

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Aregalu 14 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 72,2 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Plave, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom 14 na jednoj strani. Promjer tablete: približno 7 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

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

##### Doziranje

##### *Odrasli*

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

##### *Pedijatrijska populacija (u dobi od 10 godina i stariji)*

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

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

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

Aregalu nije dostupan u jačini od 7 mg. Za ovo doziranje treba koristiti druge lijekove koji sadrže teriflunomid koji su dostupni na tržištu.

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

## Posebne populacije

### *Starija populacija*

Teriflunomid se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji se ne liječe dijalizom.

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

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Teriflunomid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

### *Pedijatrijska populacija (mlađi od 10 godina)*

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

## Način primjene

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

## **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

Dojilje (vidjeti dio 4.6).

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

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

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

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

Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Nadzor

#### *Prije liječenja*

Prije početka liječenja teriflunomidom treba provjeriti:

- krvni tlak
- alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT)

- kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu sliku leukocita i broj trombocita.

#### *Tijekom liječenja*

Tijekom liječenja teriflunomidom treba kontrolirati:

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

#### Postupak ubrzane eliminacije

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

#### Učinci na jetru

U bolesnika koji primaju teriflunomid primijećeno je povećanje razina jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Ta su povećanja uglavnom nastupila unutar prvih 6 mjeseci liječenja.

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

Rizik od povećanja razina jetrenih enzima i ozljede jetre uzrokovane teriflunomidom može biti veći u bolesnika s postojećim poremećajem jetre, kod istodobnog liječenja s drugim hepatotoksičnim lijekovima i/ili konzumacije znatnih količina alkohola. Stoga bolesnike treba pomno motriti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi ozljede jetre.

Liječenje teriflunomidom mora se prekinuti i razmotriti postupak ubrzane eliminacije ako postoji sumnja na ozljedu jetre.

Ako su potvrđene povišene razine jetrenih enzima (više do 3 puta iznad GGN-a), liječenje teriflunomidom mora se prekinuti.

U slučaju prekida liječenja, potrebno je provoditi testove jetrene funkcije do normalizacije razina transaminaza.

#### Hipoproteinemija

Budući da se teriflunomid u velikoj mjeri veže za proteine, a vezivanje ovisi o koncentracijama albumina, očekuje se da će koncentracije nevezanog teriflunomida u plazmi biti povišene u bolesnika s hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu. Teriflunomid se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom hipoproteinemijom.

### Krvni tlak

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

### Infekcije

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

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

Kod primjene teriflunomida prijavljeni su slučajevi infekcija virusom herpesa, uključujući oralni herpes i herpes zoster (vidjeti dio 4.8), a neki od njih bili su ozbiljni, uključujući herpetički meningoencefalitis i širenje herpesa. Mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja.

S obzirom na imunomodulatorni učinak teriflunomida, ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, treba razmotriti prekid liječenja teriflunomidom te iznova procijeniti koristi i rizike prije ponovnog započinjanja liječenja. Zbog produljenog poluvijeka može se razmotriti ubrzana eliminacija kolestiraminom ili medicinskim ugljenom.

Bolesnike koji primaju teriflunomid treba uputiti da simptome infekcije prijave liječniku. Bolesnici s aktivnim akutnim ili kroničnim infekcijama ne smiju započinjati liječenje teriflunomidom prije izlječenja infekcije/infekcija.

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

### Respiratorne reakcije

Nakon stavljanja teriflunomida u promet prijavljeni su intersticijska plućna bolest kao i slučajevi plućne hipertenzije.

Rizik može biti povećan u bolesnika s intersticijskom plućnom bolesti u anamnezi.

Intersticijska plućna bolest može se pojaviti akutno u bilo koje doba tijekom liječenja s varijabilnom kliničkom slikom.

Intersticijska plućna bolest može biti smrtonosna. Novi nastup ili pogoršanje plućnih simptoma, poput kašlja koji ne prolazi i dispneje, mogu biti razlogom za prekid liječenja i daljnje pretrage po potrebi. Ako je nužan prekid liječenja, potrebno je razmotriti iniciranje postupka ubrzane eliminacije.

### Hematološki učinci

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

U bolesnika s postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom te u bolesnika s poremećenom funkcijom koštane srži ili onih u kojih postoji rizik od supresije koštane srži povećan je rizik od hematoloških poremećaja. Dođe li do takvih učinaka, treba razmotriti primjenu postupka ubrzane eliminacije (vidjeti gore) kako bi se snizile razine teriflunomida u plazmi.

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

### Kožne reakcije

Kod primjene teriflunomida prijavljeni su slučajevi ozbiljnih, ponekad smrtonosnih kožnih reakcija uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS).

Ako se primijete reakcije na koži/sluznici (ulcerozni stomatitis) zbog kojih se sumnja na teške generalizirane ozbiljne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza - Lyellov sindrom ili reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima), mora se prekinuti primjena teriflunomida i bilo koje druge terapije koja bi mogla biti povezana s time te odmah započeti postupak ubrzane eliminacije. U takvim se slučajevima bolesnike ne smije ponovno izlagati teriflunomidu (vidjeti dio 4.3).

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

#### Periferna neuropatija

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

#### Cijepljenje

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

#### Imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

Budući da je leflunomid ishodišni spoj teriflunomida, istodobna primjena teriflunomida s leflunomidom nije preporučena.

Istodobna primjena s antineoplastičnim ili imunosupresivnim lijekovima koji se upotrebljavaju za liječenje multiple skleroze nije ispitana. Ispitivanja sigurnosti u kojima je teriflunomid primjenjivan istodobno s interferonom beta ili glatirameracetatom tijekom najviše godinu dana nisu pokazala nikakve posebne sigurnosne probleme, no primijećena je veća stopa nuspojava u usporedbi s primjenom teriflunomida kao monoterapije. Dugoročna sigurnost tih kombinacija u liječenju multiple skleroze nije utvrđena.

#### Prelazak na teriflunomid ili prelazak s teriflunomida na neki drugi lijek

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

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

S obzirom na poluvijek fingolimoda, nakon prekida njegove primjene potrebno je 6 tjedana bez liječenja kako bi se lijek uklonio iz krvotoka te 1 do 2 mjeseca kako bi se limfociti vratili na normalne vrijednosti. Početak primjene teriflunomida tijekom tog razdoblja dovest će do istodobne izloženosti fingolimodu. To može uzrokovati aditivni učinak na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

U bolesnika s MS-om medijan  $t_{1/2z}$  bio je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Ako se liječenje teriflunomidom odluči prekinuti, uvođenje drugih lijekova tijekom razdoblja od 5 poluvjekova (približno 3,5 mjeseca, iako u nekih bolesnika može biti i dulje) dovest će do istodobne izloženosti teriflunomidu. To može uzrokovati aditivni učinak na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

#### Interferencija pri utvrđivanju razina ioniziranog kalcija

Mjerenje razina ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti kod liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivnim metabolitom leflunomida) ovisno o vrsti korištenog analizatora ioniziranog kalcija (npr. analizator plina u krvi). Stoga je potrebno preispitati vjerodostojnost opaženih smanjenih razina ioniziranog kalcija u bolesnika koji se liječe leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju dvojbene mjerenja preporučuje se utvrđivanje ukupne koncentracije kalcija u serumu korigiranog za albumin.

#### Pedijatrijska populacija

##### *Pankreatitis*

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

##### Laktoza

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

##### Natrij

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakokinetičke interakcije drugih tvari s teriflunomidom

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

##### *Snažni induktori citokroma P450 (CYP) i prijenosnika*

Istodobna primjena ponovljenih doza (600 mg jedanput na dan tijekom 22 dana) rifampicina (induktora CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) kao i induktora efluksnih prijenosnika P-glikoproteina [P-gp] i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove [engl. *breast cancer resistant protein*, BCRP] s teriflunomidom (70 mg u jednokratnoj dozi) smanjila je izloženost teriflunomidu za približno 40%. Rifampicin i drugi poznati snažni induktori citokroma i prijenosnika, kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i gospina trava, moraju se primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom.

##### *Kolestiramin ili aktivni ugljen*

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

#### Farmakokinetičke interakcije teriflunomida s drugim tvarima

#### *Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP2C8: repaglinid*

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

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

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

#### *Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP1A2: kofein*

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

#### *Učinak teriflunomida na varfarin*

Ponovljene doze teriflunomida nisu utjecale na farmakokinetiku S-varfarina, što upućuje na to da teriflunomid nije ni inhibitor ni induktor CYP2C9. Međutim, kada se teriflunomid primjenjivao istodobno s varfarinom, primijećeno je smanjenje vršnog internacionalnog normaliziranog omjera (INR) od 25% u odnosu na varfarin primijenjen samostalno. Stoga se preporučuje pomna kontrola i praćenje INR-a kada se varfarin primjenjuje istodobno s teriflunomidom.

#### *Učinak teriflunomida na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT3)*

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

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

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost  $C_{\max}$  rosuvastatina povećala se 2,65 puta, a AUC 2,51 puta. Međutim, povećanje izloženosti rosuvastatinu u plazmi nije imalo vidljivog utjecaja na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Kada se primjenjuje istodobno s teriflunomidom, preporučuje se smanjenje doze rosuvastatina za 50%. Također je potreban oprez kada se teriflunomid primjenjuje istodobno s drugim supstratima BCRP-a (npr. metotreksatom, topotekanom, sulfasalazinom, daunorubicinom, doksorubicinom) i lijekovima iz skupine organskih anionskih transportnih polipeptida, osobito inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom, atorvastatinom, pravastatinom, metotreksatom, nateglinidom, repaglinidom, rifampicinom). Bolesnike treba pažljivo motriti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi prekomjerne izloženosti lijekovima, a u obzir treba uzeti i smanjenje doza tih lijekova.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Primjena u muškaraca

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

### Trudnoća



Postoje malobrojni podaci o primjeni teriflunomida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Teriflunomid može prouzročiti ozbiljne prirodene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće.

Teriflunomid je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

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

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

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

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

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

#### *Postupak ubrzane eliminacije*

Nakon prekida liječenja teriflunomidom:

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

Međutim, nakon bilo kojega od navedenih dvaju postupka ubrzane eliminacije rezultate također treba provjeriti dvjema zasebnim pretragama u razmaku od najmanje 14 dana te pričekati najmanje 1,5 mjeseca od prve pojave koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/l do začeca.

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

#### Dojenje

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

#### Plodnost

Rezultati ispitivanja na životinjama nisu pokazali utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Premda



nedostaju podaci u ljudi, ne očekuje se učinak na plodnost u muškaraca i žena.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Teriflunomid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U slučaju nuspojava poput omaglice, koja je primijećena kod primjene leflunomida, ishodišnog spoja, bolesniku može biti smanjena sposobnost koncentracije i ispravnog reagiranja. U takvim slučajevima bolesnici se moraju suzdržati od upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

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

Teriflunomid je glavni metabolit leflunomida. Sigurnosni profil leflunomida u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa ili psorijatičnog artritisa može biti relevantan kada se teriflunomid propisuje oboljelima od multiple skleroze.

##### Tablični prikaz nuspojava

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

U nastavku su prikazane nuspojave prijavljene kod primjene teriflunomida u placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika, prijavljene za teriflunomid od 7 mg ili 14 mg iz kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika. Učestalost pojavljivanja definirana je sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| MedDRA Organski sustav            | Vrlo često | Često                                                                                                                                                                                                                          | Manje često                                     | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|-----------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------|--------------|-----------|
| Infekcije i infestacije           |            | gripa, infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova, bronhitis, sinusitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis, infekcije virusom herpesa <sup>b</sup> , infekcija zuba, laringitis, atletsko stopalo | teške infekcije, uključujući sepsu <sup>a</sup> |         |              |           |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava |            | neutropenija <sup>b</sup> , anemija                                                                                                                                                                                            | blaga trombocitopenija (trombociti              |         |              |           |

|                                                      |                                                                 |                                                                                                                                 |                                                                                                                     |                  |  |                                  |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--|----------------------------------|
|                                                      |                                                                 |                                                                                                                                 | <100 G/l)                                                                                                           |                  |  |                                  |
| Poremećaji imunološkog sustava                       |                                                                 | blage alergijske reakcije                                                                                                       | reakcije preosjetljivosti (trenutne ili odgođene) uključujući anafilaksiju i angioedem                              |                  |  |                                  |
| Psihijatrijski poremećaji                            |                                                                 | anksioznost                                                                                                                     |                                                                                                                     |                  |  |                                  |
| Poremećaji živčanog sustava                          | glavobolja                                                      | parestezija, ishijas, sindrom karpalnog kanala                                                                                  | hiperestezija, neuralgija, periferna neuropatija                                                                    |                  |  |                                  |
| Srčani poremećaji                                    |                                                                 | palpitacije                                                                                                                     |                                                                                                                     |                  |  |                                  |
| Krvožilni poremećaji                                 |                                                                 | hipertenzija <sup>b</sup>                                                                                                       |                                                                                                                     |                  |  |                                  |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta      |                                                                 |                                                                                                                                 | intersticijska plućna bolest                                                                                        |                  |  | plućna hipertenzija              |
| Poremećaji probavnog sustava                         | proljevi, mučnina                                               | pankreatitis <sup>b,c</sup> , bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, zubobolja                                              | stomatitis, kolitis                                                                                                 |                  |  |                                  |
| Poremećaji jetre i žuči                              | povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) <sup>b</sup> | povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT) <sup>b</sup> , povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze <sup>b</sup> |                                                                                                                     | akutni hepatitis |  | ozljeda jetre uzrokovana lijekom |
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    |                                                                 |                                                                                                                                 | dislipidemija                                                                                                       |                  |  |                                  |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | alopecija                                                       | osip, akne                                                                                                                      | poremećaji noktiju, psorijaza (uključujući pustularnu psorijazu) <sup>a,b</sup> , teške kožne reakcije <sup>a</sup> |                  |  |                                  |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva |                                                                 | mišićno-koštana bol, mialgija, artralgiya                                                                                       |                                                                                                                     |                  |  |                                  |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               |                                                                 | polakizurija                                                                                                                    |                                                                                                                     |                  |  |                                  |
| Poremećaji reproduktivno                             |                                                                 | menoragija                                                                                                                      |                                                                                                                     |                  |  |                                  |

|                                               |  |                                                                                                                                                            |                     |  |  |  |
|-----------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--|--|--|
| g sustava i dojki                             |  |                                                                                                                                                            |                     |  |  |  |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene |  | bol, astenija <sup>a</sup>                                                                                                                                 |                     |  |  |  |
| Pretrage                                      |  | smnjenje tjelesne težine, smnjenje broja neutrofila <sup>b</sup> , smnjenje broja leukocita <sup>b</sup> , povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi |                     |  |  |  |
| Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije |  |                                                                                                                                                            | post-traumatska bol |  |  |  |

a: vidjeti dio s detaljnim opisom

b: vidjeti dio 4.4

c: učestalost je „česta“ u djece prema kontroliranom kliničkom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika; učestalost je „manje česta“ u odraslih

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Alopecija*

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

##### *Učinci na jetru*

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja u odraslih bolesnika otkriveno je sljedeće:

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

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

##### *Učinci na krvni tlak*

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja u odraslih bolesnika utvrđeno je sljedeće:

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

#### *Infekcije*

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

#### *Hematološki učinci*

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

#### *Periferna neuropatija*

U placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika periferna neuropatija, uključujući polineuropatiju i mononeuropatiju (npr. sindrom karpalnog tunela), češće je primijećena u bolesnika koji su uzimali teriflunomid nego u bolesnika koji su primali placebo. U pivotalnim, placebom kontroliranim ispitivanjima incidencija periferne neuropatije potvrđene kliničkim ispitivanjima provodljivosti živaca iznosila je 1,9% (17 od 898 bolesnika) kod primjene teriflunomida u dozi od 14 mg u usporedbi s 0,4% (4 od 898 bolesnika) koji su primali placebo. Liječenje je prekinuto u 5 bolesnika s perifernom neuropatijom koji su uzimali teriflunomid u dozi od 14 mg. Oporavak nakon prekida liječenja prijavljen je u 4 od tih bolesnika.

#### *Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*

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

#### *Teške kožne reakcije*

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

#### *Astenija*

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

#### *Psorijaza*

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

#### *Poremećaji probavnog sustava*

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

### Pedijatrijska populacija

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

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

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

- Alopecija je prijavljena u 22,0% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 12,3% bolesnika liječenih placebom.
- Infekcije su prijavljene u 66,1% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 45,6% bolesnika liječenih placebom. Među njima su nazofaringitis i infekcije gornjih dišnih puteva češće prijavljeni kod primjene teriflunomida.
- Povećanje razine kreatin-fosfokinaze (CPK) prijavljeno je u 5,5% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 0% bolesnika liječenih placebom. Većina slučajeva bila je povezana sa zabilježenom tjelesnom vježbom.
- Parestezija je prijavljena u 11,0% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 1,8% bolesnika liječenih placebom.
- Bol u abdomenu prijavljena je u 11,0% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 1,8% bolesnika liječenih placebom.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

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

### Liječenje

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

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Farmakodinamički učinci

##### *Imunološki sustav*

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

##### *Potencijal za produljenje QT-intervala*

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

##### *Učinci na funkcije bubrežnih tubula*

U placebom kontroliranim ispitivanjima primijećeno je srednje smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu od 20-30% u bolesnika liječenih teriflunomidom u usporedbi s onima koji su primali placebo. Srednje smanjenje koncentracije fosfora u serumu iznosilo je približno 10% u skupini koja je primala teriflunomid u usporedbi s placebom. Ti se učinci smatraju povezanim s povećanjem izlučivanja bubrežnim tubulima i nisu povezani s promjenama glomerularnih funkcija.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost teriflunomida dokazana je u dvama placebom kontroliranim ispitivanjima, TEMSO i TOWER, u kojima se ispitala primjena teriflunomida u dozama od 7 mg na dan i 14 mg jedanput na dan u odraslih bolesnika s RMS-om.

U ispitivanju TEMSO ukupno je 1088 bolesnika s RMS-om randomizirano u skupinu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=366) ili 14 mg (n=359) ili u skupinu koja je primala placebo (n=363) tijekom 108 tjedana. Svi su bolesnici imali definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonaldovim kriterijima (2001)), relapsni klinički tijek bolesti, s progresijom ili bez nje te su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali rezultat  $\leq 5,5$  na proširenoj ljestvici stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS).

Prosječna dob ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (91,5%), a jedna podskupina bolesnika imala je sekundarnu progresivnu (4,7%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (3,9%). Srednji broj relapsa unutar jedne godine prije uključivanja u ispitivanje iznosio je 1,4, a 36,2% bolesnika je na početku liječenja imalo lezije koje se imbibiraju gadolinijem. Medijan EDSS rezultata na početku liječenja iznosio je 2,50; 249 bolesnika (22,9%) je na početku liječenja imalo EDSS rezultat  $> 3,5$ . Srednje trajanje bolesti



od pojave prvih simptoma iznosilo je 8,7 godina. Većina bolesnika (73%) nije primala lijekove koji modificiraju tijek bolesti tijekom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u Tablici 1.

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

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

Prosječna dob bolesnika ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (97,5%), a jedna podskupina bolesnika imala je sekundarnu progresivnu (0,8%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (1,7%). Srednji broj relapsa unutar jedne godine prije uključivanja u ispitivanje iznosio je 1,4. Lezije koje se imbibiraju gadolinijem na početku liječenja: nema podataka. Medijan EDSS rezultata na početku liječenja iznosio je 2,50: 298 bolesnika (25,5%) je na početku liječenja imalo EDSS rezultat  $> 3,5$ . Srednje trajanje bolesti od pojave prvih simptoma iznosilo je 8,0 godina. Većina bolesnika (67,2%) nije primala lijekove koji modificiraju tijek bolesti tijekom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u Tablici 1.

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

|                                                                     | Ispitivanje TEMSO        |         | Ispitivanje TOWER        |         |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|
|                                                                     | teriflunomid<br>14 mg    | placebo | teriflunomid<br>14 mg    | placebo |
| N                                                                   | 358                      | 363     | 370                      | 388     |
| Klinički ishodi                                                     |                          |         |                          |         |
| Godišnja stopa relapsa                                              | 0,37                     | 0,54    | 0,32                     | 0,50    |
| Razlika u riziku (CI <sub>95%</sub> )                               | -0,17 (-0,26; -0,08)***  |         | -0,18 (-0,27; -0,09)**** |         |
| Bez relapsa 108. tjedan                                             | 56,5%                    | 45,6%   | 57,1%                    | 46,8%   |
| Omjer hazarda (CI <sub>95%</sub> )                                  | 0,72 (0,58; 0,89)**      |         | 0,63 (0,50; 0,79)****    |         |
| Tromjesečna trajna<br>progresija<br>onesposobljenosti 108. tjedan   | 20,2%                    | 27,3%   | 15,8%                    | 19,7%   |
| Omjer hazarda (CI <sub>95%</sub> )                                  | 0,70 (0,51; 0,97)*       |         | 0,68 (0,47; 1,00)*       |         |
| Šestomjesečna trajna<br>progresija<br>onesposobljenosti 108. tjedan | 13,8%                    | 18,7%   | 11,7%                    | 11,9%   |
| Omjer hazarda (CI <sub>95%</sub> )                                  | 0,75 (0,50; 1,11)        |         | 0,84 (0,53; 1,33)        |         |
| MRI ishodi                                                          |                          |         | nije mjereno             |         |
| Ppromjena BOD 108. tjedan <sup>(1)</sup>                            | 0,72                     | 2,21    |                          |         |
| Promjena u odnosu na<br>placebo                                     | 67%***                   |         |                          |         |
| Srednji broj lezija<br>imbibiranih gadolinijem u<br>108. tjednu     | 0,38                     | 1,18    |                          |         |
| Promjena u odnosu na<br>placebo (CI <sub>95%</sub> )                | -0,80 (-1,20; -0,39)**** |         |                          |         |

|                                                 |                 |      |
|-------------------------------------------------|-----------------|------|
| Broj jedinstvenih aktivnih lezija po skeniranju | 0,75            | 2,46 |
| Promjena u odnosu na placebo ( $CI_{95\%}$ )    | 69% (59%; 77%)* |      |

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

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

Djelotvornost u bolesnika s bolešću visokoga stupnja aktivnosti:

U ispitivanju TEMSO je u podskupini bolesnika s bolešću visokoga stupnja aktivnosti primijećen konzistentan učinak liječenja na relapse i vrijeme do tromjesečne trajne progresije onesposobljenosti. Zbog dizajna ispitivanja visoka aktivnost bolesti definira se kao 2 ili više relapsa tijekom jedne godine, s jednom ili više lezija imbibiranih gadolinijem pri MRI oslikavanju mozga. U ispitivanju TOWER nije provedena slična analiza podskupine jer nisu prikupljeni MRI podaci.

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

Ispitivanje TOPIC bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje koje je procijenilo doze teriflunomida od 7 mg i 14 mg jednom dnevno tijekom najviše 108 tjedana u bolesnika s prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem (prosječna dob 32,1 godina). Primarni ishod bilo je vrijeme do druge kliničke epizode (relaps). Ukupno 618 bolesnika randomizirano je kako bi primalo 7 mg ( $n=205$ ) ili 14 mg ( $n=216$ ) teriflunomida ili placebo ( $n=197$ ). Rizik od drugog kliničkog napadaja tijekom 2 godine bio je 35,9% u placebo skupini i 24,0% u skupini liječenoj teriflunomidom u dozi od 14 mg (omjer hazarda: 0,57, 95% interval pouzdanosti: 0,38 do 0,87,  $p=0,0087$ ). Rezultati iz TOPIC ispitivanja potvrdili su djelotvornost teriflunomida kod relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS) (uključujući ranu RRMS s prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem i MRI lezijama diseminiranim u vremenu i prostoru).

Djelotvornost teriflunomida uspoređena je s djelotvornošću supkutanoga interferona beta-1a (pri preporučenoj dozi od 44 µg triput na tjedan) u 324 randomizirana bolesnika u ispitivanju (TENERE) s minimalnim trajanjem liječenja od 48 tjedana (najviše 114 tjedana). Primarna mjera ishoda bio je rizik od neuspjeha (potvrđeni relaps ili trajni prekid liječenja, što god je nastupilo prvo). U skupini liječenoj teriflunomidom u dozi od 14 mg došlo je do trajnog prekida liječenja u 22 od 111 bolesnika (19,8%), a uzrok tome bile su nuspojave (10,8%), nedostatna djelotvornost (3,6%), drugi razlozi (4,5%) i gubitak iz praćenja (0,9%). U skupini liječenoj supkutanom interferonom beta-1a došlo je do trajnog prekida liječenja u 30 od 104 bolesnika (28,8%), a uzrok tome bile su nuspojave (21,2%), nedostatna djelotvornost (1,9%), drugi razlozi (4,8%) i slabo pridržavanje protokola (1%). Teriflunomid u dozi od 14 mg na dan nije bio statistički superioran interferonu beta-1a u primarnoj mjeri ishoda: procijenjeni postotak bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje u 96. tjednu, određen Kaplan-Meierovom metodom, iznosio je 41,1% naspram 44,4% (teriflunomid u dozi od 14 mg naspram interferona beta 1a,  $p=0,595$ ).

#### Pedijatrijska populacija

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

Ispitivanje EFC11759/TERIKIDS bilo je internacionalno dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, koje je procijenilo doze teriflunomida koje su se primjenjivale jedanput na dan (bile su prilagođene kako bi se postigla izloženost ekvivalentna dozi od 14 mg u odraslih) tijekom najviše do 96 tjedana nakon čega je uslijedio otvoreni nastavak ispitivanja. Svi su bolesnici doživjeli najmanje 1 relaps tijekom 1 godine ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Neurološke procjene provedene su kod probira te svaka 24 tjedna do završetka ispitivanja, te kod neplaniranih posjeta liječniku zbog sumnji na relaps. Bolesnici s kliničkim relapsom ili visokom MRI aktivnosti od najmanje 5 novih ili povećavajućih T2 lezija na 2 uzastopne snimke prebačeni su prije

isteka 96 tjedana na otvoreni nastavak ispitivanja kako bi se osiguralo aktivno liječenje. Primarni ishod bio je vrijeme do prvog kliničkog relapsa nakon randomizacije. Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti, što god je nastupilo prvo, unaprijed je definirano kao analiza osjetljivosti jer uključuje i kliničke i MRI uvjete za prijelaz na otvoreno razdoblje.

Ukupno je randomizirano 166 bolesnika u omjeru 2:1 kako bi primali teriflunomid (n=109) ili placebo (n=57). Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali EDSS rezultat  $\leq 5,5$ ; prosječnu dob od 14,6 godina; prosječnu težinu od 58,1 kg; prosječno trajanje bolesti od trenutka dijagnoze bilo je 1,4 godine; a srednji broj T1 lezija imbibiranih gadolinijem po MRI snimci je iznosio 3,9 lezija na početku liječenja. Svi su bolesnici imali relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu s medijanom EDSS rezultata od 1,5 na početku liječenja. Prosječno vrijeme trajanja liječenja iznosilo je 362 dana u bolesnika koji su primali placebo te 488 dana u bolesnika koji su primali teriflunomid. Prijelaz iz razdoblja dvostruko slijepog ispitivanja u otvoreno ispitivanje liječenja, zbog visoke MRI aktivnosti, bio je češći nego što se očekivalo, a češći i raniji u skupini koja je primala placebo nego u skupini koja je primala teriflunomid (26% u bolesnika koji su primali placebo i 13% u bolesnika koji su primali teriflunomid).

Teriflunomid je smanjio rizik od kliničkog relapsa za 34% u odnosu na placebo, bez dostizanja statističke značajnosti ( $p=0,29$ ) (Tablica 2). U unaprijed definiranoj analizi osjetljivosti, teriflunomid je postigao statistički značajno smanjenje kombiniranog rizika od kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti za 43% u odnosu na placebo ( $p=0,04$ ) (Tablica 2).

Teriflunomid je značajno smanjio broj novih i povećavajućih T2 lezija po snimci za 55% ( $p=0,0006$ ) (post-hoc analiza prilagođena početnom broju T2 lezija: 34%,  $p=0,0446$ ), te broj T1 lezija imbibiranih gadolinijem po snimci za 75% ( $p<0,001$ ) (Tablica 2).

**Tablica 2 – Klinički i MRI rezultati ispitivanja EFC11759/TERIKIDS**

| EFC11759 ITT populacija                                                                                                                                                                                                                                      | teriflunomid<br>(N=109)                          | placebo<br>(N=57)                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Klinički ishodi                                                                                                                                                                                                                                              |                                                  |                                                  |
| Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa,<br>Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa u 96. tjednu<br><i>Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa u 48. tjednu</i>                                                                                        | 0,39 (0,29; 0,48)<br><i>0,30 (0,21; 0,39)</i>    | 0,53 (0,36; 0,68)<br><i>0,39 (0,30; 0,52)</i>    |
| Omjer hazarda (95% CI)                                                                                                                                                                                                                                       | 0,66 (0,39; 1,11)^                               |                                                  |
| Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili<br>visoke MRI aktivnosti<br>Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa ili visoke<br>MRI aktivnosti u 96. tjednu<br><i>Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa ili visoke<br/>MRI aktivnosti u 48. tjednu</i> | 0,51 (0,41; 0,60)<br><i>0,38 (0,29; 0,47)</i>    | 0,72 (0,58; 0,82)<br><i>0,56 (0,42; 0,68)</i>    |
| Omjer hazarda (95% CI)                                                                                                                                                                                                                                       | 0,57 (0,37; 0,87)*                               |                                                  |
| Ključni MRI ishodi                                                                                                                                                                                                                                           |                                                  |                                                  |
| Prilagođeni broj novih ili povećavajućih T2 lezija<br>Procjena (95% CI)<br><i>Procjena (95% CI), post-hoc analiza prilagođena za<br/>početni broj T2 lezija</i>                                                                                              | 4,74 (2,12; 10,57)<br><i>3,57 (1,97; 6,46)</i>   | 10,52 (4,71; 23,50)<br><i>5,37 (2,84; 10,16)</i> |
| Relativan rizik (95% CI)<br><i>Relativan rizik (95% CI), post-hoc analiza prilagođena<br/>za početni broj T2 lezija</i>                                                                                                                                      | 0,45 (0,29; 0,71)**<br><i>0,67 (0,45; 0,99)*</i> |                                                  |
| Prilagođeni broj T1 lezija imbibiranih gadolinijem,<br>Procjena (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 usporedbi s placebom, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001<br>Vjerojatnost se temeljila na Kaplan-Meierovoj procjeni, a 96. tjedan bio je kraj liječenja u ispitivanju. |                      |

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

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

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

Hrana nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku teriflunomida.

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

### Distribucija

Teriflunomid se u viskom stupnju veže za proteine u plazmi (>99%), najvjerojatnije albumin, te se uglavnom raspodjeljuje u plazmi. Volumen distribucije nakon jednokratne intravenske (i.v.) primjene iznosi 11 l. Međutim, ta je procjena vjerojatno manja od prave vrijednosti jer je u štakora primijećena opsežna raspodjela u organe.

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

Teriflunomid se u probavni sustav izlučuje uglavnom kroz žuč kao nepromijenjena djelatna tvar i najvjerojatnije izravnom sekrecijom. Teriflunomid je supstrat efluksnog transportnog proteina BCRP, koji bi mogao sudjelovati u izravnoj sekreciji. Tijekom 21 dana 60,1% primijenjene doze izluči se putem fecesa (37,5%) i mokraće (22,6%). Nakon postupka ubrzane eliminacije kolestiraminom pronađeno je dodatnih 23,1% (uglavnom u fecesu). Na temelju pojedinačnih predviđanja farmakokinetičkih parametara dobivenih modelom populacijske farmakokinetičke analize primjene teriflunomida u zdravih dobrovoljaca i oboljelih od multiple skleroze, medijan  $t_{1/2z}$  iznosio je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Nakon jednokratne intravenske primjene ukupan klirens teriflunomida iz tijela iznosio je 30,5 ml/h.

#### *Postupak ubrzane eliminacije: kolestiramin i aktivni ugljen*

Eliminacija teriflunomida iz krvotoka može se ubrzati primjenom kolestiramina ili aktivnog ugljena, koji najvjerojatnije prekidaju postupak ponovne apsorpcije u crijevima.

Koncentracije teriflunomida mjerene tijekom 11-dnevnog postupka ubrzanja eliminacije teriflunomida primjenom 8 g kolestiramina triput na dan, 4 g kolestiramina triput na dan ili 50 g aktivnog ugljena

dvaput na dan nakon prekida liječenja teriflunomidom pokazale su da navedeni protokoli djelotvorno ubrzavaju eliminaciju teriflunomida i tako smanjuju koncentracije teriflunomida u plazmi za više od 98%, pri čemu kolestiramin djeluje brže od ugljena. Nakon prekida liječenja teriflunomidom i primjene kolestiramina u dozi od 8 g triput na dan koncentracija teriflunomida u plazmi smanjena je za 52% na kraju 1. dana, 91% na kraju 3. dana, 99,2% na kraju 7. dana i 99,9% na kraju 11. dana. Izbor jednoga od triju postupaka eliminacije ovisi o podnošljivosti bolesnika. Ako se kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan ne podnosi dobro, može se primijeniti kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan. Alternativno se može primijeniti aktivni ugljen (lijekovi se ne moraju primjenjivati tijekom 11 uzastopnih dana, osim ako je koncentraciju teriflunomida u plazmi potrebno brzo smanjiti).

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Značajke u određenim skupinama bolesnika

##### *Spol i starije osobe*

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

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

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

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

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

U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine  $\leq 40$  kg liječenih teriflunomidom u dozi od 7 mg jedanput na dan (na temelju ograničenih kliničkih podataka i simulacija) došlo je do izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu primijećenom u odraslih bolesnika liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg jedanput na dan.

Primijećene najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bile su jako varijabilne među pojedincima, kao što je primijećeno u odraslih bolesnika s multiplom sklerozom.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Toksičnost ponovljenih doza

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

### Genotoksični i kancerogeni potencijal

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

U štakora i miševa nisu uočeni dokazi kancerogenosti.

### Reproduktivna toksičnost

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

### Toksičnost u mladunčadi

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

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

hidroksipropilceluloza (E463)

mikrokristalična celuloza (E460)

natrijev škroboglikolat

magnezijev stearat (E470b)

koloidni bezvodni silicijev dioksid

#### Film ovojnica

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

makrogol



boja *indigo carmine aluminium lake* (E132)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (OPA/Al/PVC//Papir-Al): 14, 28, 30, 84, 90 i 98 filmom obloženih tableta, u kutiji.  
Blister (OPA/Al/PVC//Papir-Al), kalendarsko pakiranje: 14, 28, 84 i 98 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

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

HR-H-160926050

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07. prosinca 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01. kolovoza 2025.