

## 1. NAZIV LIJEKA

AUBAGIO 14 mg film-tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film-tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim djelovanjem: Jedna tableta sadrži 72 mg laktoze (u obliku monohidrata) i 0,3 mg natrija.

Za punu listu pomoćnih supstanci, vidjeti sekciju 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film-tableta.

Blijedo plave do pastelno plave peterougaone film-tablete, s utisnutom oznakom na jednoj strani ("14") i ugraviranim logotipom firme na drugoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

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

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora početi i nadzirati ljekar s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Kod odraslih, preporučena doza teriflunomida je 14 mg jednom dnevno.

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

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

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

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

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

Film-tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

#### Posebne populacije

##### *Starija populacija*

AUBAGIO se mora primjenjivati uz oprez kod bolesnika od 65 godina i starijih zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti i efikasnosti.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji nisu na dijalizi.

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji su na dijalizi nisu bili ispitivani. Primjena teriflunomida je kontraindicirana u toj populaciji (vidjeti sekciju 4.3).

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Primjena teriflunomida je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti sekciju 4.3).

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

Još uvijek nisu utvrđene sigurnost i efikasnost teriflunomida kod djece mlađe od od 10 godina. nisu još Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

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

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

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

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

Dojilje (vidjeti sekciju 4.6).

Bolesnici s teškim imunodeficientnim stanjima, npr. AIDS-om.

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

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

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

Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu.

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

### Nadzor

#### *Prije početka liječenja*

Prije početka liječenja teriflunomidom treba provjeriti:

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

#### *Tokom liječenja*

Tokom liječenja teriflunomidom treba kontrolisati:

- krvni pritisak
  - periodično provjeriti
- alanin aminotransferazu/ serum glutamat-piruvat transaminaza (ALT/SGPT)
  - 
  - jetrene enzime treba odrediti najmanje svake četiri sedmice tokom prvih 6 mjeseci liječenja i redovito ih kontrolirati nakon toga
  - razmotrite dodatno praćenje kada se lijek AUBAGIO daje bolesnicima s postojećim poremećajima jetre, kada se daje s drugim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima ili po potrebi u skladu s kliničkim znakovima i simptomima kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksija ili žutica i/ili tamna mokraća. Jetrene enzime treba odrediti svake dvije sedmice tokom prvih 6 mjeseci liječenja, a nakon toga najmanje svakih 8 sedmica nakon najmanje 2 godine od početka liječenja.

- Ako ALT (SGPT) poraste 2 do 3 puta iznad gornje granice normale, razine enzima se moraju određivati svake sedmice.
- treba napraviti kompletnu krvnu sliku na temelju kliničkih znakova i simptoma (npr. infekcija).

#### Postupak ubrzane eliminacije

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

#### Uticaj na jetru

Primijećeno je povećanje vrijednosti jetrenih enzima kod bolesnika koji primaju teriflunomid (vidjeti sekciju 4.8). Ta su povećanja uglavnom nastupila unutar prvih 6 mjeseci liječenja.

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

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

Liječenje teriflunomidom mora se prekinuti i razmotriti postupak ubrzane eliminacije ako postoji sumnja na ozljedu jetre. Ako su potvrđene povišene razine jetrenih enzima (više do 3 puta iznad GGN-a) liječenje teriflunomidom mora se prekinuti. .

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

#### Hipoproteinemija

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

#### Krvni pritisak

Tokom liječenja teriflunomidom može doći do povišenja krvnog pritiska (vidjeti sekciju 4.8). Krvni pritisak se mora kontrolisati prije početka liječenja teriflunomidom i periodično nakon toga. Povišen krvni pritisak treba liječiti na odgovarajući način prije i tokom liječenja teriflunomidom.

#### Infekcije

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

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećen porast broja ozbiljnih infekcija kod primjene teriflunomida (vidjeti sekciju 4.8). Međutim, s obzirom na imunomodulatorni efekat teriflunomida, ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, treba razmotriti prekid liječenja lijekom AUBAGIO, te ponovo procijeniti koristi i rizike prije ponovnog započinjanja liječenja. Zbog produženog poluživota, može se razmotriti ubrzana eliminacija holestiraminom ili medicinskim ugljem.

Treba informisati bolesnike koji primaju AUBAGIO da prijave ljekaru simptome infekcije. Bolesnici s aktivnim akutnim ili hroničnim infekcijama ne smiju započinjati liječenje lijekom AUBAGIO prije izlječenja infekcije/infekcija.

Obzirom da se u kliničkim ispitivanjima nije provodilo sistemsko testiranje na tuberkulozu, sigurnost teriflunomida kod osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata. Prije liječenja bolesnici s pozitivnim nalazom testa na tuberkulozu moraju se liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

### Respiratorne reakcije

Nakon stavljanja teriflunomida u promet prijavljena je intersticijska plućna bolest (ILD) kao i slučajevi plućne hipertenzije.

Rizik može biti povećan kod bolesnika sa intersticijskom bolesti pluća u anamnezi.

Intersticijska plućna bolest može se pojaviti akutno u bilo koje doba tokom liječenja s varijabilnom kliničkom slikom. Intersticijska plućna bolest može biti smrtonosna. Novi nastup ili pogoršanje plućnih simptoma, poput kašlja koji ne prolazi i dispneje, mogu biti razlog za prekid liječenja i daljnje pretrage po potrebi. Ako je nužan prekid liječenja, iniciranje postupka ubrzane eliminacije treba razmotriti.

### Hematološki efekti

Primijećena je srednja vrijednost smanjenja broja bijelih krvnih ćelija od manje od 15% u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti sekciju 4.8). Kao mjeru opreza, prije početka liječenja treba imati noviju kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu krvnu sliku leukocita i trombocita, a tokom liječenja treba određivati kompletnu krvnu sliku na osnovu kliničkih znakova i simptoma (npr. u slučaju infekcija).

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

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

### Kožne reakcije

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

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

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

### Periferna neuropatija

Prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije kod bolesnika koji su primali AUBAGIO (vidjeti sekciju 4.8). Većini bolesnika se stanje poboljšalo nakon prekida terapije. Međutim, postoje velike razlike u konačnom ishodu, tj. kod nekih se bolesnika neuropatija povukla, a kod nekih su simptomi i dalje bili prisutni. Ako bolesnik koji prima AUBAGIO razvije potvrđenu perifernu neuropatiju, mora se razmotriti prekid terapije i primjena postupka ubrzane eliminacije.

### Vakcinacija

Dva klinička ispitivanja su pokazala da su vakcinacije inaktiviranim neoantigenom (prva vakcinacija), ili tzv. *recall* antigenom (ponovo izlaganje) sigurni i efikasni tokom liječenja lijekom AUBAGIO. Primjena živih atenuiranih vakcina može nositi rizik od infekcija pa je stoga treba izbjegavati.

### Imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

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

Istovremena primjena s antineoplastičnim ili imunosupresivnim lijekovima koji se upotrebljavaju za liječenje multiple skleroze nije ispitana. Ispitivanja o sigurnosti primjene u kojima je teriflunomid istovremeno primjenjivan s interferonom beta ili glatiramer acetatom tokom najviše godinu dana nisu pokazala nikakve posebne sigurnosne probleme, ali primijećena je veća stopa neželjenih efekata u uporedbi s primjenom teriflunomida kao monoterapije. Dugoročna sigurnost tih kombinacija u liječenju multiple skleroze nije utvrđena.

#### Prelazak na AUBAGIO ili prelazak s lijeka AUBAGIO na neki drugi lijek

Na osnovu kliničkih podataka koji se odnose na istovremenu primjenu teriflunomida s interferonom beta ili s glatiramer acetatom, nije potrebno imati razdoblje čekanja kada se liječenje teriflunomidom započinje nakon liječenja interferonom beta ili glatiramer acetatom, kao ni kada se primjena interferona beta ili glatiramer acetata započinje nakon liječenja teriflunomidom.

Zbog dugog poluživota natalizumaba, može doći do istovremene izloženosti, a time i do imunoloških efekata tokom 2 do 3 mjeseca nakon prekida njegove primjene, a ako se liječenje lijekom AUBAGIO započne odmah. Stoga je potreban oprez kada bolesnici prelaze s natalizumaba na AUBAGIO.

S obzirom na poluživot fingolimoda, nakon prekida njegove primjene potrebno je da prođe 6 sedmica bez liječenja kako bi se lijek uklonio iz krvotoka te 1 do 2 mjeseca kako bi se limfociti vratili na normalne vrijednosti. Početak primjene lijeka AUBAGIO tokom tog razdoblja dovest će do istovremene izloženosti fingolimodu. To može uzrokovati kumulativni efekat na imunološki sistem pa je stoga potreban oprez.

Kod bolesnika s MS-om, srednje  $t_{1/2z}$  je bilo približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Ako se liječenje lijekom AUBAGIO odluči prekinuti, uvođenje drugih lijekova tokom razdoblja od 5 poluživota (približno 3,5 mjeseca, iako kod nekih bolesnika može biti i duže) dovest će do istovremene izloženosti lijeku AUBAGIO. To može uzrokovati kumulativni efekat na imunološki sistem pa je stoga potreban oprez.

#### Interferencija pri utvrđivanju razina ioniziranog kalcija

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

#### Pedijatrijska populacija

##### *Pankreatitis*

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

##### Laktoza

Obzirom da AUBAGIO tablete sadrže laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

##### Natrij

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

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

##### Farmakokinetičke interakcije drugih tvari s teriflunomidom

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

Snažni induktori citohroma P450 (CYP) i prenosnika: istovremena primjena ponovljenih doza (600 mg jedanput na dan tokom 22 dana) rifampicina (induktora CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) kao i induktora efluksnih prenosnika P-glikoproteina [P-gp] i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove [engl. *breast cancer resistant protein*, BCRP] s teriflunomidom (70 mg u jednokratnoj dozi) smanjila je izloženost teriflunomidu za približno 40%. Rifampicin i drugi poznati snažni induktori citohroma i

prenosnika, kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i kantarion, moraju se primjenjivati uz oprez tokom liječenja teriflunomidom.

#### *Holestiramin ili aktivni ugljen*

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

#### Farmakokinetičke interakcije teriflunomida s drugim supstancama

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

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

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

Nakon ponovljenih doza teriflunomida povećali su se srednji  $C_{max}$  i AUC<sub>0-24</sub> etinilestradiola (1,58 puta odnosno 1,54 puta), dok se  $C_{max}$  levonorgestrela povećao 1,33 puta, a AUC<sub>0-24</sub> 1,41 puta. Iako se ne očekuje da bi ova interakcija s teriflunomidom mogla negativno uticati na efikasnost oralnih kontraceptiva, treba je uzeti u obzir pri odabiru ili prilagođavanju terapije oralnim kontraceptivima u kombinaciji s teriflunomidom.

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

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

##### *Uticaj teriflunomida na varfarin*

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

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

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

##### *Uticaj teriflunomida na BCRP i/ili supstrate organskog anjonskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3):*

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

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Primjena kod muškaraca

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

#### Trudnoća

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

Teriflunomid može uzrokovati ozbiljne urođene mane ako se primjenjuje tokom trudnoće. Teriflunomid je kontraindiciran tokom trudnoće (vidjeti sekciju 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti efikasnu kontracepciju tokom liječenja i nakon liječenja, sve dok je nivo teriflunomida u plazmi iznad 0,02 mg/l. Tokom tog razdoblja žena treba razgovarati sa ordinirajućim ljekarom o planovima za prekid kontracepcije ili promjenu metode kontracepcije. Djevojčicama i/ili njihovim roditeljima/njegovateljima mora se objasniti potreba da se obrate nadležnom ljekaru čim djevojčica dobije menstruaciju tokom liječenja lijekom AUBAGIO. Mora se osigurati savjetovanje o kontracepciji i mogućim rizicima za plod za sve nove bolesnice reproduktivne dobi. Potrebno je razmotriti upućivanje ginekologu.

Pacijenticu treba upozoriti da se u slučaju bilo kakvog kašnjenja menstruacije ili bilo kojeg drugog razloga zbog kojeg se sumnja na trudnoću mora prekinuti liječenje lijekom AUBAGIO i odmah se obratiti ljekaru radi testiranja na trudnoću. Ako je test na trudnoću pozitivan, ljekar i pacijentica moraju razgovarati o rizicima po trudnoću. Moguće je da se brzim snižavanjem vrijednosti teriflunomida u krvi primjenom postupka ubrzane eliminacije, opisanog u nastavku, pri prvom kašnjenju menstruacije može smanjiti rizik po plod.

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

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

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

#### Postupak ubrzane eliminacije

Nakon prekida liječenja teriflunomidom:

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

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

I holestiramin i aktivni uglj u prahu mogu uticati na apsorpciju estrogena i progesterona pa se ne može garantovati pouzdana zaštita od trudnoće primjenom oralnih kontraceptiva tokom postupka ubrzane eliminacije holestiraminom ili aktivnom ugljem u prahu. Preporučuje se primjena alternativnih kontracepcijskih metoda.

#### Dojenje

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

#### Plodnost

Rezultati ispitivanja na životinjama nisu pokazali uticaj na plodnost (vidjeti sekciju 5.3). Premda nedostaje podataka za ljude, ne očekuje se uticaj na plodnost kod muškaraca i žena.

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

AUBAGIO ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

U slučaju nuspojava poput omaglice, koja je primijećena kod primjene leflunomida, ishodišnog spoja, bolesniku može biti smanjena sposobnost koncentracije i ispravnog reagovanja. U takvim slučajevima bolesnici se moraju suzdržati od upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8 Neželjeni efekti

##### Sažetak sigurnosnog profila

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

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

##### Tabelarni prikaz neželjenih efekata

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

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

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije		gripa, infekcija gornjih disajnih putva, infekcija mokraćnih kanala, bronhitis, sinuzitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis, oralni herpes, infekcija zuba, laringitis, atletsko stopalo	Teške infekcije uključujući sepsu <sup>a</sup>			
Poremećaji krvnog i limfnog sistema		Neutropenija <sup>b</sup> anemija	blaga trombocitopenija (trombociti $< 100$ G/l)			
Poremećaji imunološkog sistema		blage alergijske reakcije	Reakcije preosjetljivosti (trenutne ili			Reakcije preosjetljivosti (trenutne ili zakašnjele)



			zakašnjele) uključujući anafilaksu i angioedem			uključujući anafilaksu i angioedem
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		anksioznost				
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Glavobolja	Parestezija, išijas, sindrom karpalnog kanala	hiperestezija, neuralgija, periferna neuropatija			
<b>Srčani poremećaji</b>		Palpitacije				
<b>Vaskularni poremećaji</b>		Hipertenzija <sup>b</sup>				
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>			intersticijska bolest pluća			plućna hipertenzij a
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	proljevi, mučnina	Pankreatitis <sup>b,c</sup> , bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, zubobolja	Stomatitis, Kolitis			
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Povišene vrijednosti alanin aminotransfer aza <sup>b</sup>	Povišene vrijednosti glutamiltransfer aze <sup>b</sup> (GGT) , povišene vrijednosti aspartat aminotransferaz e <sup>b</sup>		Akutni hepatitis		Ozljeda jetre uzrokovana lijekom (DILI)
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>			Dislipidemia			
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	alopecija,	osip akne	Poremećaji nokta, psorijaza (uključujući pustularnu) <sup>a,b</sup> , teške kožne reakcije <sup>a</sup>			
<b>Poremećaji mišićno- skeletnog sistema i vezivnog tkiva</b>		mišićno-koštana bol, mijalgija, artralgija				
<b>Poremećaji bubrežnog i urinarnog sistema</b>		polakizurija				
<b>Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki</b>		menoragija				

<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Bol, astenija				
<b>Pretrage</b>		<p> smanjenje tjelesne težine, smanjenje broja neutrofila<sup>b</sup>, smanjenje broja bijelih krvnih ćelija<sup>b</sup>, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi</p>				
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			posttraumatska bol			

<sup>a</sup>: pogledajte sekciju sa detaljnim opisima

<sup>b</sup>: vidjeti sekciju 4.4

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

#### Opis odabranih neželjenih efekata

##### *Alopecija*

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

##### *Uticaj na jetru*

Tokom placebo kontrolisanih ispitivanja u odraslih bolesnika, otkriveno je sljedeće:

<b>Povišene vrijednosti ALT-a (na osnovu laboratorijskih podataka) u odnosu na početni status - sigurnosna populacija u placebo kontroliranim ispitivanjima</b>		
	<b>placebo (N=997)</b>	<b>teriflunomid 14 mg (N=1002)</b>
>3 GGN	66/994 (6.6%)	80/999 (8.0%)
>5 GGN	37/994 (3.7%)	31/999 (3.1%)
>10 GGN	16/994 (1.6%)	9/999 (0.9%)
>20 GGN	4/994 (0.4%)	3/999 (0.3%)
ALT >3 GGN and TBILI >2 GGN	5/994 (0.5%)	3/999 (0.3%)

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

**Odobreno  
ALMBIH  
27.3.2024.**

### *Uticaj na krvni pritisak*

Tokom placebo kontroliranih ispitivanja u odraslih bolesnika utvrđeno je sljedeće:

- sistolni krvni pritisak je bio >140 mm Hg kod 19,9% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u poređenju sa 15,5% bolesnika koji su primali placebo;
- sistolni krvni pritisak je bio >160 mm Hg kod 3,8% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u poređenju s 2,0% bolesnika koji su primali placebo;
- dijastolini krvni pritisak je bio >90 mm Hg kod 21,4% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u poređenju s 13,6% bolesnika koji su primali placebo;

### *Infekcije*

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

### *Hematološki efekti*

U placebo kontrolisanim ispitivanjima lijeka AUBAGIO u odraslih bolesnikaprimijećeno je smanjenje srednje vrijednosti broja leukocita (<15% u odnosu na početne vrijednosti, uglavnom pad broja neutrofila i limfocita), a kod nekih bolesnika je to smanjenje bilo još i veće. Smanjenje srednjeg broja u odnosu na početne vrijednosti nastupilo je tokom prvih 6 sedmica, nakon čega se taj broj s vremenom stabilizovao tokom liječenja, ali pri sniženim vrijednostima (smanjenje manje od 15% u odnosu na početne vrijednosti). Uticaj na broj eritrocita (<2%) i trombocita (<10%) je bio manje izražen.

### *Periferna neuropatija*

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

### *Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)*

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja nije pokazalo povećan rizik od malignih bolesti kod primjene teriflunomida. Rizik od malignih bolesti, posebno limfoproliferativnih poremećaja, povećan je kod primjene nekih drugih lijekova koji utiču na imunološki sistem (klasni efekti).

### *Teške kožne reakcije*

Prijavljeni su slučajevi teških kožnih reakcija zbog uzimanja teriflunomida nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti odjeljak 4.4).

### *Astenija*

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

### *Psorijaza*

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

### *Poremećaji probavnog sistema*

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

### Pedijatrijska populacija

Ispitivani sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika (od 10 do 17 godina) koji su svaki dan primali teriflunomid općenito je bio sličan onome u odraslih bolesnika. Međutim, u ispitivanju pedijatrijskih

bolesnika (166 bolesnika: 109 u skupini koja je primala teriflunomid i 57 u skupini koja je primala placebo), slučajevi pankreatitisa prijavljeni su u 1,8% (2/109) bolesnika liječenih teriflunomidom za razliku od skupine koja je primala placebo u kojoj, u dvostruko slijepoj fazi, nije bilo prijavljenih slučajeva. Jedan od tih slučajeva doveo je do hospitalizacije i zahtijevao je korektivno liječenje. U pedijatrijskih bolesnika liječenih teriflunomidom u otvorenoj fazi ispitivanja, prijavljena su 2 dodatna slučaja pankreatitisa (jedan je bio prijavljen kao ozbiljan događaj, a drugi nije bio ozbiljan te je bio blagog intenziteta) i jedan slučaj ozbiljnog akutnog pankreatitisa (sa pseudo-papilomom). Pankreatitis je doveo do hospitalizacije u dva od ta 3 bolesnika. Klinički simptomi su uključivali bol u abdomenu, 15 mučninu i/ili povraćanje, a razine serumskih amilaza i lipaza bile su povišene. Svi su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja, postupka ubrzane eliminacije (vidjeti dio 4.4) i korektivnog liječenja. Sljedeće nuspojave češće su prijavljivane u pedijatrijskoj populaciji nego u odrasloj populaciji: • Alopecija je prijavljena u 22,0% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 12,3% bolesnika liječenih placebo. • Infekcije su prijavljene u 66,1% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 45,6% bolesnika liječenih placebo. Među njima su nazofaringitis i infekcije gornjih dišnih puteva češće prijavljeni kod primjene teriflunomida. • Povećanje razine kreatin-fosfokinaze (CPK) prijavljeno je u 5,5% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 0% bolesnika liječenih placebo. Većina slučajeva bila je povezana sa zabilježenom tjelesnom vježbom. • Parestezija je prijavljena u 11,0% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 1,8% bolesnika liječenih placebo. • Bol u abdomenu prijavljena je u 11,0% bolesnika liječenih teriflunomidom nasuprot 1,8% bolesnika liječenih placebo.

#### Prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALM BiH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALM BiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b.b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

## **4.9 Predoziranje**

### Simptomi

Nema iskustva s predoziranjem niti trovanjem teriflunomidom kod ljudi. Teriflunomid u dozi od 70 mg na dan je bio davan tokom najviše 14 dana kod zdravih ispitanika. Neželjeni efekti su bili u skladu sa sigurnosnim profilom teriflunomida kod bolesnika s multiplom sklerozom.

### Liječenje

U slučaju značajnog predoziranja ili toksičnosti, preporučuje se primjena holestiramina ili aktivnog uglja za ubrzanje eliminacije. Preporučeni postupak eliminacije je primjena holestiramina u dozi od 8 g triput na dan u trajanju od 11 dana. Ako se ta doza ne podnosi dobro, može se primijeniti holestiramin u dozi od 4 g triput na dan tokom 11 dana. Ako holestiramin nije dostupan, alternativno se može primijeniti aktivni ugalj u dozi od 50 g dvaput na dan tokom 11 dana. Osim toga, ako je to potrebno zbog podnošenja, holestiramin ili aktivni ugalj se ne moraju davati uzastopnim danima (vidjeti sekciju 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivi, Selektivni imunosupresivi,  
ATC šifra: L04AA31.

### Mehanizam djelovanja

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**27.3.2024.**

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

#### Farmakodinamički efekti

##### *Imunološki sistem*

Efekti na broj imunoloških ćelija u krvi: u placebo kontrolisanim ispitivanjima, teriflunomid u dozi od 14 mg jedanput na dan uzrokovao je blago srednje smanjenje broja limfocita od manje od  $0,3 \times 10^9/l$ , koje je nastupilo tokom prva tri mjeseca liječenja, a vrijednosti su se održale do završetka liječenja.

##### *Potencijal za produženje QT-intervalu*

U placebo kontrolisanom sveobuhvatnom ispitivanju QT-intervalu provedenom na zdravim ispitanicima, teriflunomid pri srednjim koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže, nije pokazao potencijal za produženje QTcF-intervalu u poređenju s placebom: najduže vrijeme odgovaralo je srednjoj razlici između teriflunomida i placeba od 3,45 ms, pri čemu je gornja granica 90%-tnog intervalu pouzdanosti (CI) iznosila 6,45 ms.

##### *Efekti na funkcije bubrežnih tubula*

U placebo kontrolisanim ispitivanjima primijećeno je srednje smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu od 20-30% kod bolesnika liječenih teriflunomidom u poređenju s onima koji su primali placebo. Srednje smanjenje koncentracije fosfora u serumu iznosilo je približno 10% u grupi koja je primala teriflunomid u poređenju s placebom. Ti se efekti smatraju povezanim s povećanim izlučivanjem putem bubrežnih tubula i nisu povezani s promjenama glomerularnih funkcija.

##### Klinička efikasnost i sigurnost

Efikasnost lijeka AUBAGIO je dokazana u dva placebo kontrolisana ispitivanja, TEMSO i TOWER, u kojima se ispitivala primjena teriflunomida u dozama od 7 mg na dan i 14 mg jedanput na dan kod odraslih bolesnika s RMS-om.

U ispitivanju TEMSO, ukupno 1088 bolesnika s RMS-om je bilo randomizirano u grupu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=366) ili 14 mg (n=359) ili u grupu koja je primala placebo (n=363) tokom 108 sedmica. Svi su bolesnici imali definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonaldovim kriterijima (2001)), relapsni klinički tok bolesti, s progresijom ili bez nje, te su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tokom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali rezultat  $\leq 5,5$  na proširenoj skali stepena invaliditeta (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Prosječna dob ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (91,5%), a jedna podgrupa bolesnika je imala sekundarnu progresivnu (4,7%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (3,9%). Srednji broj relapsa unutar jedne godine prije uključivanja u ispitivanje iznosio je 1,4, a 36,2% bolesnika je na početku liječenja imalo lezije na MRI označene gadolinijum kontrastnim sredstvom. Medijan EDSS rezultata na početku liječenja iznosio je 2,50; 249 bolesnika (22,9%) je na početku liječenja imalo EDSS rezultat  $> 3,5$ . Srednje trajanje bolesti od pojave prvih simptoma iznosilo je 8,7 godina. Većina bolesnika (73%) nije primala lijekove koji utiču na tok bolesti tokom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u Tabeli 1.

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

U ispitivanju TOWER, ukupno 1169 bolesnika s RMS-om je bilo randomizirano u grupu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=408) ili 14 mg (n=372) ili u grupu koja je primala placebo (n=389) u sklopu liječenja čije je trajanje bilo varijabilno i koje je završavalo 48 sedmica nakon randomizacije posljednjeg bolesnika. Svi su bolesnici imali definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonaldovim kriterijima (2005)), relapsni klinički tok bolesti, s progresijom ili bez nje te su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tokom 2 godine koje su

prethodile ispitivanju. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali rezultat  $\leq 5,5$  na proširenoj skali stepena invaliditeta (EDSS).

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

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

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

Srednji broj lezija (lezije na MRI označene gadolinium kontrastnim sredstvom) u 108.sedmici	67%***	nije mjereno
<i>Promjena u odnosu na placebo(CI<sub>95%</sub>)</i>		
Broj jedinstvenih aktivnih lezija/scan	0,38      1,18	
<i>Promjena u odnosu na placebo(CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,80 (-1,20; -0,39)****	
	0,75      2,46	
	69%, (59%;77%)****	

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

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

Efikasnost kod bolesnika s bolešću visokoga stepena aktivnosti:

U ispitivanju TEMSO je u podgrupi bolesnika s bolešću visokoga stepena aktivnosti primijećen konzistentan efekat liječenja na relapse i vrijeme do tromjesečne trajne progresije onesposobljenosti. Zbog dizajna ispitivanja visoka aktivnost bolesti se definiše kao 2 ili više relapsa tokom jedne godine, s jednom ili više lezija imbibiranih gadolinijem pri MRI slikanju mozga. U ispitivanju TOWER nije provedena slična analiza podgrupe jer nisu prikupljeni MRI podaci.

Nema podataka kod bolesnika koji nisu odgovorili na potpuni i odgovarajući ciklus liječenja beta-interferonom (liječenje obično traje najmanje godinu dana) i koji su imali najmanje 1 relaps u prethodnoj godini tokom liječenja te najmanje 9 hiperintenzivnih lezija na T2 pri MRI slikanju lobanje ili najmanje 1 leziju na MRI označene gadolinium kontrastnim sredstvom, niti kod bolesnika koji su u prethodnoj godini imali neizmijenjenu ili povećanu stopu relapsa u odnosu na prethodne 2 godine.

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

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

## Pedijatrijska populacija

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

Ispitivanje EFC11759/TERIKIDS bilo je internacionalno dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom, koje je procijenilo doze teriflunomida koje su se primjenjivale jedanput na dan (bile su prilagođene kako bi se postigla izloženost ekvivalentna dozi od 14 mg u odraslih) tijekom najviše do 96 tjedana nakon čega je uslijedio otvoreni nastavak ispitivanja. Svi su bolesnici doživjeli najmanje 1 relaps tijekom 1 godine ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Neurološke procjene provedene su kod probira te svaka 24 tjedna do završetka ispitivanja, te kod neplaniranih posjeta liječniku zbog sumnji na relaps. Bolesnici s kliničkim relapsom ili visokom MRI aktivnosti od najmanje 5 novih ili povećavajućih T2 lezija na 2 uzastopne snimke prebačeni su prije isteka 96 tjedana na otvoreni nastavak ispitivanja kako bi se osiguralo aktivno liječenje. Primarni ishod bio je vrijeme do prvog kliničkog relapsa nakon randomizacije. Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti, što god je nastupilo prvo, unaprijed je definirano kao analiza osjetljivosti jer uključuje i kliničke i MRI uvjete za prijelaz na otvoreno razdoblje.

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

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

Teriflunomid je značajno smanjio broj novih i povećavajućih T2 lezija po snimci za 55% ( $p=0,0006$ ) (post-hoc analiza prilagođena početnom broju T2 lezija: 34%,  $p=0,0446$ ), te broj T1 lezija imbibiranih gadolinijem po snimci za 75% ( $p<0,0001$ ) (Tablica 2).

Tablica 2 - klinički i MRI rezultati ispitivanja EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 ITT populacija	Teriflunomid (N=109)	Placebo (N=57)
<b>Klinički ishodi</b>		
Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa, Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa u 96. tjednu <i>Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa u 48. tjednu</i>	0,39 (0,29; 0,48) <i>0,30 (0,21; 0,39)</i>	0,53 (0,36; 0,68) <i>0,39 (0,30; 0,52)</i>
Omjer hazarda (95% CI)	0,66 (0,39; 1,11) <sup>^</sup>	
Vrijeme do prvog potvrđenog kliničkog relapsa ili visoke MRI aktivnosti, Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa ili visoke MRI aktivnosti u 96. tjednu <i>Vjerojatnost (95%CI) potvrđenog relapsa ili visoke MRI aktivnosti u 48. tjednu</i>	0,51 (0,41; 0,60) <i>0,38 (0,29; 0,47)</i>	0,72 (0,58; 0,82) <i>0,56 (0,42; 0,68)</i>
Omjer hazarda (95% CI)	0,57 (0,37; 0,87) <sup>*</sup>	
<b>Ključni MRI ishodi</b>		
Prilagođeni broj novih ili povećavajućih T2 lezija, Procjena (95% CI)	4,74 (2,12; 10,57)	10,52 (4,71; 23,50)



<i>Procjena (95% CI), post-hoc analiza prilagođena za početni broj T2 lezija</i>	3,57 (1,97; 6,46)	5,37 (2,84; 10,16)
Relativan rizik (95% CI)	0,45 (0,29; 0,71)**	
<i>Relativan rizik (95% CI), post-hoc analiza prilagođena za početni broj T2 lezija</i>	0,67 (0,45; 0,99)*	
Prilagođeni broj T1 lezija imbibiranih gadolinijem, 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)***	
<sup>^</sup> p <sub>≥</sub> 0,05 u usporedbi s placebo, * p<0,05; ** p<0,001; *** p<0,0001 Vjerojatnost se temeljila na Kaplan-Meierovoj procjeni, a 96. tjedan bio je kraj liječenja u ispitivanju.		

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AUBAGIO kod djece od rođenja do 10 godina starosti u liječenju multiple skleroze (vidjeti sekciju 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

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

Hrana nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku teriflunomida.

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

### 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 procjena vjerojatno manja od prave vrijednosti jer je kod štakora primijećena opsežna raspodjela u organe.

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

Teriflunomid se izlučuje u gastrointestinalni trakt uglavnom kroz žuč kao nepromijenjena aktivna supstanca i najvjerojatnije direktnom sekrecijom. Teriflunomid je supstrat efluksnog transportnog proteina BCRP, koji bi mogao učestvovati u direktnoj sekreciji. Tokom 21 dan, 60,1% primijenjene doze izluči se putem fecesa (37,5%) i mokraće (22,6%). Nakon postupka ubrzane eliminacije holestiraminom pronađeno je dodatnih 23,1% (uglavnom u fecesu). Na osnovu individualnih predviđanja farmakokinetičkih parametara dobivenih modelom populacijske farmakokinetičke analize primjene teriflunomida kod zdravih dobrovoljaca i oboljelih od multiple skleroze, srednje t<sub>1/2z</sub> iznosilo je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Nakon jednokratne intravenske primjene ukupan klirens teriflunomida iz tijela iznosio je 30,5 ml/h.

### *Postupak ubrzane eliminacije: holestiramin i aktivni ugalj*

Eliminacija teriflunomida iz krvotoka se može ubrzati primjenom holestiramina ili aktivnog ugalja, koji najvjerojatnije prekidaju postupak ponovne apsorpcije u crijevima. Koncentracije teriflunomida mjerene

tokom 11-dnevnog postupka ubrzanja eliminacije teriflunomida primjenom 8 g holestiramina triput na dan, 4 g kolestiramina triput na dan ili 50 g aktivnog ugalja dvaput na dan nakon prekida liječenja teriflunomidom pokazale su da navedeni protokoli efikasno ubrzavaju eliminaciju teriflunomida i tako smanjuju koncentracije teriflunomida u plazmi za više od 98%, pri čemu holestiramin djeluje brže od ugalja. Nakon prekida liječenja teriflunomidom i primjene holestiramina u dozi od 8 g triput na dan koncentracija teriflunomida u plazmi smanjena je za 52% na kraju 1. dana, 91% na kraju 3. dana, 99,2% na kraju 7. dana i 99,9% na kraju 11. dana. Izbor jednoga od tri postupka eliminacije zavisi od podnošljivosti bolesnika. Ako se holestiramin u dozi od 8 g triput na dan ne podnosi dobro, može se primijeniti holestiramin u dozi od 4 g triput na dan. Alternativno se može primijeniti aktivni ugalj (lijekovi se ne moraju primjenjivati tokom 11 uzastopnih dana, osim ako je koncentraciju teriflunomida u plazmi potrebno brzo smanjiti).

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Karakteristike u određenim grupama bolesnika

##### *Spol i starije osobe*

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

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

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

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

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

##### *Pedijatrijska populacija*

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

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

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

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

#### Toksičnost ponovljenih doza

Ponovljena peroralna primjena teriflunomida kod miševa, štakora odnosno pasa tokom najviše 3, 6 odnosno 12 mjeseci je pokazala da su glavni ciljevi toksičnosti koštana srž, limfoidni organi, usna šupljina/gastrointestinalni sistem, reproduktivni organi i gušterača. Pronađeni su i dokazi oksidacijskog efekta na eritrocite. Anemija, smanjen broj trombocita i efekti na imunološki sistem, uključujući leukopeniju, limfopeniju i sekundarne infekcije, povezane su s efektima na koštanu srž i/ili limfoidne organe. Većina efekata odražava osnovni način djelovanja spoja (inhibicija ćelija koje se dijele). Životinje su osjetljivije na farmakološke efekte, a samim time i na toksičnost teriflunomida nego ljudi. Iz tog je razloga toksičnost kod životinja utvrđena pri izloženostima koje su jednake ili manje od nivoa izloženosti pri liječenju ljudi.

#### Genotoksični i kancerogeni potencijal

Teriflunomid nije bio mutagen *in vitro* ni klastogen *in vivo*. Klastogenost primijećena *in vitro* smatra se indirektnim efektom povezanim s neravnotežom skupa nukleotida, koja je posljedica farmakologije

inhibicije DHO-DH. Sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) je uzrokovao mutagenosti i klastogenost *in vitro*, ali ne i *in vivo*.

Kod štakora i miševa nisu uočeni dokazi kancerogenosti.

#### Reproduktivna toksičnost

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

#### Toksičnost u mladunčadi

Mladunčad štakora koja je primala teriflunomid kroz usta tijekom 7 tjedana od odbića do spolne zrelosti nije imala nikakve nuspojave na rast, tjelesni ili neurološki razvoj, učenje i pamćenje, lokomotornu aktivnost, spolni razvoj ili plodnost. Nuspojave su obuhvaćale anemiju, smanjenje limfoidnih odgovora, smanjenje odgovora protutijela ovisnih o T-stanicama koji ovise o dozi i značajno smanjene koncentracije 23 IgM i IgG protutijela, što se uglavnom podudaralo s opažanjima u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u odraslih štakora. Međutim, povećanje razina B-stanica koje je primijećeno u mladunčadi štakora nije bilo primijećeno u odraslih štakora. Značaj ove razlike je nepoznat, ali dokazana je potpuna reverzibilnost kao i za većinu drugih nalaza. Mladunčad štakora bila je izložena nižim razinama od onih u djece i adolescenata pri maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. maximum recommended human dose, MRHD) zbog visoke osjetljivosti životinja na teriflunomide.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Lista pomoćnih supstanci

#### Jezgra tablete

laktoza monohidrat  
kukuruzni škrob  
celuloza, mikrokristalna  
natrij škroboglikolat (vrste A)  
hidroksipropilceluloza  
magnezij stearat

#### Ovojnica tablete

hipromeloza  
titan dioksid (E171)  
talk  
makrogol 8000  
boja *indigo carmine aluminum lake* (E132)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine

### 6.4 Posebne mjere za čuvanje lijeka

Čuvati na temperaturi do +30°C.

### 6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

Poliamid/aluminij/polivinil hlorid blisteri umetnuti u kartonsku ovojnicu i pakovani u kartonsku ovojnicu (sa 14 ili 28 film-tableta).

Jedan blister sadrži 14 film tableta.

**6.6 Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa lokalnim propisima.

**6.7 Režim izdavanja lijeka**

Rp - Lijek se izdaje uz ljekarski recept

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA****Proizvođač (administrativno sjedište)**

Sanofi Winthrop  
Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly,  
Francuska

**Proizvođač lijeka (mjesto proizvodnje)**

Opella Healthcare International SAS  
56, Route de Choisy  
60200 Compiègne  
Francuska

**Nositelj odobrenja u Bosni i Hercegovini**

Amicus Pharma d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1  
71000 Sarajevo,  
Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BOSNI I HERCEGOVINI**

AUBAGIO 14 mg film-tablete, 28 x 14 mg (2 Al/Al blistera x 14 film-tableta): 04-07.3-2-7283/20 od 26.08.2021.god.

**9. DATUM POSLJEDNE REVIZIJE TEKSTA**

**27.03.2024.**

**Odobreno  
ALMBIH  
27.3.2024.**