SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Teriflunomid Devatis, 7 mg, film tablete
Teriflunomid Devatis, 14 mg, film tablete

INN: teriflunomid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Teriflunomid Devatis, 7 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 7 mg teriflunomida.
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 35,4 mg laktoze (u obliku laktoza, monohidrata).

Teriflunomid Devatis, 14 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 14 mg teriflunomida.
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 70,8 mg laktoze (u obliku laktoza, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videte odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Teriflunomid Devatis, 7 mg, film tablete
Bledozelene do zelenkasto-sive, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika približno 6 mm.
Teriflunomid Devatis, 14 mg, film tablete
Bledoplave do pastelnoplave, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika približno 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Teriflunomid Devatis je indikovan za terapiju 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

Terapiju treba da započne i prati lekar iskusan u lečenju multiple skleroze.

Doziranje
Odrasli
Preporučena doza teriflunomida za odrasle je 14 mg jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija (uzrast 10 godina i stariji)
Kod pedijatrijskih pacijenata (*uzrast 10 godina i stariji*) preporučena dnevna doza zavisi od telesne mase:
- pedijatrijski pacijenti telesne mase >40 kg: 14 mg jednom dnevno.
- pedijatrijski pacijenti telesne mase ≤40 kg: 7 mg jednom dnevno.

Pedijatrijske pacijente koji dostignu stabilnu telesnu masu iznad 40 kg treba prebaciti na primenu doze od 14 mg jednom dnevno.

Film tablete se mogu uzimati sa hranom ili bez nje.

Posebne populacije
Stariji pacijenti
Lek Teriflunomid Devatis se treba primenjivati uz oprez kod pacijenata životnog doba od 65 godina i starijih, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti leka (videti odeljak 5.2.).

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 kontraindikovan 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 kontraindikovan 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 ustanovljena.
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* klasa C).

Trudnice ili žene u reproduktivnom periodu koje ne upotrebljavaju pouzdanu kontracepciju 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.).

Dojilje (videti odeljak 4.6.).

Pacijenti sa teškim imunodeficijentnim stanjima, npr. sindrom stečenog gubitka imuniteta (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS).

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

Praćenje

Pre terapije

Pre početka terapije teriflunomidom treba proveriti:

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

Tokom terapije

Tokom terapije teriflunomidom treba kontrolisati:

- krvni pritisak,
    - periodično proveriti
- alanin aminotransferazu/glutamat-piruvat transaminazu u serumu (ALT/SGPT),
    - enzime jetre treba proveravati najmanje na svake četiri nedelje tokom prvih 6 meseci terapije i redovno ih kontrolisati posle toga.Razmotriti dodatno praćenje kada se teriflunomid daje pacijentima sa već postojećim poremećajima funkcije jetre, kada se daje zajedno sa drugim potencijalno hepatotoksičnim lekovima ili po potrebi prema kliničkim znacima i simptomima kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, zamor, anoreksija ili žutica i/ili tamna mokraća. Vrednosti enzima jetre treba procenjivati svake dve nedelje tokom prvih 6 meseci terapije i najmanje svakih 8 nedelja nakon toga tokom najmanje 2 godine od početka terapije;
    - za porast vrednosti ALT (SGPT) koji je 2-3 puta veći od gornje granice normalnih vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN), vrednosti enzima se moraju određivati svake nedelje.

- Tokom terapije 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 smanji 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.). Ova povećanja su uglavnom nastupila tokom prvih 6 meseci terapije.

Tokom lečenja teriflunomidom primećeni su slučajevi oštećenja jetre izazvana lekovima (engl. Drug-induced liver injury, DILI), ponekad opasna po život. Kod većine slučajeva ovo oštećenje jetre se pojavilo nakon nekoliko nedelja ili nekoliko meseci posle početka terapije teriflunomidom, s tim da se DILI može javiti i kod produžene primene.

Rizik od povećanja vrednosti enzima jetre i DILI usled delovanja teriflunomida mogao bi biti i veći kod pacijenata kod kojih već postoji poremećaj funkcije jetre, kod istrovremene primene nekih drugih hepatotoksičnih lekova i/ili konzumiranja značajnih količina alkohola. Pacijente, prema tome, treba pažljivo pratiti i paziti na znake i simptome oštećenja jetre.

Terapiju teriflunomidom treba obustaviti, ali i razmotriti postupak ubrzane eliminacije ukoliko se sumnja na oštećenje jetre. Treba prekinuti terapiju teriflunomidom ako se potvrde povećane vrednosti enzima jetre (veće od 3 puta iznad ULN-a).

U slučaju prekida lečenja, treba obavljati ispitivanja jetre dok se ne dobiju normalne vrednosti 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 terapije teriflunomidom može doći do povišenja krvnoga 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 terapije teriflunomidom treba odložiti do izlečenja infekcije.

U placebom kontrolisanim studijama nije primećeno povećanje broja ozbiljnih infekcija kod primene teriflunomida (videti odeljak 4.8.).

Prijavljeni su slučajevi infekcija herpes virusom, uključujući oralni herpes i herpes zoster, kod primene teriflunomida (videti 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. S obzirom na imunomodulatorno dejstvo teriflunomida, ako pacijent razvije ozbiljnu infekciju, treba razmotriti prekid terapije te iznova proceniti koristi i rizike pre ponovnog započinjanja lečenja. Zbog produženog poluvremena eliminacije može se razmotriti ubrzana eliminacija holestiraminom ili medicinskim ugljem.

Pacijente koji primaju teriflunomid treba uputiti da simptome infekcije prijave lekaru. Pacijenti sa aktivnim akutnim ili hroničnim infekcijama ne smeju da započinju lečenje teriflunomidom pre izlečenja infekcije/infekcija.

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

Respiratorne reakcije
Intersticijalna bolest pluća (engl. *Interstitial lung disease,* ILD), kao i slučajevi plućne hipertenzije prijavljeni su tokom primene teriflunomida u postmarketinškom praćenju.
Rizik je povećan kod pacijenata koji su imali intersticijalnu bolest 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 istraživanja po potrebi. Ako je prekid lečenja neophodan, treba razmotiti pokretanje postupka za ubrzanu 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 na raspolaganju se mora imati novija kompletna krvna slika, uključujući diferencijalnu krvnu sliku leukocita i trombocita, a tokom lečenja 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 teriflumonida i bilo koje istovremene mijelosupresivne terapije i razmotriti sprovođenje postupka ubrzane eliminacije teriflunomida.

Reakcije kože
Tokom primene teriflunomida prijavljeni su slučajevi teških reakcija kože, povremeno sa smrtnim ishodom, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, kao i reakciju 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 velike reakcije kože (*Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu – *Lyell*-ov sindrom ili reakciju 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.).

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

Periferna neuropatija
Kod pacijenata koji su primali teriflunomid prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije (videti odeljak 4.8.). Kod većine pacijenata stanje se poboljšalo nakon prekida primene leka. 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 teriflunomid razvije potvrđenu perifernu neuropatiju, mora se razmotriti prekid lečenja 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 lečenja teriflunomidom. Primena živih atenuisanih vakcina može podrazumevati rizik od infekcije, 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 terapiju 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 bezebednosne 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 Teriflunomid Devatis ili prelazak sa leka Teriflunomid Devatis 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 terapije 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 da dođe do istovremene izloženosti, a time i do dejstva na imunski sistem, ako se terapija teriflunomidom započne odmah. Zato je potreban oprez kada pacijenti prelaze sa natalizumaba na teriflunomid.

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 teriflunomida 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 $t_{1/2z}$ bila je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Ukoliko se donese odluka o prekidu terapije teriflunomidom, 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 teriflunomidu. To može imati aditivno dejstvo na imunski sistem pa je zbog toga potreban oprez.

Interferencija sa određivanjem koncentracija jonizovanog kalcijuma
Pri određivanju koncentracija jonizovanog kalcijuma mogu se dobiti lažno smanjene vrednosti kod primene leflunomida i/ili teriflunomida (aktivni metabolit leflunomida) u zavisnosti od toga koji tip gasnog analizatora za određivanje jonizovanog kalcijuma je korišćen (npr. *blood gas analyser*). Zbog toga je potrebno preispitati verodostojnost primećenih smanjenih vrednosti jonizovanog kalcijuma kod pacijenata koji su na terapiji leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju spornih analiza preporučuje se određivanje koncentracije kalcijuma u serumu korigovanog za ukupni albumin.

Pedijatrijska populacija
Pankreatitis
U kliničkim ispitivanjima sa pedijatrijskim pacijentima, primećena je pojava 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 amilaze i lipaze u serumu bile su povećane kod ovih pacijenata. Period početka javljanja simptoma uključivao je raspon od nekoliko meseci do tri godine. Pacijente treba obavestiti o karakterističnim simptomima pankreatitisa. Ukoliko se sumnja na pankreatitis, treba uraditi analizu enzima pankreasa i odgovarajuće parametre u sklopu laboratorijske analize. Ako se potvrdi postojanje pankreatitisa, terapija teriflunomidom treba da se prekine i da se pokrene postupak ubrzane eliminacije leka (videti odeljak 5.2.).

Pomoćne supstance
Tablete leka Teriflunomid Devatis sadrže laktozu i natrijum.
Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke interakcije drugih supstanci sa teriflunomidom

Primarni put biotransforrmacije 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 dovodi do rezistencije karcinoma 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, moraju se primenjivati uz oprez tokom terapije teriflunomidom.

Holestiramin ili aktivni ugalj
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 sa drugim supstancama
Dejstvo teriflunomida na supstrat izoenzima CYP2C8: repaglinid
Nakon ponovljenih doza teriflunomida, srednja vrednost Cmax 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 Cmax i PIK_{0-24} etinilestradiola (1,58 puta odnosno 1,54 puta), dok se Cmax 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 Cmax 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 najveće vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalised ratio,* INR) od 25% u odnosu na varfarin primenjen samostalno. Zbog toga se preporučuje pažljiva kontrola i praćenje vrednosti INR-a kada se varfarin primenjuje istovremeno sa teriflunomidom.

Dejstvo teriflunomida na supstrate organskog anjonskog transportera 3 (OAT3)
Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrednost Cmax 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 anjonskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Nakon ponovljenih doza teriflunomida, srednja vrednost Cmax 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 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 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 malim (videti odeljak 5.3.).

Trudnoća
Postoje malobrojni podaci o primeni teriflunomida kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3.).

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

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasnu kontracepciju tokom i nakon terapije, sve dok je koncentracija teriflunomida u plazmi iznad 0,02 mg/L. Tokom ovog perioda žene bi trebalo da razgovaraju sa nadležnim lekarom o planovima za prekid ili promenu kontracepcije. Žensku decu/ili njihove roditelje/starateljie treba obavestiti o tome da je potrebno da se obrate nadležnom lekaru kada žensko dete na terapiji teriflunomidom dobije menstruaciju. Novim pacijentima ženskog pola u reproduktivnom periodu treba dati savete o kontracepciji i potencijalnom riziku za plod. Treba razmotriti upućivanje ginekologu.

Pacijentkinju treba savetovati da se u slučaju bilo kakvog kašnjenja menstruacije ili bilo kog drugog razloga zbog kojeg se sumnja na trudnoću mora odmah prekinuti sa uzimanjem teriflunomida i 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 smanjenjem 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 veća od 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 na manje od 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 manje od 0,02 mg/L, ne očekuje se rizik za plod.

Za dodatne informacije o ispitivanju uzoraka obratite se nosiocu dozvole za stavljanje leka u promet 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, 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 manje od 0,02 mg/L do začeća.
I holestiramin i aktivni ugalj u prahu mogu uticati na apsorpciju 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 kontracepcijskih metoda.

Dojenje
Studije na životinjama su pokazale da se teriflunomid izlučuje u majčino mleko. Zbog toga, teriflunomid je kontraindikovan tokom perioda 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 Teriflunomid Devatis nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.
U slučaju pojave neželjenih reakcija poput vrtoglavice, koja je prijavljena kod primene leflunomida, jedinjenja od kojeg teriflunomid vodi poreklo, pacijentu može biti smanjena sposobnost koncentracije i pravilnog reagovanja. U takvim slučajevima pacijenti se moraju uzdržavati od upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Najčešće prijavljena neželjena dejstva kod pacijenata lečenih teriflunomidom (doze od 7 mg i 14 mg) bila su sledeća: glavobolja (17,8 %, 15,7 %), dijareja (13,1 %, 13,6 %), povećane vrednosti ALT-a (13 %, 15 %), mučnina (8 %, 10,7 %) i alopecija (9,8 %, 13,5 %). Generalno su glavobolja, dijareja, mučnina i alopecija bili blagi do umereni i prolazni pa nisu često dovodili 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

Teriflunomid je procenjivan kod ukupno 2267 pacijenata (1155 na teriflunomidu u dozi od 7 mg i 1112 na teriflunomidu u dozi od 14 mg primenjenom jednom dnevno) tokom medijane trajanja 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).

U nastavku je dat spisak neželjenih reakcija teriflunomida u placebom kontrolisanim studijama sa odraslim pacijentima koje su prijavljene za teriflunomid u dozi od 7 mg ili 14 mg.
Učestalost je definisana sledećim kategorijama: veoma česta (≥1/10), česta (≥1/100 i <1/10), povremena (≥1/1000 i <1/100), retka (≥1/10000 i <1/1000), veoma retka (<1/10000), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	**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 herpes virusom, infekcija zuba, laringitis, atletsko stopalo	teške infekcije, uključujući sepsu[a]			
Poremećaji krvi i limfnog sistema		neutropenija[b] anemija	blaga trombocitopenija (trombociti <100G/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				

Klasa sistema organa	**Veoma česta**	**Česta**	**Povremena**	**Retka**	**Veoma retka**	**Nepoznato**
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, zubobolja	stomatitis kolitis			
Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT)[b]	povećane vrednosti gamaglutamiltransferaze (GGT)[b] povećane vrednosti aspartat aminotransferaze[b]		akutni hepatitis		oštećenja jetre izazvana lekovima (DILI)
Poremećaji metabolizma i ishrane			dislipidemija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	osip akne	promene na noktima, psorijaza (uključujući pustularnu)[a,b] teške reakcije kože[a]			
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		muskulo-koštani 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 broja neutrofila[b], smanjenje broja				

Klasa sistema organa	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznato
		leukocita[b], povećana koncentracija kreatinfosfokinaze u krvi				
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			posttraumatski bol			

[a]: videti deo sa detaljnim opisom
[b]: videti odeljak 4.4.
[c]: učestalost je „česta" kod dece, na osnovu kontrolisane kliničke studije; učestalost kod odraslih je „povremena"

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 (87,1 %) pacijenata lečenih teriflunomidom u dozi od 14 mg. Prekid terapije zbog alopecije je iznosio 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 placebom kontrolisanih studija kod odraslih pacijenata je otkriveno sledeće:

Povećanje vrednosti ALT-a (na osnovu laboratorijskih podataka) u odnosu na početni status – bezbednosna populacija u placebom kontrolisanim ispitivanjima		
	Placebo (n = 997)	**Teriflunomide 14 mg (n = 1 002)**
>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 veća 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 terapije. Vreme oporavka kretalo se u rasponu od nekoliko meseci do nekoliko godina.

Dejstvo na krvni pritisak

Tokom placebom kontrolisanih studija utvrđeno je sledeće:

- sistolni krvni pritisak je bio >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 studijama kod odraslih pacijenata 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 studijama teriflunomida kod odraslih pacijenata 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 srednjega 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 studijama kod odraslih pacijenata, 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, placebo kontrolisanim studijama učestalost periferne neuropatije potvrđene kliničkim studijama 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. Terapija je prekinuta 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 neodređene 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 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 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 teriflunomid u dozi od 7 mg i 0,4 % u grupi koja je primala teriflunomid u dozi 14 mg.

Gastrointestinalni poremećaji
Nakon stavljanja teriflunomida u promet, pankreatitis, uključujući slučajeve nekrotizujućeg pankreatitisa i pseudociste pankreasa, nije često prijavljen kod odraslih. Epizode pankreatitisa mogu da se jave bilo kada tokom primene teriflunomida, što može dovesti do hospitalizacije i/ili zahtevati korektivno lečenje.

Pedijatrijska populacija
Zapaženi profil bezbednosti kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 10 do 17 godina) koji su dnevno 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 korektivno lečenje. 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, te posle postupka ubrzane eliminacije leka (videti odeljak 4.4.) i korektivne terapije.

Sledeća neželjena dejstva 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 dokumentovanom 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.

Terapija
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 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 za respiratorni lanac. Kao posledica te inhibicije, teriflunomid generalno smanjuje proliferaciju ćelija koje se brzo 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.

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 x 10^9 /L, koje je nastupilo tokom prva tri meseca terapije, a koncentracije su se održale do završetka terapije.

Potencijal za produženje QT-intervala
U placebo kontrolisanoj sveobuhvatnoj studiji QT-intervala sprovedenoj na zdravim ispitanicima, teriflunomid pri srednjim koncentracijama u stanju ravnoteže nije pokazao potencijal za produžavanje QTcF-intervala u poređenju sa placebom: najduže vreme odgovaralo je srednjoj razlici između

teriflunomida i placeba od 3,45 ms, pri čemu je gornja granica 90 % intervala pouzdanosti iznosila 6,45 ms.

Dejstvo na funkciju bubrežnih tubula
U placebom 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. Smanjenje srednje koncentracije fosfora u serumu iznosilo je približno 10 % u grupi koja je primenjivala teriflunomid u poređenju sa placebom. Ova dejstva se mogu povezati sa povećanim izlučivanjem u bubrežnim tubulima, a nisu povezana sa promenama glomerularnih funkcija.

Klinička efikasnost i bezbednost
Efikasnost teriflunomida demonstrirana je kroz dve placebom kontrolisane studije, TEMSO i TOWER, u kojima se procenjivala primena teriflunomida u dozama od 7 mg i 14 mg jednom dnevno kod odraslih pacijenata sa RMS-om.

U studiji TEMSO je ukupno 1088 pacijenata sa RMS-om randomizovano 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 McDonaldovim kriterijumima (2001)), relapsni klinički tok bolesti, sa progresijom ili bez nje, te su imali 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 ≤ 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 studiji iznosio je 1,4, a 36,2 % pacijenata je na početku terapije imalo lezije za koje se vezuje gadolinijum. 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 ispitivanja prikazani su u Tabeli 1.

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

U studiji 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 terapije čije je trajanje bilo varijabilno i koja je završavala 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 studiji ili najmanje 2 relapsa tokom 2 godine koje su prethodile studiji. Pacijenti su pri ulasku u studiju imali rezultat ≤ 5,5 na proširenoj skali stepena onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS).
Prosečna starost pacijenata ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina pacijenata imala je relapsnoremitentnu 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 studiju iznosio je 1,4. Lezije za koje se vezuje gadolinijum na početku terapije:

nema podataka. Medijana EDSS rezultata na početku terapije iznosila je 2,50: 298 pacijenata (25,5 %) je na početku terapije 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 ispitivanja 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
Razlika rizika (engl. Risk difference, $CI_{95\%}$)	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Bez relapsa $_{\text{nedelja 108}}$	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Hazard ratio ($CI_{95\%}$)	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
Tromesečna trajna progresija onesposobljenosti $_{\text{nedelja 108}}$	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Hazard ratio ($CI_{95\%}$)	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
Šestomesečna trajna progresija onesposobljenosti $_{\text{nedelja 108}}$	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Hazard ratio ($CI_{95\%}$)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
Parametar praćenja MRI			Nije mereno	
Promena $BOD_{\text{nedelja 108}}$ (1)	0,72	2,21		
Promena u odnosu na placebo	67 %***			
Srednji broj lezija za koje se vezuje gadolinijum u nedelji 108	0,38	1,18		
Promena u odnosu na placebo ($CI_{95\%}$)	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Broj jedinstvenih aktivnih lezija po skeniranju	0,75	2,46		
Promena u odnosu na placebo ($CI_{95\%}$)	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 visokog stepena aktivnosti

U ispitivanju TEMSO (n=127) je u podgrupi pacijenata sa bolešću visokog stepena aktivnosti primećeno konzistentno dejstvo terapije na relapse i vreme do tromesečne trajne progresije onesposobljenosti. Zbog dizajna studije, visoka aktivnost bolesti definše se kao 2 ili više relapsa tokom jedne godine, sa jednom ili više lezija za koje se vezuje gadolinijum 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 teriflunomida primenjene jednom dnevno u periodu 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 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 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 studiji (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 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 gubitak iz praćenja (0,9 %). U grupi lečenoj subkutanim interferonom beta-1a došlo je do trajnog prekida lečenja kod 30 od 104 pacijenata (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, placebom 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 prebačeni 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 ≤ 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 *Verovatnoća (95 % CI) potvrđenog relapsa u 48. nedelji*	 0,39 (0,29; 0,48) *0,30 (0,21; 0,39)*	 0,53 (0,36; 0,68) *0,39 (0,30; 0,52)*
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 *Verovatnoća (95 % CI) potvrđenog relapsa ili visoke MRI aktivnosti u 48. nedelji*	 0,51 (0,41; 0,60) *0,38 (0,29; 0,47)*	 0,72 (0,58; 0,82) *0,56 (0,42; 0,68)*
Hazard ratio (95 % CI)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Ključni MRI ishodi		
Prilagođeni broj novih ili uvećanih T2 lezija, Procena (95 % CI) *Procena (95 % CI), post-hoc analiza prilagođena za početni broj lezija T2*	 4,74 (2,12; 10,57) *3,57 (1,97; 6,46)*	 10,52 (4,71; 23,50) *5,37 (2,84; 10,16)*
Relativan rizik (95 % CI) Relativan rizik (95 % CI), *post-hoc analiza prilagođena za početni broj lezija T2*	0,45 (0,29; 0,71)** *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 *Kaplan-Meier*-ovoj proceni, a 96. nedelja je bila kraj ispitivane terapije		

EFC11759 ITT populacija	Teriflunomid (n = 109)	Placebo (n = 57)
(engl. *end of study treatment*, 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 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 visoka bioraspoloživost (približno 100%).

Hrana nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku teriflunomida.

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

Distribucija
Teriflunomid se u velikom stepenu vezuje za proteine plazme (>99 %), najverovatnije albumin, a uglavnom se raspodeljuje u plazmi. Volumen distribucije nakon pojedinačne intravenske (i.v.) primene iznosi 11 litara. 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 sa sulfatima.

Eliminacija
Teriflunomid se izlučuje u gastrointestinalni sistem 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 predviđanja farmakokinetičkih parametara dobijenih modelom populacione farmakokinetičke analize primene teriflunomida kod zdravih dobrovoljaca i obolelih od multiple skleroze, medijana $t_{1/2z}$ 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 ugalj
Eliminacija teriflunomida iz krvotoka može se ubrzati primenom holestiramina ili aktivnog uglja, koji najverovatnije prekidaju postupak reasorpcije 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 terapije teriflunomidom pokazale su da navedeni protokoli efikasno ubrzavaju eliminaciju teriflunomida 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 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 (ne moraju se primenjivati tokom 11 uzastopnih dana, osim ako je koncentraciju teriflunomida u plazmi potrebno 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 starije osobe
Na osnovu populacione farmakokinetičke analize utvrđeno je nekoliko izvora intrinzičke 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 (≤31 %).

Oštećenje funkcije jetre
Blago i umereno oštećenje funkcije jetre nije imalo uticaj na farmakokinetiku teriflunomida. Zato se ne očekuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, teriflunomid je kontraindikovan 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 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 oralna primena teriflunomida kod miševa, pacova odnosno pasa tokom najviše 3, 6 odnosno 12 meseci pokazala je da su glavne mete toksičnosti 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 jedinjenja (inhibicija ćelija koje se dele). 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 terapiji kod ljudi.

Genotoksični i kancerogeni 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 o 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 spoljnih malformacija u potomstvu mužjaka pacova koji su primali teriflunomid pre parenja sa netretiranim ženkama pacova. Teriflunomid je bio embriotoksičan i teratogen kod pacova i kunića pri dozama koje su bile unutar raspona doza koje se primenjuju za lečenje ljudi. Neželjena dejstva na potomstvo takođe su primećena kada je teriflunomid primenjivan kod skotnih ženki pacova tokom gestacije i laktacije. Rizik od embriofetalne toksičnosti posredovane muškim polnim ćelijama pacijenata lečenih lečenja teriflunomidom smatra se malim. Očekivano je da procenjena izloženost u plazmi žene putem sperme lečenog pacijenta 100 puta manja od izloženosti u plazmi nakon oralne 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 mladunčadi 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 osetljvosti 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

Teriflunomid Devatis, 7 mg/14 mg, film tablete:
Jezgro tablete
Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Hidroksipropilceluloza;
Siliciujum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete
Teriflunomid Devatis, 7 mg, film tablete
Hipromeloza;
Titan-dioksid (E171);
Triacetin;
Indigo carmine aluminum lake (E132);
Gvožđe-oksid, žuti (E 172).

Teriflunomid Devatis, 14 mg, film tablete
Hipromeloza;
Titan-dioksid (E171);
Triacetin;
Indigo carmine aluminum lake (E132).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanaje je blister (OPA/aluminijum/PVC-aluminijum) sa po 14 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je 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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

DEVATIS D.O.O.
Milutina Milankovića 9Ž (Regus GTC FORTYONE), Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Teriflunomid Devatis, 7 mg, film tablete: 001777021 2024
Teriflunomid Devatis, 14 mg, film tablete: 001777026 2024

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

Datum prve dozvole: 17.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.