

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Aregalu 14 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 72,2 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Modre, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z oznako 14 na eni strani. Premer tablete: približno 7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aregalu je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 10 let ali več, z recidivno remitentno multiplo sklerozo (MS) (za pomembne informacije o populaciji, za katero je bila dokazana učinkovitost, glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri obravnavi multiple skleroze.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek teriflunomida pri odraslih je 14 mg enkrat na dan.

Pediatrična populacija (10 let in več)

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike (stare 10 let ali več) je odvisen od telesne mase:

- Pediatrični bolniki s telesno maso > 40 kg: 14 mg enkrat na dan.
- Pediatrični bolniki s telesno maso ≤ 40 kg: 7 mg enkrat na dan.

Pediatrični bolniki, ki dosežejo stabilno telesno maso nad 40 kg, morajo preiti na 14 mg enkrat na dan.

Zdravilo Aregalu ni na voljo v jakosti 7 mg. Za ta odmerek je treba uporabiti druga zdravila, ki vsebujejo teriflunomid in so na voljo na trgu.

Filmsko obložene tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Posebne populacije

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starejši

Teriflunomid se mora uporabljati previdno pri bolnikih, starih 65 let in več, zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic, ki se ne zdravijo z dializo, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic, ki se zdravijo z dializo, ni bila preučena. Teriflunomid je v tej populaciji kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna.

Teriflunomid je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija (starost manj kot 10 let)

Varnost in učinkovitost teriflunomida pri otrocih, starih manj kot 10 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete so za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C lestvice po Child-Pugh-u).

Nosečnice ali ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem s teriflunomidom in po njem, dokler so ravni zdravila v plazmi nad 0,02 mg/l (glejte poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti nosečnost (glejte poglavje 4.6).

Doječe matere (glejte poglavje 4.6).

Bolniki s stanji hude imunske pomanjkljivosti, npr. sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS – *acquired immunodeficiency syndrome*).

Bolniki s pomembno okvaro funkcije kostnega mozga ali pomembno anemijo, levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo.

Bolniki s hudo aktivno okužbo do resolucije (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s hudo ledvično okvaro, ki se zdravijo z dializo, ker je premalo kliničnih izkušenj v tej skupini bolnikov.

Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. nefrotskim sindromom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje

Pred zdravljenjem

Pred zdravljenjem s teriflunomidom je treba oceniti naslednje:

- krvni tlak,
- raven alanin-aminotransferaze/serumske glutamat piruvat transaminaze (ALT/SGPT),

PI Text102370_1	- Updated:	Page 3 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- celotno krvno sliko z diferencialno sliko levkocitov in številom trombocitov.

Med zdravljenjem

Med zdravljenjem s teriflunomidom je treba spremljati naslednje:

- krvni tlak
 - redno preverjanje
- raven alanin-aminotransferaze/serumske glutamat piruvat transaminaze (ALT/SGPT)
 - Jetrne encime je treba določiti najmanj vsake štiri tedne v prvih 6 mesecih zdravljenja in redno potem.
 - Razmislite o dodatnem spremljanju, če se teriflunomid daje bolnikom z že obstoječimi jetrnimi boleznimi ali z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili ali ob pojavu kliničnih znakov in simptomov, kot so nepojasnjena navzea, bruhanje, trebušne bolečine, utrujenost, anoreksija ali zlatenica in/ali temno obarvan urin. Jetrne encime je treba oceniti vsaka dva tedna v prvih 6 mesecih zdravljenja, nato pa najmanj vsakih 8 tednov še najmanj 2 leti po začetku zdravljenja.
 - V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2- in 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti je treba spremljanje izvajati vsak teden.
- celotno krvno sliko, ki se izvaja glede na klinične znake in simptome (npr. okužbe) med zdravljenjem.

Postopek pospešenega izločanja

Teriflunomid se iz plazme izloča počasi. Brez postopka pospešenega izločanja traja v povprečju 8 mesecev, da koncentracije v plazmi padejo pod 0,02 mg/l, čeprav lahko to zaradi individualnih razlik v očistku učinkovine traja do 2 let. Postopek pospešenega izločanja se lahko izvede kadar koli po prekinitvi jemanja teriflunomida (za podrobnosti postopka glejte poglavji 4.6 in 5.2).

Učinki na jetra

Pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, so ugotovili zvišanje ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8.). Do teh zvišanj je večinoma prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Med zdravljenjem s teriflunomidom so opažali primere z zdravilom povzročene poškodbe jeter (DILI – *drug induced liver injury*), ki je bila včasih življenjsko nevarna. Večina primerov DILI se je pojavila v nekaj tednih ali nekaj mesecih po začetku zdravljenja s teriflunomidom, vendar se DILI lahko pojavi tudi med dolgotrajno uporabo.

Tveganje za zvišanje jetrnih encimov in za DILI s teriflunomidom je lahko večje pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter, ob sočasni uporabi drugih hepatotoksičnih zdravil in/ali pitju znatnih količin alkohola. Bolnike je treba zato natančno spremljati glede znakov in simptomov poškodbe jeter.

V primeru suma na poškodbo jeter je treba z zdravljenjem s teriflunomidom prenehati in razmisliti o uporabi postopka za pospešeno izločanje. V primeru potrjenega zvišanja jetrnih encimov (več kot 3-kratna ULN) je zdravljenje s teriflunomidom treba prekiniti.

V primeru prenehanja zdravljenja je treba jetrne teste izvajati, dokler se vrednosti transaminaz ne normalizirajo.

Hipoproteinemija

Ker je teriflunomid izrazito vezan na beljakovine in ker je vezava odvisna od koncentracije albumina, se pričakuje, da se plazemske koncentracije nevezanega teriflunomida zvišajo pri bolnikih s hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu. Teriflunomid se ne sme uporabljati pri bolnikih s stanji hude hipoproteinemije.

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Krvni tlak

Med zdravljenjem s teriflunomidom se lahko pojavi zvišan krvni tlak (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak morate preveriti pred začetkom zdravljenja s teriflunomidom in redno med zdravljenjem. Zvišanje krvnega tlaka je treba ustrezno obvladati pred in med zdravljenjem s teriflunomidom.

Okužbe

Pri bolnikih s hudo aktivno okužbo je treba zdravljenje s teriflunomidom odložiti do resolucije.

V s placebom kontroliranih študijah pri teriflunomidu niso ugotovili povečanja resnih okužb (glejte poglavje 4.8).

Pri uporabi teriflunomida so poročali o primerih okužb s herpesvirusom, vključno z oralnim herpesom in herpesom zoster (glejte poglavje 4.8). Nekatere od teh okužb so bile resne, vključno s herpetičnim meningoencefalitisom in diseminacijo herpesa. Pojavijo se lahko kadar koli med zdravljenjem.

V primeru pojava kakršne koli resne okužbe je treba zaradi imunomodulatornega učinka teriflunomida razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom ter pred ponovno uvedbo zdravljenja pretehtati koristi in tveganja. Zaradi podaljšane razpolovne dobe je treba razmisliti o pospešitvi izločanja s holestiraminom ali ogljem.

Bolnike, ki prejema teriflunomid, je treba poučiti, da zdravniku sporočajo simptome okužbe. Pri bolnikih z aktivno ali kronično okužbo je treba zdravljenje s teriflunomidom odložiti do resolucije okužbe.

Varnost teriflunomida pri osebah z latentno tuberkulozo ni znana, saj presejalni test za tuberkulozo ni bil sistematično opravljen v kliničnih študijah. Bolnike s pozitivnim presejalnim testom za tuberkulozo je treba pred zdravljenjem zdraviti po standardni medicinski praksi.

Respiratorne reakcije

V obdobju po začetku trženja teriflunomida so poročali o intersticijski pljučni bolezni (ILD – *interstitial lung disease*), pa tudi o primerih pljučne hipertenzije.

Tveganje je lahko povečano pri bolnikih z ILD v anamnezi.

ILD se lahko pojavi akutno, kadar koli med zdravljenjem in z raznoliko klinično sliko.

ILD je lahko smrtna. Novo nastali pljučni simptomi, kot je dalj časa trajajoče kašljanje in dispneja, ali poslabšanje pljučnih simptomov so lahko razlog za prekinitev zdravljenja in nadaljnje preiskave, če je primerno. Če je treba uporabo zdravila prekiniti, pride v poštev uvedba postopka za pospešeno eliminacijo.

Hematološki učinki

Opazili so povprečno zmanjšanje števila levkocitov < 15 % od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.8). Kot previdnostni ukrep mora biti pred uvedbo zdravljenja na voljo nedavna celotna krvna slika, vključno z diferencialno krvno sliko levkocitov in trombocitov, nato pa se celotna krvna slika določa med zdravljenjem glede na znake in simptome (npr. okužbe).

Tveganje za hematološke bolezni je povečano pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo ter pri bolnikih z okvarjeno funkcijo kostnega mozga in bolnikih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se ti učinki pojavijo, je treba razmisliti o uporabi postopka pospešenega izločanja (glejte predhodno besedilo), da se znižajo plazemske ravni teriflunomida.

V primerih hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti zdravljenje s teriflunomidom in vsa sočasna mielosupresivna zdravljenja. Treba je razmisliti o uporabi postopka pospešenega izločanja teriflunomida.

Kožne reakcije

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri uporabi teriflunomida so poročali o resnih kožnih reakcijah, včasih s smrtnim izidom, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN – *toxic epidermal necrolysis*) ter neželeno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

Če ugotovite kožne in/ali sluznične reakcije (ulcerativni stomatitis), ki vzbudijo sum hudih generaliziranih poglavitnih kožnih reakcij (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza – Lyellov sindrom ali neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi), je treba prekiniti zdravljenje s teriflunomidom in drugimi možno povezanimi zdravljenji. Nemudoma je treba začeti postopek pospešenega izločanja. V teh primerih se bolnikov ne sme več izpostaviti teriflunomidu (glejte poglavje 4.3).

Ob uporabi teriflunomida so poročali o novem pojavu psoriaze (vključno s pustulozno psoriazom) in poslabšanju že obstoječe psoriaze. Ob upoštevanju bolnikove bolezni in anamneze je smiselno razmisliti o ukinitvi zdravljenja in začetku postopka pospešenega izločanja.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, so ugotovili primere periferne nevropatije (glejte poglavje 4.8). Stanje večine bolnikov se je izboljšalo po prekinitvi jemanja teriflunomida. Vendar pa obstaja velika variabilnost v končnem izidu, tj. pri nekaterih bolnikih nevropatija izzveni, nekateri bolniki pa imajo stalne simptome. Če se pri bolniku, ki jemlje teriflunomid, pojavi potrjen primer periferne nevropatije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom in izvedbi postopka pospešenega izločanja.

Cepljenje

Dve klinični študiji sta pokazali, da sta bili cepljenji z inaktiviranim neoantigenom (prvo cepljenje) in priklicem antigena (ponovna izpostavljenost) med zdravljenjem s teriflunomidom varni in učinkoviti. Uporaba živih oslavljenih cepiv je lahko povezana s tveganjem za okužbe in se ji je treba izogniti.

Imunosupresivno ali imunomodulirajoče zdravljenje

Ker je leflunomid starševska spojina teriflunomida, sočasna uporaba teriflunomida in leflunomida ni priporočljiva.

Sočasna uporaba z antineoplastičnimi ali imunosupresivnimi zdravljenji, ki se uporabljajo za zdravljenje MS, ni bila ocenjena. Varnostne študije, v katerih je bil teriflunomid sočasno uporabljen z interferonom beta ali glatiramerijevim acetatom do enega leta, niso pokazale posebnih varnostnih zadržkov, vendar se je pokazala višja stopnja neželenih učinkov v primerjavi z monoterapijo s teriflunomidom. Dolgoročna varnost teh kombinacij pri zdravljenju multiple skleroze ni bila raziskana.

Prehod na teriflunomid ali prehod s teriflunomida na drugo zdravilo

Na osnovi kliničnih podatkov v zvezi s sočasno uporabo teriflunomida in interferona beta ali glatiramerijevega acetata ni treba čakati, če želite uvesti teriflunomid po zdravljenju z interferonom beta ali glatiramerijevim acetatom ali če želite uvesti interferon beta ali glatiramerijev acetat po zdravljenju s teriflunomidom.

Če po prekinitvi zdravljenja z natalizumabom nemudoma začnete z dajanjem teriflunomida, lahko zaradi dolgega razpolovnega časa natalizumaba do sočasne izpostavljenosti in s tem sočasnih imunskih učinkov prihaja do 2–3 mesece po prekinitvi zdravljenja z natalizumabom. Zato je potrebna previdnost pri prehajanju bolnikov z natalizumaba na teriflunomid.

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Na osnovi razpolovnega časa fingolimoda je po prekinitvi zdravljenja s fingolimodom potreben 6-tedenski presledek brez zdravljenja za očistek iz krvnega obtoka in 1- do 2-mesečno obdobje, da se število limfocitov vrne v normalno območje. Če se zdravljenje s teriflunomidom začne v tem obdobju, bo bolnik sočasno izpostavljen fingolimodu. To lahko privede do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z MS je povprečna vrednost $t_{1/2\alpha}$ približno 19 dni po ponavljajočih se odmerkih 14 mg. V primeru odločitve za prekinitve zdravljenja s teriflunomidom bo sočasna izpostavljenost zdravilu možna, če se drugo zdravljenje začne v obdobju 5 razpolovnih dob (približno 3,5 mesecev, vendar je lahko pri določenih bolnikih to obdobje daljše). To lahko privede do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je potrebna previdnost.

Moteno določanje koncentracije ioniziranega kalcija

Med zdravljenjem z leflunomidom in/ali teriflunomidom (aktivnim presnovkom leflunomida) se lahko pojavijo lažno nizke vrednosti meritev koncentracije ioniziranega kalcija, odvisno od vrste analizatorja, uporabljenega za določanje ioniziranega kalcija (npr. analizator krvnih plinov). Zato se je treba pri bolnikih, ki prejemajo leflunomid ali teriflunomid, v primeru izmerjene znižane koncentracije ioniziranega kalcija vprašati o verodostojnosti dobljenega izvida. V primeru negotovih meritev je priporočljivo določiti koncentracijo kalcija v serumu, prilagojeno na celokupni albumin.

Pediatrska populacija

Pankreatitis

V pediatrskem kliničnem preskušanju so pri bolnikih, ki so prejemali teriflunomid, opazili primere pankreatitisa, v nekaterih primerih akutnega (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi simptomi so bili bolečine v trebuhu, navzea in/ali bruhanje. Serumska amilaza in lipaza sta bili pri teh bolnikih zvišani. Čas do začetka je segal od nekaj mesecev do treh let. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi pankreatitisa. V primeru suma na pankreatitis je treba opraviti meritve pankreatičnih encimov in povezanih laboratorijskih vrednosti. V primeru potrjenega pankreatitisa je treba zdravljenje s teriflunomidom prenehati in uvesti postopek pospešenega izločanja (glejte poglavje 5.2).

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije drugih snovi na teriflunomid

Primarna pot biotransformacije teriflunomida je hidroliza, manj pomembna presnovna pot je oksidacija.

Močni induktorji citokroma P450 (CYP) in transporterjev

Sočasno dajanje ponavljajočih se odmerkov (600 mg enkrat dnevno 22 dni) rifampicina (induktorja CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) in induktorja iztočnih transporterjev glikoproteina P [P-gp] in beljakovine, odporne za raka dojke [BCRP], skupaj s teriflunomidom (70 mg enkratni odmerek) je privedlo do približno 40 % nižje izpostavljenosti teriflunomidu. Rifampicin in druge znane močne induktorje CYP in transporterjev, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in šentjanževka, je treba med zdravljenjem s teriflunomidom uporabljati previdno.

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Holestiramin ali aktivirano oglje

Priporočljivo je, da se bolniki, ki prejemajo teriflunomid, ne zdravijo s holestiraminom ali aktiviranim ogljem, ker to povzroči hiter in pomemben upad plazemske koncentracije, razen če je pospešeno izločanje zaželeno. Mehanizem naj bi bil prekinitve enterohepatične cirkulacije in/ali gastrointestinalne dialize teriflunomida.

Farmakokinetične interakcije teriflunomida na druge snovi

Učinek teriflunomida na substrat CYP2C8: repaglinid

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (1,7-krat) in AUC (2,4-krat) repaglinida, kar nakazuje, da je teriflunomid zaviralec CYP2C8 *in vivo*. Zato je treba zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C8, kot so repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ali rosiglitazon, med zdravljenjem s teriflunomidom uporabljati previdno.

Učinek teriflunomida na peroralna kontracepcijska sredstva: 0,03 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (1,58-krat) in AUC₀₋₂₄ (1,54-krat) za etinilestradiol ter $C_{\max}$ (1,33-krat) in AUC₀₋₂₄ (1,41-krat) za levonorgestrel. Čeprav se ne pričakuje negativnega vpliva te interakcije s teriflunomidom na učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev, je to treba upoštevati ob izbiri ali prilagajanju zdravljenja s peroralnim kontraceptivom, uporabljenim v kombinaciji s teriflunomidom.

Učinek teriflunomida na substrat CYP1A2: kofein

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili znižanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (za 18 %) in AUC (za 55 %) za kofein (substrat CYP1A2), kar nakazuje, da je teriflunomid šibek induktor CYP1A2 *in vivo*. Zato je treba zdravila, ki se presnavljajo s CYP1A2 (kot so duloksetin, alosetron, teofilin in tizanidin), med zdravljenjem s teriflunomidom uporabljati previdno, saj lahko sočasna uporaba privede do zmanjšanja učinkovitosti navedenih zdravil.

Učinek teriflunomida na varfarin

Ponavljajoči se odmerki teriflunomida niso imeli učinka na farmakokinetiko S-varfarina, kar kaže, da teriflunomid ni zaviralec ali induktor CYP2C9. Vendar so pri sočasnem jemanju teriflunomida in varfarina ugotovili 25-odstotno znižanje vrha internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) v primerjavi z jemanjem varfarina samega. Zato je priporočljivo natančno spremljanje vrednosti INR, če se sočasno uporabljata varfarin in teriflunomid.

Učinek teriflunomida na substrate transporterja organskih anionov 3 (OAT3)

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (1,43-krat) in AUC (1,54-krat) cefaklora, kar nakazuje, da je teriflunomid zaviralec OAT3 *in vivo*. Zato je pri jemanju teriflunomida sočasno s substrati OAT3, kot so cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat in zidovudin, priporočljiva previdnost.

Učinek teriflunomida na BCRP in/ali substrate transportnega polipeptida B1 in B3 za organske anione (OATP1B1/B3)

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti $C_{\max}$ (2,65-krat) in AUC (2,51-krat) rosuvastatina. Vendar ni bilo opaziti učinka tega povečanja plazemske izpostavitve rosuvastatinu na aktivnost HMG-CoA-reduktaze. Pri sočasnem jemanju teriflunomida in rosuvastatina je priporočljivo zmanjšanje odmerka rosuvastatina za 50 %. Pri drugih substratih BCRP (npr. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu, doksorubicinu) in družini OATP, zlasti zaviralci HMG-CoA-reduktaze (npr. simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, rifampicinu), je potrebna previdnost pri sočasni uporabi s teriflunomidom. Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov in simptomov čezmerne izpostavljenosti zdravilom in razmisliti o zmanjšanju odmerka teh zdravil.

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba pri moških

Tveganje za zarodek-plod, ki ga posreduje moški, ki se zdravi s teriflunomidom, se šteje za nizko (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatki o uporabi teriflunomida pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Teriflunomid lahko povzroči resne prirojene okvare, če se jemlje med nosečnostjo. Teriflunomid je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in po njem, dokler so plazemske ravni teriflunomida nad 0,02 mg/l. V tem obdobju se morajo ženske o vseh načrtih za prekinitev ali spremembo kontracepcije posvetovati z lečečim zdravnikom. Deklicam in/ali staršem/skrbnikom deklic je treba naročiti, da se morajo z lečečim zdravnikom posvetovati o kontracepciji, ko se pri deklici, zdravljeni s teriflunomidom, pojavi prva menstruacija. Novim bolnicam v rodni dobi je treba zagotoviti nasvete o kontracepciji in možnih tveganjih za plod. Treba je razmisliti o napotitvi h ginekologu.

Bolnico je treba poučiti, da v primeru zakasnitve pri pojavu menstruacije ali drugega razloga, ob katerem posumi na nosečnost, nemudoma preneha jemati teriflunomid in obvesti zdravnika zaradi preiskave za nosečnost. V primeru potrjene nosečnosti se morata zdravnik in bolnica posvetovati o tveganju za nosečnost. Možno je, da lahko hiter upad ravni teriflunomida v krvi po uvedbi postopka pospešenega izločanja, ki je opisan v nadaljevanju, ob prvi zakasneni menstruaciji zniža tveganje za plod.

Če ženska, ki jemlje teriflunomid, želi zanositi, je priporočljiva prekinitev zdravljenja in uvedba postopka pospešenega izločanja, da se hitreje doseže upad koncentracije pod 0,02 mg/l (glejte nadaljevanje).

Brez postopka pospešenega izločanja se lahko pričakuje, da bodo koncentracije teriflunomida v plazmi v povprečju 8 mesecev nad 0,02 mg/l, čeprav lahko pri določenih bolnikih koncentracije v plazmi upadejo pod 0,02 mg/l šele po 2 letih. Zato je treba pri ženski, preden poskusi zanositi, določiti plazemske koncentracije teriflunomida. Ko se ugotovi, da je plazemska koncentracija teriflunomida pod 0,02 mg/l, je treba plazemsko koncentracijo še enkrat določiti po presledku vsaj 14 dni. Če sta obe določitvi plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l, tveganja za plod ni pričakovati.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o preskušanju vzorcev se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovo lokalno predstavništvo (glejte poglavje 7).

Postopek pospešenega izločanja

Po prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom:

- se daje holestiramin 8 g trikrat dnevno 11 dni oz. 4 g trikrat dnevno, če odmerjanja 8 g trikrat dnevno bolnik ne prenaša dobro,
- druga možnost je dajanje 50 g aktiviranega oglja v prahu vsakih 12 ur za obdobje 11 dni.

Vendar je tudi po opravljenem katerem koli postopku pospešenega izločanja potrebno preverjanje z dvema ločenima preiskavama, med katerima mora miniti vsaj 14 dni. Obvezna čakalna doba od prve določitve plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l do oploditve pa je en mesec in pol.

Holestiramin in aktivirano oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progesteronov tako, da zanesljiva kontracepcija s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi med postopkom

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pospešenega izločanja s holestiraminom ali aktiviranim ogljem v prahu ni zajamčena. Priporočljiva je uporaba drugih metod kontracepcije.

Dojenje

V študijah na živalih so dokazali izločanje teriflunomida v materino mleko. Jemanje teriflunomida med dojenjem je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Rezultati študij na živalih niso pokazali učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3). Čeprav podatkov pri ljudeh ni, se učinki na plodnost pri moških in ženskah ne pričakujejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Teriflunomid nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V primeru neželenih učinkov, kot je omotica, o kateri so poročali pri uporabi leflunomida, starševske spojine, je lahko bolnikova sposobnost koncentracije in ustrezne reakcije zmanjšana. V takšnih primerih bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s teriflunomidom (7 mg ali 14 mg), so bili: glavobol (17,8 %, 15,7 %), driska (13,1 %, 13,6 %), zvišana raven ALT (13 %, 15 %), navzea (8 %, 10,7 %) in alopecija (9,8 %, 13,5 %). Na splošno so bili glavobol, driska, navzea in alopecija blagi do zmerni, prehodni in so občasno privedli do prekinitve zdravljenja.

Teriflunomid je glavni presnovek leflunomida. Varnostni profil leflunomida pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ali psoriatičnim artritisom je lahko pomemben pri predpisovanju teriflunomida bolnikom z MS.

Preglednica neželenih učinkov

Teriflunomid je bil preučevan pri skupno 2267 bolnikih, izpostavljenih teriflunomidu (1155 bolnikov odmerku 7 mg teriflunomida in 1112 bolnikov odmerku 14 mg teriflunomida) enkrat dnevno v obdobju z mediano trajanja približno 672 dni v štirih s placebom kontroliranih študijah (1045 bolnikov z odmerkom 7 mg teriflunomida in 1002 bolnika z odmerkom 14 mg teriflunomida) in eni študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom (110 bolnikov v vsaki skupini, ki je prejela teriflunomid) pri odraslih bolnikih z recidivnimi oblikami MS (recidivna multipla skleroza, RMS – *relapsing multiple sclerosis*).

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali po uporabi teriflunomida pri odraslih bolnikih, v s placebom kontroliranih študijah, ki so bile poročane za teriflunomid 7 mg ali 14 mg pri kliničnih študijah pri odraslih bolnikih. Pogostnosti so določene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni s padajočo resnostjo.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		gripa, okužba zgornjih dihal,	hude okužbe, vključno s sepso ^a			

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		okužba sečil, bronhitis, sinusitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis, okužbe s herpesvirusom ^b , zobna okužba, laringitis, tinea pedis				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija ^b , anemija	blaga trombocitopenija (trombociti < 100 g/l)			
Bolezni imunskega sistema		blage alergijske reakcije	preobčutljivostne reakcije (takošnje ali z zakasnitvijo), vključno z anafilaksijo in angioedemom			
Psihiatrične motnje		tesnoba				
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija, išias, sindrom karpalnega kanala	hiperestezija, nevralgija, periferna nevropatija			
Srčne bolezni		palpitacije				
Žilne bolezni		hipertenzija ^b				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			intersticijska pljučna bolezen			pljučna hipertenzija
Bolezni prebavil	driska, navzea	pankreatitis ^{b,c} , bolečina v zgornjem delu trebuha, bruhanje, zobobol	stomatitis, kolitis			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven alanin- aminotransferaze (ALT) ^b	zvišana raven gama- glutamiltansferaze (GGT) ^b , zvišana raven aspartat- aminotransferaze ^b		akutni hepatitis		z zdravilom povzročene poškodbe jeter (DILI)
Presnovne in prehranske motnje			dislipidemija			
Bolezni kože in podkožja	alopecija	izpuščaj, akne	bolezni nohtov, psoriza			

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			(vključno s pustulozno psoriazom) ^{a,b} , hude kožne reakcije ^a			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično-skeletne bolečine, mialgija, artralgija				
Bolezni sečil		polakisurija				
Motnje reprodukcije in dojk		menoragija				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečine, astenija ^a				
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zmanjšanje števila nevtrofilcev ^b , zmanjšanje števila levkocitov ^b , zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			posttravmatska bolečina			

a: prosimo glejte poglavje s podrobnim opisom

b: glejte poglavje 4.4

c: pogostnost je pri otrocih "pogosti" na podlagi kontrolirane klinične študije pri pediatričnih bolnikih; pri odraslih je pogostnost "občasni".

Opis izbranih neželenih učinkov

Alopecija

Alopecijo so navedli kot tanjšanje las, redčenje gostote las, izpadanje las, ki so bili povezani s spremembo teksture las ali ne, pri 13,9 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 14 mg teriflunomida, ter pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V večini primerov so bili ti učinki opisani kot difuzni ali generalizirani po lasišču (poročil o popolni izgubi las ni bilo). Do teh učinkov je večinoma prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja, pri 121 od 139 bolnikov (87,1 %), zdravljenih z odmerkom 14 mg teriflunomida, pa je prišlo do resolucije. Alopecija je privedla do prekinitve pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida, v primerjavi z 0,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Učinki na jetra

V s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih so ugotovili naslednje:

Zvišanje ravni ALT (na osnovi laboratorijskih podatkov) glede na izhodiščno raven – populacija za oceno varnosti v s placebom kontroliranih študijah

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	placebo (N = 997)	teriflunomid 14 mg (N = 1002)
> 3 ULN	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
> 5 ULN	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
> 10 ULN	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
> 20 ULN	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALT > 3 ULN in TBILI > 2 ULN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

Blago zvišanje ravni transaminaz, raven ALT nižja ali enaka 3-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti (ULN – *upper limit of normal*), so pogosteje ugotovili pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pogostnost zvišanj nad 3-kratnik ULN ali višje je bila uravnotežena med zdravljenima skupinama. Ta zvišanja transaminaz so se pojavljala zlasti v prvih 6 mesecih zdravljenja in so bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. Trajanje okrevanja je bilo od nekaj mesecev do let.

Učinki na krvni tlak

V s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih so ugotovili naslednje:

- sistolični krvni tlak je bil > 140 mm Hg pri 19,9 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida na dan, in pri 15,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo;
- sistolični krvni tlak je bil > 160 mm Hg pri 3,8 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida na dan, ter pri 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo;
- diastolični krvni tlak je bil > 90 mm Hg pri 21,4 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida na dan, in pri 13,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Okužbe

V s placebom kontroliranih študijah pri teriflunomidu pri odraslih bolnikih pri odmerku 14 mg (2,7 %) niso opazili nikakršnega povečanja resnih okužb v primerjavi s placebom (2,2 %). Resne oportunistične okužbe so se v obeh skupinah pojavile pri 0,2 % bolnikov. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o hudih okužbah, vključno s sepso, ki so bile včasih smrtne.

Hematološki učinki

V s placebom kontroliranih študijah teriflunomida pri odraslih bolnikih so ugotovili povprečno zmanjšanje števila levkocitov (< 15 % glede na izhodiščno raven, zlasti zmanjšanje nevtrofilcev in limfocitov), čeprav so pri določenih bolnikih ugotovili večji upad. Povprečno število se je zmanjšalo v prvih 6 tednih, nato pa se je s časom med zdravljenjem stabiliziralo na nižanih ravneh (na ravni manj kot 15 % pod izhodiščem). Učinek na eritrocite (< 2 %) in trombocite (< 10 %) je bil manj izrazit.

Periferna nevropatija

V s placebom kontroliranih študijah so pri odraslih bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, poročali o periferni nevropatiji, vključno s polinevropatijo in mononevropatijo (npr. sindromom karpalnega kanala). V ključnih s placebom kontroliranih študijah so s preiskavami prevajanja živcev potrdili periferno nevropatijo pri 1,9 % bolnikov (17 od 898), ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida, in pri 0,4 % bolnikov (4 od 898), ki so prejeli placebo. Zdravljenje je bilo prekinjeno pri 5 bolnikih s periferno nevropatijo, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida. O okrevanju po prekinitvi zdravljenja so poročali pri 4 od teh bolnikov.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Izkušnje v kliničnih preskušanjih ne kažejo, da bi teriflunomid povečal tveganje za maligne bolezni. Tveganje za maligne bolezni, zlasti za limfoproliferativne bolezni, se poveča z uporabo nekaterih drugih učinkovin, ki vplivajo na imunski sistem (učinek razreda zdravil).

Hude kožne reakcije

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri uporabi teriflunomida poročali o hudih kožnih reakcijah (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Astenija

V s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih je bila pogostnost astenije v skupini s placebom 2,0 %, v skupini s 7 mg teriflunomida 1,6 % in v skupini s 14 mg teriflunomida 2,2 %.

Psoriaza

V s placebom kontroliranih študijah je bila pogostnost psoriaze v skupini s placebom 0,3 %, v skupini s 7 mg teriflunomida 0,3 % in v skupini s 14 mg teriflunomida 0,4 %.

Bolezni prebavil

V redkih primerih so v obdobju po prihodu teriflunomida na trg pri odraslih poročali o pankreatitisu, tudi o primerih nekrotizirajočega pankreatitisa in pankreatičnih psevdocist. Pankreatični dogodki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem s teriflunomidom in lahko vodijo do sprejema v bolnišnico in/ali zahtevajo korektivno zdravljenje.

Pediatrična populacija

Opažene varnostne značilnosti pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let), ki so prejeli teriflunomid vsak dan, so bile na splošno podobne kot pri odraslih bolnikih. Toda v pediatrični študiji (166 bolnikov: 109 v skupini s teriflunomidom in 57 v skupini s placebom) so o primerih pankreatitisa med dvojno slepim obdobjem poročali pri 1,8 % (2/109) bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Eden od teh dogodkov je povzročil sprejem v bolnišnico in je zahteval korektivno zdravljenje. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli teriflunomid v odprti fazi študije, so poročali o dveh dodatnih primerih pankreatitisa (eden je bil opisan kot resen dogodek, drugi kot dogodek, ki ni bil resen in je bil blag) in o enem primeru resnega akutnega pankreatitisa (s psevdopapilomi). Dva od teh treh bolnikov sta bila zaradi pankreatitisa sprejeta v bolnišnico.

Med kliničnimi simptomi so bile bolečine v trebuhu, navzea in/ali bruhanje; amilaza in lipaza v serumu sta bili pri teh bolnikih zvišani. Po prenehanju zdravljenja, postopku pospešenega izločanja (glejte poglavje 4.4) in korektivnem zdravljenju so vsi bolniki okrevali.

O naslednjih neželenih učinkih so pogosteje poročali pri pediatrični populaciji kot pri odraslih:

- O alopeciji so poročali pri 22,0 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 12,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo.
- O okužbah so poročali pri 66,1 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 45,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Med njimi so pri teriflunomidu pogosteje poročali o nazofaringitisu in okužbah zgornjih dihal.
- O zvišanju CPK so poročali pri 5,5 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina primerov je bila povezanih z dokumentirano telesno dejavnostjo.
- O parestzijah so poročali pri 11,0 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.
- O bolečinah v trebuhu so poročali pri 11,0 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

PI_Text102370_1	- Updated:	Page 14 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem ali zastrupitvijo s teriflunomidom pri ljudeh ni. Zdrave osebe so prejemale 70 mg teriflunomida na dan do 14 dni. Neželeni učinki so bili skladno z varnostnim profilom teriflunomida pri bolnikih z MS.

Obravnava

V primeru pomembnega prevelikega odmerjanja je priporočljivo dajanje holestiramina ali aktiviranega oglja za pospešitev izločanja. Pri priporočenem postopku izločanja dajemo holestiramin 8 g trikrat na dan 11 dni. Če bolnik tega odmerka ne prenaša dobro, se lahko uporabi odmerek holestiramina 4 g trikrat na dan 11 dni.

Če holestiramin ni na voljo, se lahko uporabi aktivirano oglje 50 g dvakrat na dan 11 dni. V primeru slabega prenašanja holestiramina oz. aktiviranega oglja ni treba dajati na zaporedne dni (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci dihidroorotat dehidrogenaze (DHODH), oznaka ATC: L04AK02.

Mehanizem delovanja

Teriflunomid je imunomodulatorno sredstvo s protivnetnimi lastnostmi, ki selektivno in reverzibilno zavira mitohondrijski encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHO-DH), ki je funkcionalno povezan z dihalno verigo. Zaradi tega zavrtja teriflunomid na splošno zmanjša proliferacijo hitro delečih se celic, katerih rast je odvisna od *de novo* sinteze pirimidina. Natančen mehanizem terapevtskega učinka teriflunomida pri MS ni pojasnjen, vendar se lahko razvije zaradi zmanjšane števila limfocitov.

Farmakodinamični učinki

Imunski sistem

Učinki na število imunskih celic v krvi: V s placebo kontroliranih študijah je jemanje 14 mg teriflunomida enkrat na dan privedlo do blagega povprečnega znižanja števila limfocitov (manj od $0,3 \times 10^9/l$), do katerega je prišlo v prvih 3 mesecih zdravljenja, nato pa so se ravni ohranile do konca zdravljenja.

Potencial za podaljšanje intervala QT

V s placebo kontrolirani študiji QT, opravljeni pri zdravih osebah, teriflunomid pri povprečnih koncentracijah v stanju dinamičnega ravnovesja ni pokazal potenciala za podaljšanje intervala QTcF v primerjavi s placebom: najdaljši čas ujemajoče se povprečne razlike med teriflunomidom in placebom je bil 3,45 ms z zgornjo mejo 90-odstotnega intervala zaupanja 6,45 ms.

Učinek na ledvične tubularne funkcije

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V s placebom kontroliranih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, ugotovili povprečno znižanje serumske sečne kisline v razponu od 20 do 30 %. Povprečno znižanje serumskega fosforja je bilo v skupini bolnikov, ki je jemala teriflunomid, okoli 10 % v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo. Ti učinki se štejejo za povezane s povečano ledvično tubularno sekrecijo in ne za povezane s spremembami glomerulne funkcije.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost teriflunomida je bila dokazana v dveh s placebom kontroliranih študijah, TEMSO in TOWER, v katerih so ocenjevali odmerka teriflunomida 7 mg in 14 mg enkrat dnevno pri odraslih bolnikih z RMS.

V študijo TEMSO so naključno razporedili skupno 1088 bolnikov z RMS, ki so 108 tednov prejeli 7 mg (n = 366) ali 14 mg (n = 359) teriflunomida ali placebo (n = 363). Vsi bolniki so imeli potrjeno diagnozo MS (na osnovi kriterijev McDonald (2001)), klinični potek z recidivi z napredovanjem ali brez napredovanja in so v enem letu pred preskušanjem imeli vsaj en recidiv ali v dveh letih pred preskušanjem vsaj dva recidiva. Ob vstopu v študijo so imeli bolniki oceno EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) $\leq 5,5$.

Povprečna starost populacije študije je bila 37,9 let. Večina bolnikov je imela recidivno remitentno multiplo sklerozo (91,5 %). Podskupina bolnikov je imela sekundarno progresivno (4,7 %) ali progresivno recidivno multiplo sklerozo (3,9 %). Povprečno število recidivov v letu pred vključitvijo v raziskavo je bilo 1,4; v izhodišču je 36,2 % bolnikov imelo z gadolinijem poudarjene lezije. Mediana vrednost EDSS v izhodišču je bila 2,50; 249 bolnikov (22,9 %) je v izhodišču imelo vrednost EDSS $> 3,5$. Povprečno trajanje bolezni od pojava prvih simptomov je bilo 8,7 let. Večina bolnikov (73 %) ni prejela zdravljenja, ki spreminjajo potek bolezni, 2 leti pred vključitvijo v raziskavo. Rezultati študije so prikazani v preglednici 1.

Dolgoročno spremljanje rezultatov dolgoročne podaljšane varnostne študije TEMSO (skupna mediana trajanja zdravljenja je bila približno 5 let, pri čemer je bilo najdaljše trajanje zdravljenja približno 8,5 let) ni pokazalo nobenih novih ali nepričakovanih ugotovitev glede varnosti.

V študijo TOWER so naključno razporedili skupno 1.169 bolnikov z RMS, ki so prejeli 7 mg (n = 408) ali 14 mg (n = 372) teriflunomida ali placebo (n = 389) za različna obdobja, ki so se končala 48 tednov po naključni razporeditvi zadnjega bolnika. Vsi bolniki so imeli potrjeno diagnozo MS (na osnovi kriterijev McDonald (2005)), klinični potek z recidivi z napredovanjem ali brez napredovanja in so v enem letu pred preskušanjem imeli vsaj en recidiv ali v dveh letih pred preskušanjem vsaj dva recidiva. Ob vstopu v študijo so imeli bolniki oceno EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) $\leq 5,5$. Povprečna starost populacije študije je bila 37,9 let. Večina bolnikov je imela recidivno remitentno multiplo sklerozo (97,5 %). Podskupina bolnikov je imela sekundarno progresivno (0,8 %) ali progresivno recidivno multiplo sklerozo (1,7 %). Povprečno število recidivov v letu pred vključitvijo v raziskavo je bilo 1,4. Z gadolinijem poudarjene lezije (v izhodišču): ni podatkov. Mediana vrednost EDSS v izhodišču je bila 2,50; 298 bolnikov (25,5 %) je v izhodišču imelo vrednost EDSS $> 3,5$. Povprečno trajanje bolezni od pojava prvih simptomov je bilo 8,0 let. Večina bolnikov (67,2 %) ni prejela zdravljenja, ki spreminjajo potek bolezni, 2 leti pred vključitvijo v raziskavo. Rezultati študije so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1 – glavni rezultati (za odobreni odmerki, populacija z namenom zdravljenja)

	študija TEMSO		študija TOWER	
	teriflunomid 14 mg	placebo	teriflunomid 14 mg	placebo
N	358	363	370	388
Klinični izidi				

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Letna stopnja recidivov	0,37	0,54	0,32	0,50
Razlika tveganja (95 % IZ)	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
108. teden brez recidiva	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,72 (0,58; 0,89)**		0,63 (0,50; 0,79)****	
3-mesečno ohranjeno napredovanje nezmožnosti v 108. tednu	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
6-mesečno ohranjeno napredovanje nezmožnosti v 108. tednu	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
Opazovani dogodki na MR			niso merili	
Sprememba BB v 108. tednu ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Sprememba glede na placebo	67 %***			
Povprečno število z gadolinijem poudarjenih lezij v 108. tednu	0,38	1,18		
Sprememba glede na placebo (95 % IZ)	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Število edinstvenih aktivnih lezij na slikanje	0,75	2,46		
Sprememba glede na placebo (95 % IZ)	69 % (59 %; 77 %)****			

****p < 0,0001, ***p < 0,001, **p < 0,01, *p < 0,05 v primerjavi s placebom

(1) BB: breme bolezni: skupen volumen lezij (T2 in T1 hipointenzivno) v ml

Učinkovitost pri bolnikih z zelo aktivno boleznijo:

V študiji TEMSO so pri podskupini bolnikov (n = 127) z zelo aktivno boleznijo ugotovili, da zdravljenje vpliva na recidive (zagone) in čas do 3-mesečnega ohranjenega napredovanja nezmožnosti. Zaradi zasnovane študije je bila zelo aktivna bolezen opredeljena kot 2 ali več zagonov v enem letu in ena ali več z gadolinijem poudarjenih lezij na slikanju možganov z magnetno resonanco (MR). V študiji TOWER podobna analiza podskupin ni bila izvedena, ker ni bilo podatkov MR.

Ni podatkov o bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel (običajno najmanj eno leto zdravljenja) z interferonom beta, ki so v preteklem letu med zdravljenjem imeli vsaj en recidiv in vsaj devet hiperintenzivnih lezij T2 na kranialni MR ali vsaj eno z gadolinijem poudarjeno lezijo oz. o bolnikih, ki so imeli nespremenjeno ali povečano stopnjo recidivov v predhodnem letu v primerjavi s preteklima dvema letoma.

Raziskava TOPIC je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je ocenjevala odmerka 7 mg in 14 mg teriflunomida enkrat na dan v obdobju do 108 tednov pri bolnikih s prvim kliničnim demielinizirajočim dogodkom (povprečna starost 32,1 let). Primarni opazovani dogodek je bil čas do druge klinične epizode (recidiva). Skupaj so randomizirali 618 bolnikov in sicer 205 na prejemanje 7 mg teriflunomida, 216 na prejemanje 14 mg teriflunomida in 197 na prejemanje placeba. Tveganje za drugi klinični napad je bilo v dveletnem obdobju v skupini s placebom 35,9 % in v skupini s 14 mg teriflunomida 24,0 % (razmerje ogroženosti: 0,57, 95 % interval zaupanja: od 0,38 do 0,87, p = 0,0087). Rezultati študije TOPIC so potrdili učinkovitost teriflunomida pri recidivno-remitentni

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

multipli sklerozi (vključno z zgodnjo recidivno-remitentno multiplo sklerozo s prvim kliničnim demielinizirajočim dogodkom ter časovno in po legi diseminiranimi lezijami na MR).

Učinkovitost teriflunomida so primerjali s subkutano uporabljenim interferonom beta-1a (v priporočenem odmerku 44 µg trikrat na teden) pri 324 naključno razporejenih bolnikih v študiji (TENERE) z najkrajšim trajanjem 48 tednov (največ 114 tednov). Primarni opazovani dogodek je bilo tveganje neuspeha (potrjen recidiv ali trajna prekinitve zdravljenja, kar koli se je zgodilo prej). Število bolnikov s trajno prekinitvijo zdravljenja v skupini, ki je prejela teriflunomid 14 mg je bilo 22 od 111 (19,8 %), razlogi pa so bili neželeni učinki (10,8 %), pomanjkanje učinkovitosti (3,6 %), drugi razlogi (4,5 %) in neuspešno spremljanje (0,9 %). Število bolnikov s trajno prekinitvijo zdravljenja v skupini, ki je prejela subkutani interferon beta-1a, je bilo 30 od 104 (28,8 %), razlogi pa so bili neželeni učinki (21,2 %), pomanjkanje učinkovitosti (1,9 %), drugi razlogi (4,8 %) in nespoštovanje protokola (1 %). Pri primarnem opazovanem dogodku odmerik 14 mg teriflunomida na dan ni bil statistično superioren od interferona beta-1a: ocenjen odstotek bolnikov z neuspešnim zdravljenjem po 96 tednih s Kaplan-Meierjevo metodo je bil 41,1 % v primerjavi s 44,4 % (teriflunomid 14 mg v primerjavi z interferonom beta-1a, $p = 0,595$).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (v starosti od 10 do 17 let)

Študija EFC11759/TERIKIDS je bila mednarodna, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pediatričnih bolnikov v starosti od 10 do 17 let z recidivno-remitentno MS, v kateri so ocenjevali odmerke teriflunomida enkrat na dan (prilagojeno za doseganje ekvivalenta izpostavljenosti z odmerkom 14 mg pri odraslih) do 96 tednov, čemur je sledilo odprto podaljšanje. Vsi bolniki so imeli vsaj en recidiv v enem letu ali dva recidiva v dveh letih pred študijo. Nevrološki pregled je bil opravljen ob presejanju in nato vsakih 24 tednov do dokončanja ter na nenačrtovanih obiskih zaradi suma na recidiv. Bolniki s kliničnim recidivom ali visoko aktivnostjo na MR z vsaj petimi novimi ali povečujočimi se lezijami T2 na dveh zaporednih slikanjih so pred 96 tedni prešli v odprto podaljšanje, da jim je bilo zagotovljeno zdravljenje z učinkovino. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega kliničnega recidiva po randomizaciji. Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva ali visoke aktivnosti na MR (kar od tega je bilo prej) je bil vnaprej opredeljen z analizo občutljivosti, ker vključuje tako klinično stanje kot stanje na MR, ki kvalificirata za prehod na odprto obdobje zdravljenja.

Skupno 166 bolnikov so v razmerju 2 : 1 randomizirali na prejemanje teriflunomida ($n = 109$) ali placeba ($n = 57$). Ob vstopu v študijo so imeli bolniki oceno EDSS $\leq 5,5$, povprečna starost je bila 14,6 leta, povprečna telesna masa 58,1 kg, povprečno trajanje bolezni od diagnoze 1,4 leta in povprečno izhodiščno število z gadolinijem poudarjenih lezij T1 na slikanje z MR 3,9. Vsi bolniki so imeli recidivno-remitentno MS z mediano izhodiščno oceno EDSS 1,5. Povprečni čas zdravljenja je bil 362 dni s placebom in 488 dni s teriflunomidom. Prehodi iz dvojno slepega obdobja v odprto obdobje zdravljenja zaradi visoke aktivnosti na MR so bili pogostejši, kot je bilo pričakovano, in pogostejši in zgodnejši v skupini s placebom kot v skupini s teriflunomidom (26 % pri placebu, 13 % pri teriflunomidu).

Teriflunomid je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za klinični recidiv za 34 %, vendar to ni doseglo statistične značilnosti ($p = 0,29$) (preglednica 2). V vnaprej določeni analizi občutljivosti je teriflunomid v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal kombinirano tveganje za klinični recidiv ali visoko aktivnost na MR za 43 % ($p = 0,04$) (preglednica 2).

Teriflunomid je značilno zmanjšal število novih in povečujočih se lezij T2 na slikanje za 55 % ($p = 0,0006$) (post hoc analiza prilagojena tudi za izhodiščno število T2: 34 %, $p = 0,0446$) in število z gadolinijem poudarjenih lezij T1 na slikanje za 75 % ($p < 0,0001$) (preglednica 2).

Preglednica 2 – klinični rezultati in rezultati MR študije EFC11759/TERIKIDS

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

EFC11759, populacija z namenom zdravljenja	teriflunomid (N = 109)	placebo (N = 57)
Klinični opazovani dogodki		
Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva		
Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva po 96 tednih	0,39 (0,29; 0,48)	0.53 (0.36, 0.68)
Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva po 48 tednih	0,30 (0,21; 0,39)	0.39 (0.30, 0.52)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,66 (0,39; 1,11)^	
Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva ali visoke aktivnosti na MR		
Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva ali visoke aktivnosti na MR po 96 tednih	0,51 (0,41; 0,60)	0.72 (0.58, 0.82)
Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva ali visoke aktivnosti na MR po 48 tednih	0,38 (0,29; 0,47)	0.56 (0.42, 0.68)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Ključni opazovani dogodki na MR		
Prilagojeno število novih ali povečanih lezij T2		
Ocena (95 % IZ)	4,74 (2,12; 10,57)	10,52 (4,71; 23,50)
Ocena (95 % IZ), post hoc analiza, prilagojena tudi za izhodiščno število T2	3,57 (1,97; 6,46)	5,37 (2,84; 10,16)
Relativno tveganje (95 % IZ)	0,45 (0,29; 0,71)**	
Relativno tveganje (95 % IZ), post hoc analiza, prilagojena tudi za izhodiščno število T2	0,67 (0,45; 0,99)*	
Prilagojeno število z gadolinijem poudarjenih lezij T1, ocena (95 % IZ)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Relativno tveganje (95 % IZ)	0,25 (0,13; 0,51)***	
^p ≥ 0,05 v primerjavi s placebom, * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001 Verjetnost temelji na Kaplan-Meierjevi cenilki in 96. teden je pomenil konec raziskovanega zdravljenja.		

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje teriflunomid, za zdravljenje multiple skleroze pri otrocih od rojstva do starosti manj kot 10 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mediana časa do najvišjih plazemskih koncentracij je od 1 do 4 ur po odmerku pri ponavljajočem se peroralnem odmerjanju teriflunomida. Biološka uporabnost je velika (približno 100 %).

Hrana nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko teriflunomida.

Od povprečnih napovedanih farmakokinetičnih parametrov, izračunanih iz populacijske farmakokinetične (PopPK) analize s podatki, pridobljenimi pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z MS, sledi počasen prehod do koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja (tj. približno 100 dni (3,5 meseca) do 95-odstotne koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja), ocenjeno razmerje akumulacije AUC je približno 34-kratno.

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Porazdelitev

Teriflunomid je obsežno vezan na plazemske beljakovine (> 99 %), verjetno albumin, in se v glavnem porazdeljuje v plazmi. Volumen porazdelitve je 11 l po enkratnem intravenskem (i.v.) dajanju, vendar je to najverjetneje podcenjeno, ker so pri podganah opazili obsežno porazdelitev v organe.

Biotransformacija

Teriflunomid se zmerno presnavlja in je edina komponenta, odkrita v plazmi. Primarna pot biotransformacije teriflunomida je hidroliza, manj prisotna pa je oksidacija. Sekundarne poti vključujejo oksidacijo, N-acetilacijo in sulfatno konjugacijo.

Izločanje

Teriflunomid se izloča v prebavila v glavnem z žolčem v nespremenjeni obliki, najverjetneje z neposrednim izločanjem. Teriflunomid je substrat efluksnega transporterja BCRP, ki bi lahko sodeloval pri neposrednem izločanju. V 21 dneh se 60,1 % vnesenega odmerka izloči v blatu (37,5 %) in urinu (22,6 %). Po postopku hitrega izločanja s holestiraminom so odkrili še dodatnih 23,1 % (največ v blatu). Na osnovi individualnega napovedovanja farmakokinetičnih parametrov z modelom PopPK na teriflunomidu pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z MS so določili mediano $t_{1/2z}$ približno 19 dni po ponavljajočih se odmerkih 14 mg. Po enem intravenskem dajanju je bil skupni telesni očistek teriflunomida 30,5 ml/h.

Postopek pospešenega izločanja: holestiramin ali aktivirano oglje

Izločanje teriflunomida iz krvnega obtoka lahko pospešimo z dajanjem holestiramina ali aktiviranega oglja, domnevno zaradi prekinitve procesov reabsorpcije na ravni črevesja.

Koncentracije teriflunomida, izmerjene med 11-dnevnim postopkom za pospešitev izločanja teriflunomida bodisi z 8 g holestiramina trikrat na dan, 4 g holestiramina trikrat na dan ali 50 g aktiviranega oglja dvakrat na dan po prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom, so pokazale, da te sheme učinkovito pospešijo izločanje teriflunomida, kar privede do več kot 98-odstotnega znižanja plazemske koncentracije teriflunomida, pri čemer holestiramin deluje hitreje kot oglje. Po prekinitvi jemanja teriflunomida in uporabi holestiramina 8 g trikrat na dan se plazemske koncentracije teriflunomida znižajo za 52 % na koncu 1. dne, za 91 % na koncu 3. dne, za 99,2 % na koncu 7. dne in 99,9 % na koncu 11. dne. Odločitev med tremi postopki izločanja naj temelji na bolnikovem prenašanju. Če bolnik odmerka holestiramina 8 g trikrat dnevno ne prenaša dobro, se lahko uporabi odmerek holestiramina 4 g trikrat dnevno. Lahko pa se uporabi tudi aktivirano oglje (za 11 dni ni nujno, da so zaporedni dnevi, razen če je treba plazemsko koncentracijo teriflunomida znižati hitro).

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost se povečuje odvisno od odmerka po peroralni uporabi teriflunomida od 7 do 14 mg.

Značilnosti v specifičnih skupinah bolnikov

Spol in starejši

Na osnovi analize PopPK so pri zdravih osebah in bolnikih z MS odkrili več virov intrinzične variabilnosti: starost, telesna masa, spol, rasa in ravni albumina ter bilirubina. Vendar vpliv teh dejavnikov ostaja omejen (≤ 31 %).

Okvarjeno delovanje jeter

Blaga in zmerna okvara jeter nista vplivali na farmakokinetiko teriflunomida, zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditve odmerka ni pričakovati. Vendar je teriflunomid kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Okvarjeno delovanje ledvic

Huda okvara ledvic ni vplivala na farmakokinetiko teriflunomida, zato pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditve odmerka ni pričakovati.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso > 40 kg, zdravljenih s 14 mg enkrat na dan, je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu, opaženem pri odraslih bolnikih, zdravljenih z enako odmerno shemo.

Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg je zdravljenje s 7 mg enkrat na dan (na podlagi maloštevilnih kliničnih podatkov in simulacij) v stanju dinamičnega ravnovesja doseglo izpostavljenost v razponu, opaženem pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 14 mg enkrat na dan. Opažene najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se med posamezniki zelo razlikovale, tako kot je bilo ugotovljeno tudi pri odraslih bolnikih z MS.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Ponavljajoče se peroralno odmerjanje teriflunomida mišim do 3 mesecev, podganam do 6 mesecev in psom do 12 mesecev je pokazalo, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, limfoidni organi, ustna votlina/prebavila, reprodukcijski organi in trebušna slinavka. Ugotovili so tudi dokaze oksidativnega učinka na eritrocite. Anemija, znižano število trombocitov in učinki na imunski sistem, vključno z levkopenijo, limfopenijo in sekundarnimi okužbami, so bili povezani z učinki na kostni mozeg in/ali limfne organe. Glavnina učinkov odraža osnovno delovanje učinkovine (zaviranje delečih se celic). Živali so bolj občutljive za farmakologijo in posledično toksičnost teriflunomida kot človek. Posledično so toksičnost pri živalih odkrili pri izpostavljenosti, ki je enakovredna ali manjša, kakor so terapevtske koncentracije pri človeku.

Genotoksičnost in kancerogeni potencial

Teriflunomid ni bil mutagen *in vitro* ali klastogen *in vivo*. Klastogenost, opaženo *in vitro*, so prišteli posrednim učinkom zaradi neravnovesja nukleotidne rezerve, ki je posledica farmakologije zaviranja DHO-DH. Manjši presnovek TFMA (4-trifluorometilanilin) je povzročil mutagenost in klastogenost *in vitro*, vendar ne *in vivo*.

Pri podganah in miših niso našli dokazov karcinogenosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Plodnost pri podganah ni bila prizadeta kljub neželenim učinkom teriflunomida na moške spolne organe, vključno z znižanim številom semenčic. Če so teriflunomid dali podganam moškega spola pred parjenjem z nezdravljenimi podganami ženskega spola, moški potomci niso imeli zunanjih malformacij. Teriflunomid je bil embriotoksičen in teratogen pri podganah in kuncih v odmerkih v terapevtskem območju pri človeku. Neželene učinke na potomce so ugotovili tudi, če so teriflunomid dali brejim podganam med brejostjo ali laktacijo. Tveganje za zarodek-plod, ki ga posreduje moški, ki se zdravi s teriflunomidom, se šteje za nizko. Ocenjena plazemska izpostavljenost pri ženski preko sperme zdravljenega bolnika je 100-krat manjša od plazemske izpostavljenosti po 14 mg teriflunomida peroralno.

Toksičnost pri mladih živalih

Pri mladih podganah, ki so 7 tednov (od odstavitve do spolne zrelosti) peroralno dobivale teriflunomid, niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na rast, telesni ali nevrolški razvoj, učenje ali spomin, lokomotorično dejavnost, spolni razvoj ali plodnost. Neželene učinki so obsegali anemijo,

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zmanjšanje limfatične odzivnosti, od odmerka odvisno zmanjšanje od celic T odvisnega odziva protiteles in močno zmanjšano koncentracijo IgM in IgG; to se je na splošno ujemalo z opažanji v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri odraslih podganah.

Toda pri odraslih podganah niso opazili porasta celic B, opaženega pri mladih podganah. Pomen te razlike ni znan, a dokazana je bila popolna reverzibilnost, tako kot za večino drugih ugotovitev. Zaradi velike občutljivosti živali na teriflunomid so mlade podgane izpostavili manjšim ravnom, kot so dosežene pri otrocih in mladostnikih med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD – *maximum recommended human dose*).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat

koruzni škrob

hidroksipropilceluloza (E463)

mikrokristalna celuloza (E460)

natrijev karboksimetilškrob

magnezijev stearat (E470b)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol

indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//papir-Al): 14, 28, 30, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//papir-Al), koledarsko pakiranje: 14, 28, 84 in 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

1.3.1	Teriflunomide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/02996/001–010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 5. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 8. 2025