijenata randomizovano je da prima 7 mg (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 teriflunomid u dozi od 14 mg (*hazard ratio*: 0,57, 95% interval pouzdanosti: 0,38 do 0,87, p=0,0087). Rezultati iz studije TOPIC potvrdili su efikasnost teriflunomida kod relapsno-remitentne multiple skleroze (RRMS) (uključujući ranu RRMS sa prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem i MRI lezijama diseminovanim u vremenu i prostoru).

Efikasnost teriflunomida poređena je sa efikasnošću supkutanog interferona beta-1a (pri primeni preporučene doze od 44 mikrograma tri puta nedeljno) kod 324 pacijenta randomizovana u studiju (TENERE) sa minimalnim trajanjem terapije od 48 nedelja (maksimalno 114 nedelja). Primarna mera ishoda bio je rizik od neuspeha (potvrđeni relaps ili trajni prekid terapije, u zavisnosti od toga šta nastupi prvo). U grupi koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg došlo je do trajnog prekida terapije kod 22 od 111 pacijenata (19,8%), a uzrok tome bila su neželjena dejstva (10,8%), nedovoljna efikasnost (3,6%), drugi razlozi (4,5%) i prekid praćenja (0,9%). U grupi lečenoj supkutanom interferonom beta-1a došlo je do trajnog prekida terapije 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 u odnosu na interferon beta-1a u primarnoj meri ishoda: procenjeni procenat pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u 96. nedelji, određen *Kaplan-Meierov*-om metodom, iznosio je 41,1% nasuprot 44,4% (teriflunomid u dozi od 14 mg naspram 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, placebom kontrolisana studija na pedijatrijskim pacijentima uzrasta od 10 do 17 godina sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom, u kojoj su procenjene doze teriflunomida koje su se primenjivale jednom dnevno (bile su prilagođene kako bi se postigla izloženost ekvivalentna dozi od 14 mg u odraslih) tokom najviše do 96 nedelja nakon čega je usledio otvoreni nastavak studije. Svi pacijenti su doživeli najmanje 1 relaps tokom 1 godine ili najmanje 2 relapsa tokom 2 godine koje su prethodile studiji. Neurološke procene sprovedene su prilikom odabira ispitanika i na svake 24 nedelje do završetka studije, kao i kod neplaniranih poseta lekaru zbog sumnji na relaps. Pacijenti sa kliničkim relapsom ili velikom MRI aktivnosti od najmanje 5 novih ili povećavajućih T2 lezija na 2 uzastopna snimka prebačeni su pre isteka perioda od 96 nedelja na otvoreni nastavak studije kako bi se omogućilo aktivno lečenje. Primarni ishod bio je vreme do prvog kliničkog relapsa nakon randomizacije. Vreme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili velika MRI aktivnosti, u zavisnosti od toga šta nastupi prvo, unapred je definisano kao analiza osetljivosti zato što uključuje i kliničke i MRI uslove za prelaz na otvoreni period.

Ukupno je randomizovano 166 pacijenata u odnosu 2:1 kako bi primali teriflunomid ($n=109$) ili placebo ($n=57$). Pacijenti su pri uključivanju u studiju imali EDSS rezultat $\leq 5,5$; prosečnu starost od 14,6 godina; prosečnu telesnu masu od 58,1 kg; prosečno trajanje bolesti od trenutka dijagnoze bilo je 1,4 godine; a srednji broj T1 lezija koje pojačano vezuju gadolinijum na MRI snimku je iznosio 3,9 lezija na početku studije. Svi pacijenti su imali relapsno-remitentnu multiplu sklerozu sa medijanom EDSS rezultata od 1,5 na početku terapije. Prosečno vreme trajanja terapije iznosilo je 362 dana kod pacijenata koji su lečeni placebom i 488 dana kod pacijenata koji su primali teriflunomid. Prelazak iz perioda dvostruko slepe studije u otvorenu studiju lečenja, zbog velike MRI aktivnosti, bio je češći nego što se očekivalo, a češći i raniji u grupi koja je lečena placebom nego u grupi koja je primala teriflunomid (26% kod pacijenata koji su lečeni placebom i 13% kod pacijenata koji su primali teriflunomid).

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

Teriflunomid je značajno smanjio broj novih i T2 lezija koje su se povećavale po snimku za 55% ($p=0,0006$) (*post-hoc* analiza takođe prilagođena za početni broj T2 lezija: 34%, $p=0,0446$), kao i broj T1 lezija koje pojačano vezuju gadolinijum po snimku za 75% ($p<0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 – klinički i rezultati MRI 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>
<i>Hazard ratio (95% CI)</i>	0,66 (0,39; 1,11)^	
Vreme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili velike MRI aktivnosti, Verovatnoća (95%CI) potvrđenog relapsa ili velike MRI aktivnosti u 96. nedelji <i>Verovatnoća (95%CI) o potvrđenog relapsa ili velike 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>
<i>Hazard ratio (95% CI)</i>	0,57 (0,37; 0,87)*	
Ključni MRI ishodi		
Prilagođeni broj novih ili povećanih T2 lezija, Procena (95% CI) <i>Procena (95% CI), post-hoc analiza prilagođena za početni broj T2 lezija</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 početni broj T2 lezija</i>	0,45 (0,29; 0,71)** <i>0,67 (0,45; 0,99)*</i>	
Prilagođeni broj T1 lezija pojačanih gadolinijumom, Procena (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 poređenju sa placebo, * p<0,05; ** p<0,001; *** p<0,0001 Verovatnoća se zasnivala na <i>Kaplan-Meier</i> -ovoj proceni, a 96. nedelja bio je kraj lečenja u studiji.		

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja teriflunomida 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 vremena za postizanje maksimalnih koncentracija u plazmi je između 1 i 4 sata nakon primene doze i ponovljene oralne primene teriflunomida, pri čemu se postiže velika bioraspoloživost (približno 100%).

Hrana nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku teriflunomida.

Iz predviđenih srednjih farmakokinetičkih parametara, izračunatih na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka prikupljenih kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata sa multiplom sklerozom, primećeno je sporo postizanje koncentracija u stanju ravnoteže (tj. potrebno je približno 100 dana (3,5 meseci) za postizanje 95% koncentracije u stanju ravnoteže), procenjeni odnos PIK akumulacije povećan je približno 34 puta.

Distribucija

Teriflunomid se u velikoj meri vezuje za proteine u plazmi (>99%), najverovatnije albumin, i uglavnom se distribuira 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-acetilaciju i konjugaciju sulfata.

Eliminacija

Teriflunomid se u gastrointestinalni trakt izlučuje uglavnom preko žuči u vidu nepromenjene aktivne supstance i najverovatnije direktnom sekrecijom. Teriflunomid je supstrat efluksnog transportnog proteina BCRP, koji bi mogao da učestvuje 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 nađeno je dodatnih 23,1% (uglavnom u fecesu). Na osnovu pojedinačnih previđanja farmakokinetičkih parametara dobijenih modelom populacione farmakokinetičke analize primene teriflunomida kod zdravih dobrovoljaca i obolelih od multiple skleroze, medijana $t_{1/2\text{zeta}}$ iznosila je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Nakon jednokratne intravenske primene ukupan klirens teriflunomida iz tela iznosio je 30,5 mL/h.

Postupak ubrzane eliminacije: holestiramin i aktivni ugalj

Eliminacija teriflunomida iz krvotoka može se ubrzati primenom holestiramina ili aktivnog uglja, koji najverovatnije prekidaju proces reapsorpcije na intestinalnom nivou. 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 terapije 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 terapije 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 tri postupka eliminacije zavisi od podnošljivosti kod pacijenta. 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 treba brzo smanjiti).

Linearnost/nelinearnost

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

Karakteristike u određenim grupama pacijenata

Pol i stariji pacijenti

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize utvrđeno je nekoliko izvora intrinzične varijabilnosti kod zdravih ispitanika i kod obolelih od multiple skleroze: životno doba, 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 kontraindikovano 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. Zato se ne očekuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase >40 kg lečenih teriflunomidom u dozi od 14 mg jednom dnevno, izloženost u stanju ravnoteže bila je u rasponu zabeleženom kod odraslih pacijenata lečenih istim režimom doziranja.

Kod pedijatrijskih pacijenata telesne mase ≤ 40 kg terapija teriflunomidom u dozi od 7 mg jednom dnevno (na osnovu ograničenih kliničkih podataka i simulacija) došlo je do izlaganja u stanju ravnoteže u rasponu zabeleženom kod odraslih pacijenata lečenih teriflunomidom u dozi od 14 mg jednom dnevno. Zabeležene najmanje koncentracije u stanju ravnoteže bile su jako varijabilne između pojedinaca, kao što je primećeno kod odraslih pacijenata sa multiplom sklerozom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost ponovljenih doza

Ponovljena oralna primena teriflunomida kod miševa, pacova odnosno pasa tokom najviše 3, 6 odnosno 12 meseci pokazala je da su glavni ciljevi toksičnosti koštana srž, limfoidni organi, usna duplja/gastrointestinalni trakt, 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 deobe ćelija). Životinje su osetljivije na farmakološko dejstvo, a samim tim i na toksičnost teriflunomida nego ljudi. Iz tog razloga je toksičnost kod životinja utvrđena pri izloženostima koje su jednake ili manje od koncentracija izloženosti pri lečenju ljudi.

Genotoksični i kancerogeni potencijal

Teriflunomid nije bio mutagen *in vitro* ni klastogen *in vivo*. Klastogenost zabeležena *in vitro* smatra se indirektnim dejstvom povezanim sa neravnotežom grupe nukleotida, koji je posledica farmakologije inhibicije DHO-DH. Sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je mutagenosti i klastogenost *in vitro*, ali ne i *in vivo*.

Dokazi o kancerogenosti nisu zabeleženi kod pacova i miševa.

Reproduktivna toksičnost

Uprkos neželjenim dejstvima teriflunomida na reproduktivne organe kod mužjaka, uključujući i smanjeni broj spermatozoida, teriflunomid nije uticao na plodnost kod pacova. Nije došlo do spoljašnjih malformacija kod potomstva mužjaka pacova koji su primali teriflunomid pre parenja sa nelečenim ženka pacova. Teriflunomid je bio embriotoksičan i teratogen kod pacova i kunića pri dozama koje su bile unutar raspona terapijskih doza koje se primenjuju kod ljudi. Neželjena dejstva na potomstvo su takođe zabeležena 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 malim. Očekivana procenjena izloženost u plazmi žene putem sperme lečenog pacijenata je 100 puta manja od izloženosti u plazmi nakon oralne primene 14 mg teriflunomida.

Juvenilna toksičnost

Mladunci pacova koji su primali teriflunomid oralno tokom 7 nedelja od prestanka dojenja do polne zrelosti nije imala nikakva neželjena dejstva na rast, fizički ili neurološki razvoj, učenje i pamćenje, lokomotornu aktivnost, seksualni razvoj ili plodnost. Neželjena dejstva su obuhvatala anemiju, smanjenje limfoidnih odgovora, dozno zavisno smanjenje odgovora antitela zavisnih od T-ćelija i značajno smanjene koncentracije IgM i IgG antitela, što se uglavnom podudaralo sa opservacijama u studijama toksičnosti ponovljenih doza kod odraslih pacova. Međutim, povećanje broja B-ćelija koje je zabeleženo kod mladunaca pacova nije bilo zabeleženo kod odraslih pacova. Značaj ove razlike nije poznat, ali dokazana je potpuna reverzibilnost kao i za većinu drugih nalaza. Mladunci pacova bili su izloženi manjim dozama od onih kod dece i adolescenata pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) zbog velike osetljivosti životinja na teriflunomid.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Celuloza, mikrokristalna (E460);
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Hidroksipropilceluloza (E463);
Magnezijum-stearat (E407B);
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film (obloga) tablete:

Hipromeloza;
Titan-dioksid (E171);
Boja *indigo carmine aluminum lake* (E132);
Triacetin (E1518);
Laktoza, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Ayaxya, film tablete, 28 x 14 mg:

Unutrašnje pakovanje je blister Alu-Alu (Aluminijum-PVC/aluminijum/OPA) sa 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži: 2 blistera (ukupno 28 film, tableta) i Uputstvo za lek.

Ayaxya, film tablete, 84 x 14 mg:

Unutrašnje pakovanje je Alu-Alu (Aluminijum-PVC/aluminijum/OPA) blister sa 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži: 6 blistera (ukupno 84 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

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD
Batajnički drum 5A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Ayaxya, film tablete, 28 x (14mg): 000461769 2023 59010 007 000 515 020 04 001

Ayaxya, film tablete, 84 x (14mg): 000461770 2023 59010 007 000 515 020 04 001

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

Datum prve dozvole: 26.02.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2024.