

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

TERIFLUNOMID ABDI 14 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

Pomoćne tvari poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži 91,05 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetlo plave, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete bez oznaka, promjera približno 7,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek TERIFLUNOMID ABDI indiciran je za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 godina i starijih s relapsno-remitirajućim oblikom multiple skleroze (MS) (za važne informacije o populacijama u kojih je ustanovljena djelotvornost lijeka vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza teriflunomida za odrasle je 14 mg jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija (10 godina i stariji)

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

- Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine > 40 kg: 14 mg jednom dnevno.
- Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine ≤ 40 kg: 7 mg jednom dnevno.

TERIFLUNOMID ABDI 14 mg filmom obložene tablete nisu prikladne za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine ≤ 40 kg.

Dostupni su drugi lijekovi koji sadrže teriflunomid u manjoj dozi (filmom obložene tablete od 7 mg).

Pedijatrijski bolesnici koji dosegnu stabilnu tjelesnu težinu veću od 40 kg trebaju prijeći na dozu od 14 mg jednom dnevno.

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

Posebne populacije

Starija populacija

TERIFLUNOMID ABDI treba primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih jer nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi.

Primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji su na dijalizi nije ispitana. U toj je populaciji teriflunomid kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

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

Pedijatrijska populacija (mlađi od 10 godina)

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

Način primjene

Filmom obložene tablete namijenjene su primjeni kroz usta. Treba ih progutati cijele s nešto vode.

4.3 Kontraindikacije

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

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

Trudnice ili žene reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja teriflunomidom te nakon liječenja sve dok su razine u plazmi iznad 0,02 mg/l (vidjeti dio 4.6).

Trudnoću se prije početka liječenja mora isključiti (vidjeti dio 4.6).

Dojilje (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s teškom imunodeficijencijom, npr. s AIDS-om.

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

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

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega na dijalizi jer nema dovoljno kliničkog iskustva s tom skupinom bolesnika.

Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. s nefrotskim sindromom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kontrole

Prije liječenja

Prije početka liječenja teriflunomidom potrebno je prekontrolirati:

- 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 potrebno je kontrolirati:

- Krvni tlak
 - Povremeno kontrolirati
- Alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT)
 - Razinu jetrenih enzima potrebno je provjeriti najmanje svaka 4 tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja te redovito nakon toga.
 - Dodatne kontrole potrebno je razmotriti kada se lijek TERIFLUNOMID ABDI daje bolesnicima koji već imaju poremećaje funkcije jetre, istodobno s drugim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima te ako su indicirane radi kliničkih znakova i simptoma kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksija, žutica i/ili tamna mokraća. Razinu jetrenih enzima potrebno je provjeriti svaka dva tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja te najmanje svakih 8 tjedana nakon toga sve do isteka najmanje 2 godine od početka liječenja.
 - Ako je razina ALT-a (SGPT-a) 2 ili 3 puta iznad gornje granice normale, kontrole se moraju provoditi svaki tjedan.
- Kompletnu krvnu sliku treba kontrolirati prema kliničkim znakovima i simptomima (npr. infekcije) tijekom liječenja.

Postupak ubrzane eliminacije

Teriflunomid se sporo eliminira iz plazme. Bez postupka ubrzane eliminacije potrebno je prosječno 8 mjeseci da koncentracije u plazmi padnu ispod 0,02 mg/l, iako zbog individualnih varijacija u klirensu tvari to može potrajati i do 2 godine. Postupak ubrzane eliminacije može se provesti bilo kada nakon prestanka liječenja teriflunomidom (za detalje postupka vidjeti dijelove 4.6 i 5.2).

Učinci na jetru

U bolesnika koji su primali teriflunomid uočen je porast razine jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Do tog je porasta uglavnom dolazilo unutar prvih 6 mjeseci liječenja.

Tijekom liječenja teriflunomidom uočeni su slučajevi oštećenja jetre izazvanog lijekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI), ponekad opasnog po život. Većina slučajeva DILI-ja javila se unutar nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci od početka liječenja teriflunomidom, ali se DILI može pojaviti i uz dugotrajnu primjenu.

Rizik od porasta razine jetrenih enzima i DILI-ja tijekom liječenja teriflunomidom može biti veći u bolesnika s već postojećim poremećajem funkcije jetre, kod istodobnog liječenja drugim hepatotoksičnim lijekovima i/ili unosa značajnih količina alkohola. Stoga je bolesnike potrebno pažljivo pratiti radi pojave znakova i simptoma oštećenja jetre.

Ako se posumnja na oštećenje jetre potrebno je prekinuti liječenje teriflunomidom i započeti postupak ubrzane eliminacije. Ako se potvrdi porast razine jetrenih enzima (> 3 puta iznad GGN) liječenje teriflunomidom mora se prekinuti.

U slučaju prekida liječenja potrebno je kontrolirati jetrene enzime sve do normalizacije razine transaminaza.

Hipoproteinemija

Budući da se teriflunomid u velikoj mjeri veže za proteine te da je vezanje ovisno o koncentraciji albumina, očekuje se da će u bolesnika s hipoproteinemijom (npr. kod nefrotskog sindroma) koncentracija slobodnog teriflunomida u plazmi biti povećana. Teriflunomid se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom hipoproteinemijom.

Krvni tlak

Tijekom liječenja teriflunomidom može doći do porasta krvnog tlaka (vidjeti dio 4.8). Prije početka liječenja teriflunomidom i povremeno tijekom liječenja mora se provjeriti krvni tlak. Povišen krvni tlak potrebno je odgovarajuće liječiti prije i tijekom liječenja teriflunomidom.

Infekcije

U bolesnika s aktivnom teškom infekcijom potrebno je odgoditi početak liječenja teriflunomidom do izlječenja.

U ispitivanjima kontroliranimi placebom nije uočen porast učestalosti ozbiljnih infekcija tijekom liječenja teriflunomidom (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 se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom TERIFLUNOMID ABDI te ponovno procijeniti koristi i rizike prije nastavka liječenja. Zbog dugog poluvijeka može se razmotriti postupak ubrzane eliminacije kolestiraminom ili ugljenom.

Bolesnike koji primaju lijek TERIFLUNOMID ABDI treba uputiti da simptome infekcija prijave liječniku. Bolesnici s aktivnom akutnom ili kroničnom infekcijom ne smiju početi liječenje lijekom TERIFLUNOMID ABDI do povlačenja infekcije.

Sigurnost primjene teriflunomida u osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata jer se u kliničkim ispitivanjima nije sustavno provodio probir na tuberkulozu. Bolesnike u kojih probir na tuberkulozu pokaže pozitivan rezultat prije početka liječenja treba liječiti u skladu sa standardnom praksom.

Respiratorne reakcije

Nakon stavljanja lijeka u promet uz primjenu teriflunomida prijavljeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD) i plućne hipertenzije.

Rizik može biti veći u bolesnika s ILD-om u anamnezi.

ILD se može javiti akutno, bilo kada tijekom liječenja, s različitom kliničkom slikom te može dovesti do smrti. Novonastali respiratorni simptomi, ili pogoršanje postojećih, kao što su perzistentan kašalj ili dispneja, mogu biti razlog za privremeni prekid liječenja te provođenje odgovarajućih pretraga. Ako je nužan prekid primjene lijeka, potrebno je razmotriti započinjanje postupka ubrzane eliminacije.

Hematološki učinci

Uočeno je prosječno smanjenje broja leukocita za manje od 15 % u odnosu na početno stanje (vidjeti dio 4.8). Za svaki slučaj, prije početka liječenja treba imati svježju kompletnu krvnu sliku (uključujući diferencijalnu krvnu sliku i broj trombocita) te kontrolirati kompletnu krvnu sliku tijekom liječenja u skladu s kliničkim znakovima i simptomima (npr. infekcije).

Bolesnici s već postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom, kao i bolesnici s oštećenom funkcijom koštane srži te oni s rizikom od supresije koštane srži, imaju povećan rizik od hematoloških poremećaja. Ako se jave takvi učinci, potrebno je razmotriti postupak ubrzane eliminacije (vidjeti prethodno) kako bi se smanjila razina teriflunomida u plazmi.

U slučaju teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, liječenje teriflunomidom i bilo kojim istodobno primjenjivanim mijelosupresivom mora se prekinuti te započeti postupak ubrzane eliminacije teriflunomida.

Kožne reakcije

Uz primjenu teriflunomida prijavljeni su slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), ponekad sa smrtnim ishodom.

Ako se jave reakcije na koži i/ili sluznicama (ulcerozni stomatitis) koje pobuđuju sumnju na teške generalizirane kožne reakcije (SJS, TEN ili DRESS), liječenje teriflunomidom i bilo kojim drugim odgovornim lijekom mora se prekinuti te odmah započeti postupak ubrzane eliminacije. U takvim se

slučajevima bolesnika ne smije ponovno izlagati teriflunomidu (vidjeti dio 4.3).

Tijekom primjene teriflunomida prijavljeni su novonastali slučajevi psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu) te pogoršanje prethodno prisutne psorijaze. Ovisno o bolesnikovom stanju i anamnezi može se razmotriti privremeni prekid liječenja i provođenje postupka ubrzane eliminacije.

Periferna neuropatija

U bolesnika koji su primali teriflunomid prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije (vidjeti dio 4.8). U većine bolesnika došlo je do poboljšanja nakon prekida primjene teriflunomida. Ipak, varijabilnost među konačnim ishodima bila je velika pa se tako u nekih bolesnika neuropatija povukla, a u nekih su simptomi ostali trajno. Ako se u bolesnika koji prima teriflunomid razvije i potvrdi periferna neuropatija, potrebno je razmotriti prekid primjene teriflunomida i provođenje postupka ubrzane eliminacije.

Cijepljenje

Dva klinička ispitivanja pokazala su da je cijepljenje novim inaktiviranim antigenom (prvo cijepljenje) ili istim, već primanim, antigenom (ponovno izlaganje) tijekom liječenja teriflunomidom bilo sigurno i učinkovito. Primjena živih atenuiranih cjepiva nosi rizik od infekcije te se stoga treba izbjegavati.

Imunosupresivi i imunomodulatori

Budući da je leflunomid ishodišni spoj teriflunomida, ne preporučuje se istodobna primjena teriflunomida i leflunomida.

Istodobna primjena s antineoplasticima i imunosupresivima za liječenje MS-a nije ispitivana. Ispitivanja sigurnosti u kojima se teriflunomid primjenjivao istodobno s interferonom beta ili glatirameracetatom u trajanju do godinu dana nisu otkrila nikakva specifična sigurnosna pitanja osim veće učestalosti nuspojava nego kod monoterapije teriflunomidom. Dugoročna sigurnost primjene ovih kombinacija u liječenju multiple skleroze nije ustanovljena.

Prelazak s lijeka ili na lijek TERIFLUNOMID ABDI

Na temelju kliničkih podataka o istodobnoj primjeni teriflunomida i interferona beta ili glatirameracetata nije potrebna pauza kada se započinje liječenje teriflunomidom nakon interferona beta ili glatirameracetata niti kad se započinje liječenje interferonom beta ili glatirameracetatom poslije teriflunomida.

Ako se nakon prekida liječenja natalizumabom odmah uvede teriflunomid, zbog dugog poluvijeka natalizumaba može doći do istodobne izloženosti te stoga i istodobnih imunosnih učinaka tijekom sljedeća 2 ili 3 mjeseca. Stoga je prilikom prelaska bolesnika s natalizumaba na teriflunomid potreban oprez.

Zbog dugog poluvijeka fingolimoda, za klirens lijeka iz cirkulacije potreban je interval od 6 tjedana, a za povratak broja limfocita u normalan raspon potrebno je razdoblje od jednog do dva mjeseca nakon prekida primjene fingolimoda. Ako se primjena teriflunomida započne tijekom tog intervala doći će do istodobne izloženosti fingolimodu. To može dovesti do aditivnih učinaka na imunosni sustav te je stoga potreban oprez.

U oboljelih od MS-a medijan $t_{1/2}$ iznosio je približno 19 dana nakon ponavljane primjene doze od 14 mg. Ako se odluči prekinuti liječenje teriflunomidom, početak primjene drugih lijekova tijekom razdoblja od 5 poluvijekova (približno 3,5 mjeseci, iako može biti i dulje u nekih bolesnika) dovest će do istodobne izloženosti teriflunomidu. To može dovesti do aditivnih učinaka na imunosni sustav te je stoga potreban oprez.

Interferencija prilikom određivanja razine ioniziranog kalcija

Mjerenje razine ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti tijekom liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivni metabolit leflunomida) ovisno o vrsti uređaja kojim se analizira ionizirani kalcij (npr. analizator plinova u krvi). Stoga se u bolesnika liječenih leflunomidom ili teriflunomidom mora posumnjati u vjerodostojnost sniženih razina ioniziranog kalcija. U slučaju upitnih izmjerenih vrijednosti preporučuje se odrediti ukupnu koncentraciju kalcija u serumu korigiranu za albumin.

Pedijatrijska populacija

Pankreatitis

U pedijatrijskom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji su primali teriflunomid uočeni su slučajevi pankreatitisa, od kojih su neki bili akutni (vidjeti dio 4.8). Klinički simptomi uključivali su bol u abdomenu, mučninu i/ili povraćanje. U tih su bolesnika razine amilaze i lipaze u serumu bile povišene. Vrijeme nastupa bilo je u rasponu od nekoliko mjeseci do tri godine. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnim simptomima pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis potrebno je odrediti razine enzima gušterače i druge laboratorijske parametre povezane s pankreatitisom. Ako se pankreatitis potvrdi, primjena teriflunomida mora se prekinuti i započeti postupak ubrzane eliminacije (vidjeti dio 5.2).

Laktoza

Budući da TERIFLUNOMID ABDI tablete sadrže laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije drugih lijekova s teriflunomidom

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

Jaki induktori citokroma P450 (CYP) i prijenosnika

Istodobna primjena ponavljanih doza (600 mg jednom dnevno tijekom 22 dana) rifampicina (induktor CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), kao i induktor efluksnog prijenosnika P-glikoproteina [P-gp] i proteina rezistencije raka dojke [BCRP] s teriflunomidom (jednokratna doza od 70 mg) uzrokovala je pad izloženosti teriflunomidu za približno 40 %. Rifampicin i drugi poznati jaki induktori CYP-a i prijenosnika, kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i gospina trava moraju se tijekom liječenja teriflunomidom primjenjivati uz oprez.

Kolestiramin ili aktivni ugljen

Preporučuje se da se bolesnici koji primaju teriflunomid ne liječe kolestiraminom ni aktivnim ugljenom, osim ako nije poželjna ubrzana eliminacija, jer to dovodi do brzog i značajnog pada koncentracije u plazmi. Smatra se da je mehanizam u podlozi prekid enterohepatičkog kruženja i/ili izlučivanje teriflunomida putem probavne cijevi.

Farmakokinetičke interakcije teriflunomida s drugim lijekovima

Utjecaj teriflunomida na supstrat CYP2C8: repaglinid

Nakon ponavljanih doza teriflunomida došlo je do porasta srednjih vrijednosti C_{max} i AUC-a repaglinida (za 1,7 odnosno 2,4 puta), što upućuje na činjenicu da je teriflunomid inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8, kao što su repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili rosiglitazon, tijekom liječenja teriflunomidom trebaju primjenjivati uz oprez.

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

Nakon ponavljanih doza teriflunomida došlo je do porasta srednjih vrijednosti $C_{\max}$ i AUC_{0-24} etinilestradiola (za 1,58 odnosno 1,54 puta) te $C_{\max}$ i AUC_{0-24} levonorgestrela (za 1,33 odnosno 1,41 puta). Iako se ne očekuje negativan utjecaj ove interakcije teriflunomida na djelotvornost oralnih kontraceptiva, potrebno ju je uzeti u obzir prilikom izbora ili prilagodbe primjene oralnog kontraceptiva u kombinaciji s teriflunomidom.

Utjecaj teriflunomida na supstrat CYP1A2: kofein

Ponavljane doze teriflunomida uzrokovala su pad srednjih vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a kofeina (supstrat CYP1A2) za 18 % odnosno 55 %, što upućuje na činjenicu da teriflunomid može biti slab induktor CYP1A2 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (kao što su duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) tijekom liječenja teriflunomidom trebaju primjenjivati uz oprez jer može doći do smanjenja djelotvornosti tih lijekova.

Utjecaj teriflunomida na varfarin

Ponavljane doze teriflunomida nisu utjecale na farmakokinetiku S-varfarina, što upućuje na činjenicu da teriflunomid nije ni inhibitor ni induktor CYP2C9. Međutim, uočen je pad vršne vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR) za 25 % kada se teriflunomid primjenjivao istodobno s varfarinom u odnosu na vrijednost pri primjeni varfarina u monoterapiji. Stoga se pri istodobnoj primjeni varfarina i teriflunomida preporučuje pažljivo praćenje i kontrola INR-a.

Utjecaj teriflunomida na supstrate prijenosnika organskih aniona 3 (OAT3)

Nakon ponavljanih doza teriflunomida došlo je do porasta srednjih vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a cefaklora (za 1,43 odnosno 1,54 puta), što upućuje na činjenicu da je teriflunomid inhibitor OAT3 *in vivo*. Stoga se pri istodobnoj primjeni teriflunomida sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat i zidovudin, preporučuje oprez.

Utjecaj teriflunomida na supstrate BCRP i/ili polipeptidnih prijenosnika organskih aniona B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Nakon ponavljanih doza teriflunomida došlo je do porasta srednjih vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a rosuvastatina (za 2,65 odnosno 2,51 puta). Međutim, nije bilo očitog utjecaja tog porasta izloženosti rosuvastatinu u plazmi na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Kod istodobne primjene s teriflunomidom preporučuje se smanjenje doze rosuvastatina za 50 %. Kad se teriflunomid primjenjuje istodobno uz druge supstrate BCRP-a (npr. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) i obitelji OATP, a osobito inhibitore HMG-Co reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin) također je potreban oprez. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti radi znakova i simptoma prekomjerne izloženosti lijekovima te je potrebno razmotriti smanjenje doze tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena u muškaraca

Smatra se da je rizik od embriofetalne toksičnosti zbog liječenja muškaraca teriflunomidom nizak (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

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

Ako se primjenjuje u trudnoći teriflunomid može uzrokovati ozbiljne urođene mane. Teriflunomid je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i nakon završetka liječenja sve dok je koncentracija teriflunomida u plazmi iznad 0,02 mg/l. Ako tijekom tog razdoblja žena planira prestati koristiti ili želi promijeniti kontracepciju treba o tome razgovarati s liječnikom. Djevojčice i/ili roditelje/skrbnike djevojčica treba obavijestiti o potrebi javljanja ordinirajućem

liječniku kada djevojčica koja se liječi teriflunomidom dobije prvu menstruaciju. Sve bolesnice koje uđu u reproduktivnu dob potrebno je savjetovati o kontracepciji i mogućim rizicima za plod. Potrebno je razmotriti upućivanje ginekologu.

Bolesnicama se mora savjetovati da u slučaju kašnjenja menstruacije ili bilo kojeg drugog razloga za sumnju na trudnoću prekinu uzimati teriflunomid i odmah jave liječniku kako bi se napravilo testiranje na trudnoću, a ako je test pozitivan, liječnik treba razgovarati s bolesnicom o rizicima za plod. Moguće je da se rizik za fetus može smanjiti brzim snižavanjem razine teriflunomida u plazmi postupkom ubrzane eliminacije (opisanim u nastavku) čim se primijeti kašnjenje menstruacije.

U žena koje se liječe teriflunomidom, a koje žele zatrudnjeti, preporučuje se prekinuti primjenu lijeka i provesti postupak ubrzane eliminacije kako bi se brže postigla koncentracija ispod 0,02 mg/l (vidjeti u nastavku).

Ako se ne provede postupak ubrzane eliminacije može se očekivati da razine teriflunomida u plazmi budu iznad 0,02 mg/l prosječno 8 mjeseci, iako u nekih bolesnika može biti potrebno i do 2 godine da koncentracija u plazmi padne ispod 0,02 mg/l. Zato se prije pokušaja začeća mora izmjeriti koncentracija teriflunomida u plazmi. Kad izmjerena koncentracija teriflunomida u plazmi bude ispod 0,02 mg/l, koncentracija u plazmi mora se ponovno izmjeriti nakon razdoblja od najmanje 14 dana. Ako je u oba mjerenja koncentracija 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 prestanka liječenja teriflunomidom:

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

Ipak, nakon provođenja bilo kojeg od navedenih postupaka ubrzane eliminacije potrebno je provjeriti koncentraciju u plazmi dvama odvojenim mjerenjima u razmaku od 14 dana te pričekati sa začećem još mjesec i pol dana nakon što se prvi put izmjeri koncentracija u plazmi ispod 0,02 mg/l.

I kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progestagena tako da kontracepcija oralnim kontraceptivima nije pouzdana tijekom postupka ubrzane eliminacije kolestiraminom ili aktivnim ugljenom u prahu. Preporučuje se primjena drugih vrsta kontracepcije.

Dojenje

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

Plodnost

Rezultati ispitivanja na životinjama nisu pokazala utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Iako nema podataka o ljudima, ne očekuje se utjecaj na plodnost u muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

TERIFLUNOMID ABDI ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U slučaju nuspojava kao što je omaglica, koja je prijavljena uz leflunomid (ishodišni spoj) sposobnost koncentracije i pravilnog reagiranja u bolesnika može biti oslabljena. U takvim slučajevima bolesnici ne bi trebali upravljati vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih teriflunomidom (7 mg i 14 mg) bile su: glavobolja (17,8 %; 15,7 %), proljev (13,1 %; 13,6 %); porast razine ALT-a (13 %; 15 %), mučnina (8 %; 10,7 %) i alopecija (9,8 %; 13,5 %). Glavobolja, proljev, mučnina i alopecija općenito su bile blage do umjerene, prolazne te nisu često dovodile do prekida liječenja.

Teriflunomid je glavni metabolit leflunomida. Sigurnosni profil leflunomida u bolesnika koji imaju reumatoidni ili psorijatični artritis može biti relevantan kad se teriflunomid propisuje bolesnicima s MS-om.

Tablični prikaz nuspojava

Teriflunomid je ispitivan u ukupno 2267 bolesnika izloženih teriflunomidu (1155 na 7 mg teriflunomida i 1112 na 14 mg teriflunomida) jednom dnevno tijekom medijana od oko 672 dana u 4 ispitivanja kontrolirana placebom (1045 bolesnika na 7 mg i 1002 na 14 mg teriflunomida) i jednom ispitivanju s aktivnim komparatorom (110 bolesnika u svakoj terapijskoj skupini s teriflunomidom) u odraslih bolesnika s relapsnim oblicima MS-a (relapsna multipla skleroza, RMS).

U nastavku su navedene nuspojave prijavljene kod primjene teriflunomida iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika, prijavljene za teriflunomid od 7 mg ili 14 mg. Učestalost je definirana sljedećom konvencijom: 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 ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

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, Infekcija zuba, Laringitis, Tinea pedis, infekcije virusom herpesa ^b	Teške infekcije uključujući sepsu ^a			
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Neutropenija ^b , Anemija	Blaga trombocitopenija (trombociti < 100 G/l)			
Poremećaji imunološkog sustava		Blage alergijske reakcije	Reakcije preosjetljivosti (neposredne ili odgođene) uključujući anafilaksiju i angioedem			
Psihijatrijski poremećaji		Anksioznost				

Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Parestezije, Išijas, Sindrom karpalnog tunela	Hiperestezija, Neuralgija, Periferna neuropatija			
Srčani poremećaji		Palpitacije				
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija ^b				
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Intersticijska bolest pluća			Plućna hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, Mučnina	Pankreatitis ^{b,c} , Bol u gornjem dijelu abdomena, Povraćanje, Zubobolja	Stomatitis, Kolitis			
Poremećaji jetre i žuči	Porast razine alanin aminotransferaze (ALT) ^b	Porast razine gama glutamiltransferaze (GGT) ^b , Porast razine aspartat aminotransferaze ^b		Akutni hepatitis		Oštećenje jetre izazvano lijekovima (DILI)
Poremećaji metabolizma i prehrane			Dislipidemija			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	Osip, Akne	Poremećaji noktiju, Psorijaza (uključujući pustularnu) ^{a,b} , Teške kožne reakcije ^a			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Mišićno-koštani bolovi, Mijalgija, Artralgija				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Polakizurija				
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Menoragija				
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol, Astenija ^a				
Pretrage		Smanjenje tjelesne težine, Smanjenje broja neutrofila ^b , Smanjenje broja leukocita ^b , Porast razine kreatinin fosfokinaze u krvi				

Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije			Posttraumatski bolovi			
---	--	--	-----------------------	--	--	--

a: vidjeti dio s detaljnim opisom

b: vidjeti dio 4.4

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

Opis odabranih nuspojava

Alopecija

Alopecija je bila prijavljena kao prorjeđivanje kose, smanjena gustoća kose, gubitak kose (uz promjenu ili bez promjene teksture kose) u 13,9 % bolesnika liječenih dozom od 14 mg teriflunomida u usporedbi s 5,1 % bolesnika koji su primali placebo. Većina slučajeva opisana je kao difuzna ili generalizirana pojava na vlasištu (nije prijavljen potpun gubitak kose) koja se najčešće javila tijekom prvih 6 mjeseci, a povukla se u 121 od 139 (87,1 %) bolesnika liječenih dozom teriflunomida od 14 mg. Do prekida liječenja zbog alopecije došlo je u 1,3 % bolesnika u skupini koja je primala 14 mg teriflunomida, naspram 0,1 % u skupini koja je primala placebo.

Učinci na jetru

Tijekom ispitivanja kontroliranih placebo u odraslih bolesnika otkriveno je sljedeće:

Porast razine ALT-a (na temelju laboratorijskih podataka) u odnosu na početno stanje - sigurnosna populacija u placebo kontroliranim ispitivanjima		
	Placebo (n = 997)	Teriflunomid 14 mg (n = 1002)
> 3 GGN	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
> 5 GGN	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
> 10 GGN	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
> 20 GGN	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALT > 3 GGN i UBIL > 2 GGN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

U skupinama koje su liječene teriflunomidom češće je uočen blagi porast razine transaminaze (ALT najviše 3 puta GGN) nego u skupinama koje su primale placebo. Učestalost porasta iznad 3 GGN bila je podjednaka u svim terapijskim skupinama. Taj porast razine transaminaze javio se uglavnom unutar prvih 6 mjeseci liječenja te se povukao nakon prekida liječenja. Vrijeme oporavka variralo je između nekoliko mjeseci i nekoliko godina.

Učinci na krvni tlak

U placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika ustanovljeno 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 s 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 s 13,6 % bolesnika koji su primali placebo.

Infekcije

U placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika nije uočen porast učestalosti ozbiljnih infekcija uz teriflunomid u dozi od 14 mg (2,7 %) u usporedbi s placebo (2,2 %). Ozbiljne oportunističke infekcije javile su se u 0,2 % bolesnika u svakoj skupini. Teške infekcije, uključujući sepsu (koja je ponekad imala smrtni ishod) prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet.

Hematološki učinci

U placebo kontroliranim ispitivanjima teriflunomida u odraslih bolesnika uočen je blagi pad prosječnog broja leukocita (< 15 % u odnosu na početni broj, uglavnom pad broja neutrofila)

limfocita), iako je u nekih bolesnika taj pad bio veći. Do pada prosječnog broja u odnosu na početni došlo je unutar prvih 6 tjedana, a nakon toga se taj broj stabilizirao tijekom liječenja, ali na tim sniženim razinama (manje od 15 % u odnosu na početni broj). Utjecaj 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), uočena je češće u bolesnika koji su uzimali teriflunomid nego u bolesnika koji su primali placebo. U pivotalnim, placebom kontroliranim ispitivanjima učestalost periferne neuropatije potvrđene ispitivanjem provodljivosti živaca iznosila je 1,9 % (u 17 od 898 bolesnika) uz primjenu teriflunomida u dozi od 14 mg u usporedbi s 0,4 % (4 od 898 bolesnika) uz placebo. Liječenje je prekinuto u 5 bolesnika s perifernom neuropatijom koji su primali 14 mg teriflunomida. Oporavak nakon prekida liječenja prijavljen je u 4 od tih 5 bolesnika.

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

Prema iskustvu iz kliničkih ispitivanja izgleda da uz primjenu teriflunomida rizik od malignih bolesti nije povećan. Rizik od malignih bolesti, osobito limfoproliferativnih poremećaja, povećan je uz primjenu nekih drugih lijekova koji utječu na imunostni sustav (učinak skupine lijekova).

Teške kožne reakcije

Slučajevi teških kožnih reakcija prijavljeni su uz teriflunomid nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Astenija

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

Psorijaza

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

Poremećaji probavnog sustava

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

Pedijatrijska populacija

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

Klinički simptomi uključivali su bol u abdomenu, mučninu i/ili povraćanje, a razine serumske amilaze i lipaze u tih su bolesnika bile povišene. Nakon prekida liječenja, postupka ubrzane eliminacije (vidjeti dio 4.4) i korektivnog liječenja svi su se bolesnici oporavili.

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

- Alopecija je prijavljena u 22,0 % bolesnika liječenih teriflunomidom naspram 12,3 % bolesnika koji su primali placebo.

- Infekcije su prijavljene u 66,1 % bolesnika liječenih teriflunomidom naspram 45,6 % bolesnika koji su primali placebo. Među njima su nazofaringitis i infekcije gornjih dišnih putova bili češće prijavljivani uz teriflunomid.
- Porast razine kreatin fosfokinaze (CPK) prijavljen je u 5,5 % bolesnika liječenih teriflunomidom naspram 0 % bolesnika koji su primali placebo. Većina slučajeva bila je povezana s dokumentiranim tjelesnim vježbanjem.
- Parestezija je prijavljena u 11,0 % bolesnika liječenih teriflunomidom naspram 1,8 % bolesnika koji su primali placebo.
- Bol u abdomenu prijavljena je u 11,0 % bolesnika liječenih teriflunomidom naspram 1,8 % bolesnika koji su primali placebo.

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 dnevno primjenjivan je u zdravih ispitanika tijekom najviše 14 dana. Nuspojave su odgovarale sigurnosnom profilu teriflunomida u bolesnika s MS-om.

Liječenje

U slučaju značajnog predoziranja ili toksičnosti, preporučuje se primjena kolestiramina ili aktivnog ugljena za ubrzavanje eliminacije. Preporučeni postupak eliminacije je primjena 8 mg kolestiramina triput dnevno tijekom 11 dana. Ako se ta doza ne podnosi dobro, može se primijeniti 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom 11 dana.

Ako kolestiramin nije dostupan, alternativno se može primijeniti 50 g aktivnog ugljena dvaput dnevno tijekom 11 dana. Osim toga, ako je to potrebno radi podnošljivosti, kolestiramin ili aktivni ugljen ne moraju se primjenjivati 11 dana uzastopno (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA31

Mehanizam djelovanja

Teriflunomid je imunomodulator s protuupalnim svojstvima koji selektivno i reverzibilno inhibira mitohondrijski enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHO-DH) koja ima funkcionalnu ulogu u dišnom lancu. Inhibicijom tog enzima teriflunomid općenito smanjuje proliferaciju stanica koje se brzo dijele, a koje ovise o *de novo* sintezi pirimidina potrebnog za rast. Točan mehanizam kojim teriflunomid postiže terapijski učinak kod MS nije u potpunosti razjašnjen, ali je posredovan smanjenjem broja limfocita.

Farmakodinamički učinci

Imunosni sustav

Učinci na broj stanica imunosnog sustava u krvi: u placebo kontroliranim ispitivanjima teriflunomid je u dozi od 14 mg jednom dnevno doveo do blagog prosječnog smanjenja broja limfocita za manje od $0,3 \times 10^9/l$, do kojeg je došlo tijekom prva tri mjeseca liječenja, a razine su se zadržale do završetka

liječenja.

Potencijal za produljenje QT-intervala

U placebo kontroliranom sveobuhvatnom ispitivanju QT-intervala provedenom u zdravih ispitanika teriflunomid pri prosječnim koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže nije pokazao potencijal za produljenje QTcF-intervala u usporedbi s placebo: najveća prosječna razlika u istoj vremenskoj točki između teriflunomida i placeba bila je 3,45 ms, pri čemu je gornja granica 90%-tnog intervala pouzdanosti bila 6,45 ms.

Učinci na funkciju bubrežnih kanalića

U placebo kontroliranim ispitivanjima u bolesnika liječenih teriflunomidom uočeno je prosječno smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu za 20 - 30 % u usporedbi s onima koji su primali placebo. Prosječno smanjenje razine fosfora u serumu bilo je oko 10 % u skupini koja je primala teriflunomid u usporedbi s placebo. Smatra se da su ti učinci povezani s povećanim izlučivanjem putem bubrežnih kanalića te da nisu povezani s promjenama glomerularne funkcije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

U ispitivanju TEMSO ukupno je 1088 bolesnika s RMS-om randomizirano u skupinu koja je primala 7 mg (n = 366) ili 14 mg (n = 359) teriflunomida ili u skupinu koja je primala placebo (n = 363) tijekom 108 tjedana. Svi bolesnici imali su potvrđenu dijagnozu MS-a (prema McDonaldovim kriterijima iz 2001.), relapsni oblik prema kliničkom tijeku bolesti, s progresijom ili bez nje, te su imali najmanje jedan relaps u godini prije ispitivanja ili najmanje dva relapsa tijekom dvije godine prije ispitivanja. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje na proširenoj ljestvici stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) imali rezultat $\leq 5,5$.

Prosječna dob ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (91,5 %), ali je jedna podskupina bolesnika imala sekundarno progresivnu (4,7 %) ili progresivno relapsnu multiplu sklerozu (3,9 %). Prosječan broj relapsa unutar godinu dana prije uključivanja u ispitivanje bio je 1,4, a 36,2 % bolesnika na početku ispitivanja imalo je lezije koje se imbibiraju gadolinijem. Medijan EDSS rezultata na početku ispitivanja iznosio je 2,50, a 249 bolesnika (22,9 %) na početku ispitivanja imalo je EDSS rezultat $> 3,5$. Prosječno 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 iz dugoročnog nastavka ispitivanja sigurnosti TEMSO (ukupan medijan trajanja liječenja približno 5 godina, maksimalno trajanje liječenja približno 8,5 godina) nisu ukazali na nove ili neočekivane sigurnosne informacije.

U ispitivanju TOWER ukupno je 1169 bolesnika s RMS-om randomizirano u skupinu koja je primala 7 mg (n = 408) ili 14 mg (n = 372) teriflunomida ili u skupinu koja je primala placebo (n = 389) i čije je liječenje bilo različite duljine, a završilo je 48 tjedana nakon randomizacije posljednjeg bolesnika. Svi bolesnici imali su potvrđenu dijagnozu MS-a (prema McDonaldovim kriterijima iz 2005.), relapsni oblik prema kliničkom tijeku bolesti, s progresijom ili bez nje, te su imali najmanje jedan relaps u godini prije ispitivanja ili najmanje dva relapsa tijekom dvije godine prije ispitivanja. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje na proširenoj ljestvici stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) imali rezultat $\leq 5,5$.

Prosječna dob ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (97,5 %), ali je jedna podskupina bolesnika imala sekundarno progresivnu (0,8 %) ili progresivno relapsnu multiplu sklerozu (1,7 %). Prosječan broj relapsa unutar godinu dana prije uključivanja u ispitivanje bio je 1,4. Lezije koje se imbibiraju gadolinijem na početku ispitivanja: nema podataka. Medijan EDSS rezultata na početku ispitivanja iznosio je 2,50, a 298 bolesnika (25,5 %) na početku ispitivanja imalo je EDSS rezultat $> 3,5$. Prosječno 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 14 mg	Placebo	Teriflunomid 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Klinički ishodi				
Godišnja stopa relapsa	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Razlika rizika (CI₉₅ %)</i>	-0,17 (-0,26; -0,08) ****		-0,18 (-0,27; -0,09) ****	
Bez relapsa _{108. tjedan}	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>Omjer hazarda (CI₉₅ %)</i>	0,72 (0,58; 0,89) **		0,63 (0,50; 0,79) ****	
Tromjesečna trajna progresija onesposobljenosti _{108. tjedan}	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
<i>Omjer hazarda (CI₉₅ %)</i>	0,70 (0,51; 0,97) *		0,68 (0,47; 1,00) *	
Šestomjesečna trajna progresija onesposobljenosti _{108. tjedan}	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>Omjer hazarda (CI₉₅ %)</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MRI mjere ishoda			Nije mjereno	
Promjena BOD-a _{108. tjedan} ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Promjena u odnosu na placebo</i>	67 % ***			
Prosječan broj lezija inbibiranih gadolinijem u 108. tjednu	0,38	1,18		
<i>Promjena u odnosu na placebo (CI₉₅ %)</i>	-0,80 (-1,20; -0,39) ****			
Broj jedinstvenih aktivnih lezija po snimanju	0,75	2,46		
<i>Promjena u odnosu na placebo (CI₉₅ %)</i>	69 %, (59 %; 77 %) ****			

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

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

Djelotvornost u bolesnika s bolešću visokog stupnja aktivnosti:

U podskupini bolesnika s bolešću visokog stupnja aktivnosti u ispitivanju TEMSO (n = 127) uočen je dosljedan učinak liječenja na relapse bolesti i vrijeme do tromjesečne trajne progresije onesposobljenosti. Zbog dizajna ispitivanja visoki stupanj aktivnosti bolesti definira se kao 2 ili više relapsa tijekom jedne godine, s jednom ili više lezija imbibiranih gadolinijem na MR snimci. U ispitivanju TOWER nije provedena slična analiza podskupine jer nisu prikupljeni MRI podaci. Nisu dostupni podaci o bolesnicima koji nisu odgovorili na potpun odgovarajući ciklus liječenja beta-interferonom (obično najmanje godinu dana liječenja), a koji su imali najmanje 1 relaps tijekom liječenja u prethodnoj godini te najmanje 9 hiperintenzivnih lezija u T2 na MR snimci kranija ili najmanje 1 leziju imbibiranu gadolinijem, niti o bolesnicima koji su imali nepromijenjenu ili povećanu

stopu relapsa u prethodnoj godini u odnosu na prethodne 2 godine.

Ispitivanje TOPIC bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u kojem su procijenjene doze teriflunomida od 7 mg i 14 mg jednom dnevno tijekom najviše 108 tjedana u bolesnika s prvim kliničkim događajem demijelinizacije (prosječna dob 32,1 godina). Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do druge kliničke epizode (relapsa). Ukupno je 618 bolesnika randomizirano na primanje 7 mg (n = 205) ili 14 mg (n = 216) teriflunomida ili placeba (n = 197). Rizik od druge kliničke epizode unutar 2 godine bio je 35,9 % u skupini na placebo, a 24,0 % u skupini koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg (omjer hazarda: 0,57; 95 %-tni interval pouzdanosti: 0,38 do 0,87, p = 0,0087).

Rezultati iz ispitivanja TOPIC potvrdili su djelotvornost teriflunomida kod relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS) (uključujući ranu RRMS s prvim kliničkim događajem demijelinizacije i lezijama vidljivim na MR snimci diseminiranima u vremenu i prostoru).

Djelotvornost teriflunomida uspoređivala se s djelotvornošću supkutanog interferona beta-1a (u preporučenoj dozi od 44 µg tri puta tjedno) u 324 randomizirana bolesnika u ispitivanju (TENERE) s minimalnim trajanjem liječenja od 48 tjedana (a maksimalnim 114 tjedana). Primarna mjera ishoda bio je rizik od neuspjeha (potvrđen relaps ili trajni prekid liječenja, što god je nastupilo prvo). U skupini od 111 bolesnika liječenih teriflunomidom od 14 mg broj onih koji su trajno prekinuli liječenje bio je 22 (19,8 %), a razlog prekida bile su nuspojave (10,8 %), nedostatak djelotvornosti (3,6 %), drugi razlozi (4,5 %) i gubitak iz praćenja (0,9 %). U skupini od 104 bolesnika liječenih supkutanom interferonom beta-1a broj onih koji su trajno prekinuli liječenje bio je 30 (28,8 %), a razlog prekida bile su nuspojave (21,2 %), nedostatak djelotvornosti (1,9 %), drugi razlozi (4,8 %) i slaba suradljivost s protokolom (1 %). Teriflunomid u dozi od 14 mg na dan prema primarnoj mjeri ishoda nije bio superioran interferonu beta-1a: procijenjeni postotak bolesnika s neuspjehom liječenja u 96. tjednu, određen Kaplan-Meierovom metodom, iznosio je 41,1 % naspram 44,4 % (14 mg teriflunomida naspram interferonu 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 s relapsno-remitirajućim MS-om u dobi od 10 do 17 godina, u kojem su se procjenjivale doze teriflunomida primjenjivane jednom dnevno (prilagođene za postizanje izloženosti ekvivalentne onoj pri primjeni doze od 14 mg u odraslih) tijekom najviše 96 tjedana, nakon čega je slijedio otvoreni nastavak ispitivanja. Svi bolesnici imali su najmanje 1 relaps tijekom 1 godine ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine prije ispitivanja. Neurološke pretrage provedene su pri probiru te zatim svaka

24 tjedna do završetka ispitivanja i kod neplaniranih posjeta radi sumnje na relaps. Bolesnici s kliničkim relapsom ili visokom aktivnošću bolesti prema nalazu MR-a u vidu najmanje 5 novih ili rastućih lezija u T2 na dvije uzastopne snimke prebačeni su na otvoreni nastavak ispitivanja prije isteka 96 tjedana kako bi se osiguralo aktivno liječenje. Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do prvog kliničkog relapsa nakon randomizacije. Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke aktivnosti bolesti prema nalazu MR-a, što je god nastupilo prvo, bilo je unaprijed definirano kao analiza osjetljivosti jer uključuje i kliničke i MR uvjete za prijelaz na otvoreno razdoblje.

Ukupno je 166 bolesnika randomizirano u omjeru 2:1 kako bi primali teriflunomid (n=109) ili placebo (n=57). Bolesnici su pri ulasku, na početku ispitivanja, imali EDSS rezultat ≤ 5,5; prosječna dob bila je 14,6 godina; prosječna tjelesna težina 58,1 kg; prosječno trajanje bolesti od postavljanja dijagnoze 1,4 godine; a prosječan broj lezija imbibiranih gadolinijem u T1 po MR snimci 3,9. Svi bolesnici imali su relapsno-remitirajući MS 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 s dvostruko slijepog ispitivanja u otvoreno ispitivanje liječenja zbog visoke aktivnosti bolesti prema MR-u, bio je češći nego što se očekivalo, a češći i raniji u skupini na placebo (26 %) nego u skupini na teriflunomidu (13 %).

Teriflunomid je smanjio rizik od kliničkog relapsa za 34 % u odnosu na placebo, bez postizanja 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

aktivnosti bolesti prema MR-u za 43 % u odnosu na placebo ($p = 0,04$) (Tablica 2).

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

Tablica 2 - Klinički i MR rezultati ispitivanja EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 ITT populacija	Teriflunomid (N = 109)	Placebo (N = 57)
Kliničke mjere ishoda		
Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa		
Vjerojatnost potvrđenog relapsa u 96. tjednu (95 % CI)	0,39 (0,29; 0,48)	0,53 (0,36; 0,68)
Vjerojatnost potvrđenog relapsa u 48. tjednu (95 % CI)	0,30 (0,21; 0,39)	0,39 (0,30; 0,52)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,66 (0,39; 1,11)^	
Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke aktivnosti prema MR-u		
Vjerojatnost potvrđenog relapsa ili visoke aktivnosti prema MR-u u 96. tjednu (95 % CI)	0,51 (0,41; 0,60)	0,72 (0,58; 0,82)
Vjerojatnost potvrđenog relapsa ili visoke aktivnosti prema MR-u u 48. tjednu (95 % CI)	0,38 (0,29; 0,47)	0,56 (0,42; 0,68)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Ključne MR mjere ishoda		
Prilagođen broj novih ili rastućih lezija u T2		
Procjena (95 % CI)	4,74 (2,12; 10,57)	10,52 (4,71; 23,50)
Procjena (95 % CI), post-hoc analiza prilagođena početnom broju lezija u T2	3,57 (1,97; 6,46)	5,37 (2,84; 10,16)
Relativni rizik (95 % CI)	0,45 (0,29; 0,71)**	
Relativni rizik (95 % CI), post-hoc analiza prilagođena početnom broju lezija u T2	0,67 (0,45; 0,99)*	
Prilagođen broj gadolinijem imbibiranih lezija u T1		
Procjena (95 % CI)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Relativni rizik (95 % CI)	0,25 (0,13; 0,51)***	
^ p ≥ 0,05 u usporedbi s placebo; * p < 0,05; ** p < 0,001; *** p < 0,0001		
Vjerojatnost se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni, a završetak ispitivanog liječenja bio je u 96. tjednu.		

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 za liječenje multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi iznosi između 1 i 4 sata nakon primjene doze i ponavljane peroralne primjene teriflunomida uz visoku bioraspodjivost (približno 100 %).

Hrana nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku teriflunomida.

Iz predviđenih prosječnih farmakokinetičkih parametara izračunatih na temelju analize populacijske farmakokinetike iz podataka prikupljenih od zdravih dobrovoljaca i oboljelih od MS-a, uočeno je polagano postizanje koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (tj. potrebno je približno 100 dana (3,5 mjeseci) za postizanje 95 %-tne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže), a procijenjen AUC omjer nakupljanja je približno 34 puta veći.

Distribucija

Teriflunomid se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (> 99 %), najvjerojatnije albumin, te se uglavnom raspodjeljuje u plazmi. Volumen distribucije nakon jednokratne intravenske (i.v.) primjene iznosi 11 l. Međutim, ta je vrijednost vjerojatno podcijenjena jer je u štakora uočena opsežna raspodjela u organe.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Teriflunomid se u probavni sustav izlučuje uglavnom kroz žuč u nepromijenjenom aktivnom obliku, i to najvjerojatnije izravnom sekrecijom. Teriflunomid je supstrat efluksnog prijenosnika BCRP, koji bi mogao biti uključen u izravnu sekreciju. Tijekom 21 dana, 60,1 % primijenjene doze izluči se putem fecesa (37,5 %) i mokraće (22,6 %). Nakon postupka ubrzane eliminacije uz kolestiramin prikupljeno je još 23,1 % (uglavnom u fecesu). Na temelju previđanja pojedinačnih farmakokinetičkih parametara dobivenih modelom analize populacijske farmakokinetike primjene teriflunomida u zdravih dobrovoljaca i oboljelih od MS-a, medijan $t_{1/2}$ iznosio je približno 19 dana nakon ponavljanih doza od 14 mg. Nakon jednokratne intravenske primjene ukupan tjelesni klirens teriflunomida iznosio je 30,5 ml/h.

Postupak ubrzane eliminacije: kolestiramin i aktivni ugljen

Eliminacija teriflunomida iz cirkulacije može se ubrzati primjenom kolestiramina ili aktivnog ugljena koji najvjerojatnije prekidaju proces reapsorpcije u crijevima.

Koncentracije teriflunomida mjerene tijekom 11-dnevnog postupka ubrzane eliminacije teriflunomida primjenom 8 g kolestiramina triput dnevno, 4 g kolestiramina triput dnevno ili 50 g aktivnog ugljena dvaput dnevno nakon prekida liječenja teriflunomidom pokazale su da ti režimi djelotvorno ubrzavaju eliminaciju teriflunomida te dovode do smanjenja 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 dnevno, koncentracija teriflunomida u plazmi smanjuje se 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 između ta tri postupka eliminacije ovisi o podnošljivosti od strane bolesnika. Ako se kolestiramin u dozi od 8 g triput dnevno ne podnosi dobro, može se primijeniti kolestiramin u dozi od 4 g triput dnevno. Alternativno se može primijeniti i aktivni ugljen (ne mora se primjenjivati 11 dana uzastopno, osim ako je potrebno brzo smanjenje koncentracije teriflunomida u plazmi).

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 analize populacijske farmakokinetike utvrđeno je nekoliko izvora intrinzične varijabilnosti u zdravih ispitanika i u oboljelih od MS-a: dob, tjelesna težina, spol, rasa te razine albumina i

bilirubina. Međutim, njihov je utjecaj ograničen ($\leq 31\%$).

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine > 40 kg liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg jednom dnevno, izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je u istom rasponu kao i u odraslih bolesnika liječenih istim režimom doziranja.

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

Najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bile su vrlo različite među pojedincima, što je primijećeno i u odraslih bolesnika s MS-om.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

Ponovljena peroralna primjena teriflunomida u miševa, štakora i pasa tijekom najviše 3, 6 odnosno 12 mjeseci pokazala je da su glavni organi na kojima se očituje toksičnost koštana srž, limfni organi, usna šupljina / probavni sustav, reproduktivni organi i gušterača. Uočeni su i dokazi oksidacijskog učinka na eritrocite. Anemija, smanjen broj trombocita i učinci na imunosni sustav, uključujući leukopeniju, limfopeniju i sekundarne infekcije bile su povezane s učincima na koštanu srž i/ili limfne organe. Većina učinaka posljedica je osnovnog načina djelovanja spoja (inhibicija diobe stanica). Životinje su osjetljivije na farmakološke učinke, a time i na toksičnost teriflunomida nego ljudi. Zato je u životinja toksičnost utvrđena pri izloženosti jednakoj ili manjoj od izloženosti u ljudi pri terapijskoj razini.

Genotoksični i kancerogeni potencijal

Teriflunomid nije bio mutagen *in vitro* ni klastogen *in vivo*. Klastogenost uočena *in vitro* smatra se neizravnim učinkom povezanim s neravnomjernom dostupnošću nukleotida do koje dolazi radi farmakološke inhibicije DHO-DH. Sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je mutagenost i klastogenost *in vitro*, ali ne i *in vivo*.

U štakora i miševa nisu uočeni dokazi kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

Unatoč štetnim učincima teriflunomida na reproduktivne organe mužjaka, uključujući smanjen broj spermija, teriflunomid nije utjecao na plodnost u štakora. U potomaka mužjaka štakora koji su prije parenja s neliječenim ženama primali teriflunomid nije bilo vanjskih malformacija. Teriflunomid je pri dozama koje su bile unutar raspona terapijskih doza u ljudi bio embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića. Štetni učinci na potomstvo uočeni su i kada se teriflunomid primjenjivao u skotnih ženki štakora tijekom gestacije i laktacije. Smatra se da je rizik od embriofetalne toksičnosti zbog liječenja muškaraca teriflunomidom nizak. Očekivana procijenjena izloženost u plazmi žene putem sjemena liječenog bolesnika je 100 puta manja od izloženosti u plazmi nakon peroralne primjene 14 mg teriflunomida.

Toksičnost u mladunčadi

U mladunčadi štakora koja je primala teriflunomid peroralno tijekom 7 tjedana od odbića do spolne zrelosti nije bilo nikakvih štetnih učinaka na rast, tjelesni ili neurološki razvoj, učenje i pamćenje, lokomotornu aktivnost, spolni razvoj ni plodnost. Štetni učinci obuhvaćali su anemiju, slabljenje odgovora imunosnog sustava, ublažavanje odgovora protutijela ovisnih o T-stanicama koje je ovisilo o dozi i jako smanjenje koncentracije IgM i IgG protutijela, što se uglavnom podudaralo s opažanjima u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u odraslih štakora.

Međutim, porast razine B-stanica koji je uočen u mladunčadi štakora nije uočen u odraslih štakora. Značaj ove razlike nije poznat, ali je dokazana potpuna reverzibilnost, kao i za većinu drugih nalaza. Mladunčad štakora bila je izložena nižim razinama od onih u djece i adolescenata pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) zbog visoke osjetljivosti životinja na teriflunomid.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

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

Ovojnica tablete

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin
boja *indigo carmine aluminum 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

Al//OPA/Al/PVC blisteri pakirani u kutije koje sadrže 14, 28, 84 i 98 filmom obloženih tableta.

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

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim, Njemačka

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

HR-H-646898499

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. kolovoza 2023.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26.06.2025.