

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BOZILOS 14 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

BOZILOS 14 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține teriflunomidă 14 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 48 mg (corespunzând la 45 mg de lactoză anhidră).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat filmat de formă rotundă, de culoare albastru deschis, cu o linie mediană și cu diametrul de aproximativ 7 mm.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BOZILOS este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SM) (vă rugăm să citiți la pct. 5.1 informații importante privind grupele de pacienți pentru care a fost stabilită eficacitatea.)

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Doze

Adulți

La adulți, doza recomandată pentru teriflunomidă este de 14 mg, o dată pe zi.

Copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste)

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală:

- Copii și adolescenți cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.
- Copii și adolescenți cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.

La pacienții copii și adolescenți cu greutate corporală ≤40 kg, comprimatul filmat de BOZILOS poate fi divizat în două doze egale, pentru a furniza o doză exactă de 7 mg sau pentru a facilita

administrarea.

Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.

Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

BOZILOS trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, din cauza datelor insuficiente referitoare la siguranță și eficacitate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, care nu efectuează ședințe de dializă.

Pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de dializă nu au fost evaluați.

Teriflunomida este contraindicată la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată.

Teriflunomida este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii (cu vârsta sub 10 ani)

Siguranța și eficacitatea teriflunomidei la copii cu vârsta sub 10 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele filmate sunt destinate administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă. Comprimatul filmat cu linie mediană poate fi divizat în două doze egale, dacă este necesar, pentru a furniza o doză exactă sau pentru a facilita administrarea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Femei gravide sau femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu teriflunomidă și după acesta, atât timp cât concentrațiile plasmatice sunt mai mari de 0,02 mg/l (vezi pct. 4.6). Trebuie exclusă existența sarcinii înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu stări de imunodeficiență severă, de exemplu sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDA).

Pacienți cu funcție medulară semnificativ deprimată sau cu anemie, leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie semnificative.

Pacienți cu infecție activă severă, până la vindecarea acesteia (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală severă, care efectuează ședințe de dializă, deoarece experiența clinică disponibilă la acest grup de pacienți este insuficientă.

Pacienți cu hipoproteinemie severă, de exemplu în cazul sindromului nefrotic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

Înainte de tratament

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidă, trebuie evaluate următoarele:

- Tensiunea arterială
- Alanin aminotransferaza/glutamopiruvat transferaza serică (ALT/GPTS)
- Hemoleucograma completă, inclusiv formula leucocitară și numărul de trombocite.

În timpul tratamentului

În timpul tratamentului cu teriflunomidă, trebuie monitorizate următoarele:

- Tensiunea arterială
 - o Se verifică periodic
- Alanin aminotransferaza/glutamopiruvat transferaza serică (ALT/GPTS)
 - o Enzimele hepatice trebuie evaluate la interval de cel puțin patru săptămâni pe parcursul primelor 6 luni de tratament și la intervale regulate ulterior.
 - o Trebuie luată în considerare o monitorizare suplimentară atunci când BOZILOS este administrat pacienților cu afecțiuni hepatice pre-existente, în asociere cu alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau așa cum este indicat de semnele și simptomele clinice, precum greață, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie sau icter și/sau urină de culoare închisă inexplicabile. Enzimele hepatice trebuie evaluate la interval de două săptămâni în timpul primelor 6 luni de tratament și la interval de cel puțin 8 săptămâni ulterior, timp de cel puțin 2 ani de la inițierea tratamentului.
 - o În cazul în care creșterile valorilor ALT (GPTS) sunt cuprinse între de 2 și până la 3 ori limita superioară a valorilor normale, monitorizarea trebuie efectuată săptămânal.
- Hemoleucograme complete trebuie efectuate pe baza semnelor și simptomelor clinice (de exemplu infecții) din timpul tratamentului.

Procedura de eliminare accelerată

Teriflunomida este eliminată lent din plasmă. În absența unei proceduri de eliminare accelerată, durează în medie 8 luni până când se ating concentrații plasmatice mai mici de 0,02 mg/l, cu toate că, din cauza variabilității individuale a clearance-ului substanței, poate dura până la 2 ani. După întreruperea tratamentului cu teriflunomidă, se poate utiliza oricând o procedură de eliminare accelerată (vezi pct. 4.6 și 5.2 pentru detalii referitoare la procedură).

Reacții hepatice

La pacienții tratați cu teriflunomidă, s-a observat creșterea valorilor enzimelor hepatice (vezi pct. 4.8). Aceste creșteri au apărut, mai ales, în primele 6 luni de tratament.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă, au fost observate cazuri de afectare hepatică indusă medicamentos (AHIM), care uneori au pus în pericol viața. Cele mai multe cazuri de AHIM au apărut cu o perioadă de timp până la debut de câteva săptămâni sau câteva luni de la inițierea tratamentului cu teriflunomidă, însă AHIM poate apărea și în cazul utilizării prelungite.

Riscul de creștere a valorilor enzimelor hepatice și de apariție a AHIM la administrarea teriflunomidei poate fi mai mare la pacienții cu afecțiuni hepatice pre-existente, tratament concomitent cu alte medicamente hepatotoxice și/sau în cazul consumului de cantități crescute de alcool etilic. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semnale și simptomele de afectare hepatică.

Dacă este suspectată afectarea hepatică, trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă și luată în considerare procedura de eliminare accelerată. În cazul în care se confirmă valorile crescute ale enzimelor hepatice (mai mari decât 3 ori LSVN), trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă.

În cazul întreruperii tratamentului, testele pentru funcția hepatică trebuie monitorizate până la

normalizarea valorilor transaminazelor.

Hipoproteinemie

Deoarece teriflunomida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, iar această legare este dependentă de concentrația de albumină, este de așteptat ca valorile concentrației plasmatică a teriflunomidei libere să fie crescute la pacienții cu hipoproteinemie, de exemplu în cazul sindromului nefrotic. Teriflunomida nu trebuie utilizată la pacienții cu stări de hipoproteinemie severă.

Tensiune arterială

În timpul tratamentului cu teriflunomidă poate apărea creșterea tensiunii arteriale (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie controlată înainte de inițierea tratamentului cu teriflunomidă și, periodic, ulterior. Creșterea tensiunii arteriale trebuie tratată în mod adecvat înainte de și în timpul tratamentului cu teriflunomidă.

Infecții

La pacienții cu o infecție activă severă, inițierea tratamentului cu teriflunomidă trebuie amânată până la vindecarea acesteia.

În studiile placebo–controlate, nu a fost observată creșterea incidenței infecțiilor grave la administrarea teriflunomidei (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, din cauza efectului imunomodulator al teriflunomidei, dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului, iar înainte de reinițierea tratamentului trebuie reevaluate beneficiile și riscurile acestuia. Din cauza timpului de înjumătățire prelungit, poate fi avută în vedere eliminarea accelerată prin administrarea de colestiramină sau cărbune activat.

Pacienții tratați cu teriflunomidă trebuie instruiți să raporteze unui medic simptomele unor infecții. Pacienții cu infecții active acute sau cronice nu trebuie să înceapă tratamentul cu teriflunomidă până când infecția(infecțiile) nu se vindecă.

Nu este cunoscută siguranța administrării teriflunomidei la pacienți cu tuberculoză latentă, deoarece testele de depistare a tuberculozei nu au fost efectuate sistematic în cadrul studiilor clinice. Pacienții cu rezultate pozitive la testele de depistare a tuberculozei trebuie tratați conform practicii medicale standard înainte de tratament.

Reacții respiratorii

După punerea pe piață, la administrarea teriflunomidei au fost raportate boală pulmonară interstițială (BPI), precum și cazuri de hipertensiune pulmonară. Riscul poate fi crescut la pacienții care au avut BPI în antecedentele personale.

Este posibil ca boala pulmonară interstițială să prezinte un debut acut în orice moment pe parcursul tratamentului și un tablou clinic variabil.

Boala pulmonară interstițială poate fi letală. Debutul recent sau agravarea simptomelor pulmonare, cum sunt tusea persistentă și dispneea, pot fi un motiv de întrerupere a tratamentului și de efectuare a unor investigații suplimentare, după cum este necesar. Dacă este necesară întreruperea tratamentului, trebuie avută în vedere inițierea unei proceduri de eliminare accelerată.

Reacții hematologice

A fost observată o scădere medie a numărului de leucocite cu mai puțin de 15% față de valorile de la momentul inițial (vezi pct. 4.8). Ca măsură de precauție, înainte de inițierea tratamentului trebuie să fie disponibilă o hemoleucogramă completă, efectuată recent, inclusiv formula leucocitară și numărul de trombocite, iar în timpul tratamentului trebuie efectuată hemoleucograma completă în funcție de semnele și simptomele clinice (de exemplu, infecții).

La pacienții cu anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie pre-existente, precum și la pacienții cu funcție medulară deprimată sau la cei cu risc de mielosupresie, riscul de tulburări hematologice este crescut. Dacă apar astfel de reacții, trebuie avută în vedere efectuarea procedurii de eliminare accelerată (vezi mai sus) pentru scăderea valorilor plasmatică ale teriflunomidei.

În cazurile cu reacții hematologice severe, inclusiv pancitopenie, trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă și orice tratament mielosupresor concomitent și trebuie avută în vedere efectuarea procedurii de eliminare accelerată a teriflunomidei.

Reacții cutanate

La administrarea teriflunomidei, au fost raportate cazuri de reacții cutanate grave, uneori letale, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

Dacă se observă reacții cutanate și/sau la nivelul mucoaselor (stomatită ulcerativă) care ridică suspiciunea unor reacții cutanate generalizate importante și severe (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică - sindromul Lyell sau reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice), trebuie întrerupt tratamentul cu teriflunomidă și orice alt tratament asociat, posibil implicat, și trebuie inițiată imediat procedura de eliminare accelerată. În astfel de cazuri, pacienții nu trebuie expuși din nou la teriflunomidă (vezi pct. 4.3).

În timpul utilizării teriflunomidei, au fost raportate cazuri de psoriazis nou apărut (inclusiv psoriazis pustulos) și cazuri de agravare a psoriazisului preexistent. Pot fi luate în considerare întreruperea tratamentului și inițierea unei proceduri de eliminare accelerată, ținându-se cont de boala pacientului și de antecedentele medicale ale acestuia.

Neuropatie periferică

La pacienții tratați cu teriflunomidă, au fost raportate cazuri de neuropatie periferică (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților, aceasta s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu teriflunomidă. Cu toate acestea, a existat o variabilitate mare în ceea ce privește rezultatul final; de exemplu, la anumiți pacienți neuropatia s-a remis, iar la alți pacienți simptomele au persistat. Dacă un pacient tratat cu teriflunomidă dezvoltă o neuropatie periferică confirmată, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu teriflunomidă și efectuarea procedurii de eliminare accelerată.

Vaccinare

Două studii clinice au evidențiat că vaccinările cu neoantigen inactivat (prima vaccinare) sau cu antigen de rapel (reexpunere) au fost sigure și eficiente în timpul tratamentului cu teriflunomidă. Vaccinarea cu virusuri vii atenuate poate prezenta un risc de infecții și, prin urmare, trebuie evitată.

Terapii imunosupresoare sau imunomodulatoare

Deoarece leflunomida este precursorul teriflunomidei, nu este recomandată administrarea teriflunomidei în asociere cu leflunomida.

Nu a fost evaluată asocierea cu terapii antineoplazice sau imunosupresoare, utilizate în tratamentul SM. Studiile de evaluare a siguranței, în cadrul cărora teriflunomida a fost administrată în asociere cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer timp de până la un an, nu au evidențiat probleme specifice legate de siguranță, dar a fost observată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, comparativ cu administrarea de teriflunomidă în monoterapie. Siguranța pe termen lung a acestor asocieri în tratamentul sclerozei multiple nu a fost stabilită.

Schimbarea tratamentului la sau de la BOZILOS

Pe baza datelor clinice legate de administrarea teriflunomidei în asociere cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer, nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidă după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidă.

Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului, dacă administrarea de teriflunomidă este inițiată imediat, expunerea concomitentă și, prin urmare, efectele imune concomitente pot persista timp de până la 2-3 luni după întreruperea tratamentului cu natalizumab. De aceea, este necesară precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidă.

Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică al fingolimodului, după întreruperea acestuia sunt necesare un interval de 6 săptămâni fără tratament, pentru eliminarea din circulație, și o perioadă de 1 până la 2 luni pentru ca numărul de limfocite să revină în limitele valorilor normale. Inițierea administrării teriflunomidei în timpul acestui interval va determina expunerea concomitentă la

fingolimod. Aceasta poate duce la un efect cumulativ asupra sistemului imunitar și, prin urmare, se recomandă precauție.

La pacienții cu SM, $t_{1/2z}$ median a fost de aproximativ 19 zile după administrarea repetată a unor doze de 14 mg. Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu teriflunomidei, inițierea altor tratamente pe perioada reprezentată de timpul de înjumătățire multiplicat cu 5 (de aproximativ 3,5 luni, deși poate fi o perioadă mai lungă la anumiți pacienți) va determina expunerea concomitentă la teriflunomidă. Aceasta poate duce la un efect cumulativ asupra sistemului imunitar și, prin urmare, se recomandă precauție.

Interferență cu determinarea valorilor serice de calciu ionic

Măsurarea valorilor serice de calciu ionic poate indica valori fals reduse în timpul tratamentului cu leflunomidă și/sau teriflunomidă (metabolitul activ al leflunomidei), în funcție de tipul de analizor al calciului ionic utilizat (de exemplu analizor pentru gazele sanguine). Prin urmare, credibilitatea valorilor serice reduse de calciu ionic observate trebuie pusă sub semnul întrebării la pacienții tratați cu leflunomidă sau teriflunomidă. În cazul unor măsurători incerte, se recomandă determinarea concentrației totale de calciu seric corectate în funcție de albumină.

Copii și adolescenți

Pancreatită

În studiul clinic pediatric, la pacienții cărora li s-a administrat teriflunomidă au fost observate cazuri de pancreatită, unele acute (vezi pct. 4.8). Simptomele clinice au inclus dureri abdominale, greață și/sau vărsături. La acești pacienți, valorile amilazei și lipazei serice au fost crescute. Timpul până la debut a variat de la câteva luni până la trei ani. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice ale pancreatitei. Dacă se suspectează pancreatită, trebuie determinate valorile enzimelor pancreatice și ale parametrilor de laborator aferenți. Dacă pancreatita este confirmată, administrarea teriflunomidei trebuie întreruptă și trebuie inițiată procedura de eliminare accelerată (vezi pct. 5.2).

Excipienți

Comprimatele de BOZILOS conțin lactoză și sodiu.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice ale altor substanțe cu teriflunomida

Calea principală de metabolizare a teriflunomidei este hidroliza, oxidarea fiind o cale secundară.

Inductori puternici ai citocromului P450 (CYP) și ai transportorului

Administrarea concomitentă a teriflunomidei (în doză unică a 70 mg) cu doze repetate (600 mg o dată pe zi, timp de 22 de zile) de rifampicină (un inductor al CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), precum și cu un inductor al transportorilor de eflux glicoproteina P [gp-P] și proteina care determină rezistență la tratament în neoplasmul mamar [*Breast-Cancer-Resistance-Protein* BCRP] a determinat o scădere cu aproximativ 40% a expunerii la teriflunomidă. Rifampicina și alți inductori puternici cunoscuți ai CYP și ai transportorului, cum sunt carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și sunătoare trebuie utilizați cu precauție în timpul tratamentului cu teriflunomidă.

Colestiramină sau cărbune activat

La pacienții tratați cu teriflunomidă, se recomandă să nu se administreze colestiramină sau cărbune activat, cu excepția cazului în care se dorește o eliminare accelerată, deoarece acestea determină o scădere rapidă și semnificativă a concentrațiilor plasmatice de teriflunomidă. Mecanismul se consideră a fi întreruperea circuitului enterohepatic și/sau dializa gastro-intestinală a teriflunomidei.

Interacțiuni farmacocinetice ale teriflunomidei cu alte substanțe

Efectul teriflunomidei asupra substratului CYP2C8: repaglinidă

După administrarea unor doze repetate de teriflunomidă, a existat o creștere a valorilor medii ale C_{max} și ASC pentru repaglinidă (de 1,7 ori și, respectiv, de 2,4 ori), ceea ce sugerează că teriflunomida este un inhibitor al CYP2C8 *in vivo*. Prin urmare, medicamentele metabolizate de CYP2C8, cum sunt repaglinidă, paclitaxel, pioglitazonă sau rosiglitazonă trebuie utilizate cu precauție în timpul tratamentului cu teriflunomidă.

Efectul teriflunomidei asupra contraceptivelor orale: etinilestradiol 0,03 mg și levonorgestrel 0,15 mg

După administrarea repetată a unor doze de teriflunomidă, a existat o creștere a valorilor medii ale C_{max} și ASC₀₋₂₄ pentru etinilestradiol (de 1,58 ori și, respectiv, de 1,54 ori) și ale C_{max} și ASC₀₋₂₄ pentru levonorgestrel (de 1,33 ori și, respectiv, de 1,41 ori). Deși nu se anticipează ca această interacțiune a teriflunomidei să influențeze negativ eficacitatea contraceptivelor orale, trebuie avută în vedere la momentul selectării sau ajustării tratamentului contraceptiv oral utilizat concomitent cu teriflunomida.

Efectul teriflunomidei asupra substratului CYP1A2: cafeină

Dozele de teriflunomidă administrate repetat au scăzut valorile medii ale C_{max} și ASC pentru cafeină (substrat al CYP1A2) cu 18% și, respectiv, cu 55%, ceea ce sugerează că teriflunomida poate fi un inductor slab al CYP1A2 *in vivo*. Prin urmare, medicamentele metabolizate de CYP1A2 (cum sunt duloxetină, alosetron, teofilină și tizanidină) trebuie utilizate cu precauție în timpul tratamentului cu teriflunomidă, deoarece teriflunomida poate determina diminuarea eficacității acestor medicamente.

Efectul teriflunomidei asupra warfarinei

Dozele de teriflunomidă administrate repetat nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii S-warfarinei, ceea ce indică faptul că teriflunomida nu este inhibitor sau inductor al CYP2C9. Cu toate acestea, în cazul administrării teriflunomidei concomitent cu warfarina, s-a observat o scădere cu 25% a valorilor maxime ale raportului internațional normalizat (*international normalised ration* INR), comparativ cu administrarea de warfarină în monoterapie. Prin urmare, în cazul administrării warfarinei concomitent cu teriflunomida, se recomandă monitorizarea atentă și în dinamică a valorilor INR.

Efectul teriflunomidei asupra substraturilor transportorului de anioni organici 3 (OAT3):

După administrarea repetată a unor doze de teriflunomidă, a existat o creștere a valorilor medii ale C_{max} și ASC pentru cefaclor (de 1,43 ori și, respectiv, de 1,54 ori), ceea ce sugerează că teriflunomida este un inhibitor al OAT3 *in vivo*. Prin urmare, se recomandă precauție atunci când teriflunomida este administrată concomitent cu substraturi ale OAT3, cum sunt cefaclor, benzilpenicilină, ciprofloxacina, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidină, metotrexat, zidovudină.

Efectul teriflunomidei asupra substraturilor BCRP și/sau a polipeptidelor transportoare de anioni organici B1 și B3 (OATP1B1/B3):

După administrarea repetată a unor doze de teriflunomidă, a existat o creștere a valorilor medii ale C_{max} și ASC pentru rosuvastatină (de 2,65 ori și, respectiv, de 2,51 ori). Cu toate acestea, nu a existat, aparent, nicio influență a acestei creșteri a expunerii plasmatice la rosuvastatină asupra activității hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductazei. În cazul administrării concomitente cu teriflunomida, se recomandă o scădere cu 50% a dozei de rosuvastatină. De asemenea, în cazul altor substraturi ale BCRP (de exemplu metotrexat, topotecan, sulfasalazină, daunorubicină, doxorubicină) și ale familiei OATP, în special al inhibitorilor HMG-CoA reductazei (de exemplu simvastatină, atorvastatină, pravastatină, metotrexat, nateglinidă, repaglinidă, rifampicină), administrarea concomitentă cu teriflunomida trebuie efectuată cu precauție. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor expunerii excesive la medicamente și trebuie avută în vedere reducerea dozelor acestor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea la bărbați

Riscul toxicității embrio-fetale mediate de bărbat, din cauza tratamentului cu teriflunomidă, este considerat a fi scăzut (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea teriflunomidei la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Teriflunomida poate determina malformații congenitale grave atunci când este administrată în timpul sarcinii. Teriflunomida este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu teriflunomidă și după tratament, atât timp cât concentrația plasmatică a teriflunomidei este mai mare de 0,02 mg/l. În această perioadă, pacientele trebuie să discute cu medicul curant despre orice intenție de a opri sau de a modifica măsurile contraceptive. Pacientele copii și adolescentele și/sau părinții/persoanele care îngrijesc paciente copii și adolescente trebuie informate cu privire la necesitatea de a se adresa medicului curant atunci când copilul de sex feminin sau adolescenta tratată cu teriflunomidă prezintă menarhă. Trebuie oferită consiliere noilor paciente cu potențial fertil cu privire la contracepție și la riscul potențial pentru făt. Trebuie avută în vedere recomandarea unui consult ginecologic.

Pacienta trebuie sfătuită ca, în cazul oricărei întârzieri a menstruației sau al oricărui alt motiv pentru a suspecta o sarcină, să întrerupă administrarea teriflunomidei și să informeze imediat medicul pentru a efectua un test de sarcină, iar dacă testul este pozitiv, medicul și pacienta trebuie să discute despre riscul la care este expusă sarcina. Este posibil ca, la prima întârziere a menstruației, scăderea rapidă a concentrației sanguine de teriflunomidă prin inițierea procedurii de eliminare accelerată, descrisă mai jos, să scadă riscul pentru făt.

În cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenționează să rămână gravide, administrarea medicamentului trebuie oprită și este recomandată efectuarea procedurii de eliminare accelerată, pentru a atinge mai repede o concentrație mai mică de 0,02 mg/l (vezi mai jos).

Dacă nu se utilizează o procedură de eliminare accelerată, este de așteptat ca valorile concentrației plasmatice a teriflunomidei să fie mai mari de 0,02 mg/l o perioadă medie de 8 luni; cu toate acestea, la anumiți pacienți, este posibil ca atingerea unei concentrații plasmatice mai mici de 0,02 mg/l să dureze până la 2 ani. Prin urmare, înainte ca o femeie să încerce să rămână gravidă, trebuie determinată concentrația plasmatică a teriflunomidei. După ce se constată că valoarea determinată a concentrației plasmatice a teriflunomidei este mai mică de 0,02 mg/l, aceasta trebuie determinată din nou, după un interval de cel puțin 14 zile. Dacă ambele valori ale concentrației plasmatice sunt mai mici de 0,02 mg/l, nu este de așteptat un risc pentru făt.

Procedura de eliminare accelerată

După oprirea tratamentului cu teriflunomidă:

- se administrează doza de colestiramină 8 g, de 3 ori pe zi, timp de 11 zile sau se poate utiliza doza de colestiramină 4 g de trei ori pe zi, în cazul în care doza de colestiramină 8 g, administrată de trei ori pe zi, nu este bine tolerată
- alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat 50 g la interval de 12 ore, timp de 11 zile.

Cu toate acestea, după oricare dintre procedurile de eliminare accelerată este necesară și verificarea concentrațiilor plasmatice prin 2 teste separate, efectuate la interval de cel puțin 14 zile, și respectarea unei perioade de așteptare de o lună și jumătate între prima apariție a unei concentrații plasmatice cu valori mai mici de 0,02 mg/l și momentul concepției.

Atât colestiramina, cât și pulberea de cărbune activat pot influența absorbția estrogenilor și progestativelor, astfel încât utilizarea contraceptivelor orale nu poate garanta o contracepție sigură în cursul procedurii de eliminare accelerată prin administrarea colestiraminei sau a cărbunelui activat pulbere. Se recomandă utilizarea unor metode alternative de contracepție.

Alăptarea

Studiile la animale au evidențiat excreția teriflunomidei în lapte. Teriflunomida este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Rezultatele studiilor la animale nu au evidențiat efecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Deși nu există date la om, nu este anticipat niciun efect asupra fertilității la bărbat și la femeie.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Teriflunomida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

În cazul apariției unor reacții adverse, cum este amețeala, care a fost raportată pentru leflunomidă, precursorul acestui medicament, poate fi afectată capacitatea pacientului de a se concentra și de a reacționa corespunzător. În astfel de situații, pacienții trebuie să evite conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la pacienții tratați cu teriflunomidă (7 mg și 14 mg) au fost: cefalee (17,8%, 15,7%), diaree (13,1%, 13,6%), valori serice crescute ale ALT (13%, 15%), greață (8%, 10,7%) și alopecie (9,8%, 13,5%). În general, cefaleea, diareea, greața și alopecia au fost ușoare sau moderate, tranzitorii și, rareori, au determinat întreruperea tratamentului.

Teriflunomida este metabolitul principal al leflunomidei. Profilul de siguranță al leflunomidei la pacienții cu poliartrită reumatoidă sau artrită psoriazică poate fi pertinent atunci când se prescrie teriflunomidă la pacienții cu SM.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Teriflunomida a fost evaluată la un total de 2267 pacienți expuși la teriflunomidă (1155 la teriflunomidă în doză de 7 mg și 1112 teriflunomidă în doză de 14 mg), administrată o dată pe zi, pentru o durată mediană de aproximativ 672 zile în cadrul a patru studii placebo-controlate (1045 cu teriflunomidă în doză de 7 mg și 1002 pacienți cu teriflunomidă în doză de 14 mg) și a unui studiu cu comparator activ (110 pacienți în fiecare dintre grupurile de tratament cu teriflunomidă) efectuat la pacienți adulți cu forme recurente de SM (scleroză multiplă recurentă, SMR).

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse raportate pentru BOZILOS în studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, raportate pentru doza de 7 mg sau de 14 mg teriflunomidă, provenite din studii clinice efectuate la pacienți adulți. Frecvențele au fost definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Gripă Infecții ale tractului respirator superior Infecții ale tractului urinar Bronșită Sinuzită Faringită Cistită Gastroenterită virală Herpes oral Infecții dentare Laringită Tinea pedis	Infecții severe, inclusiv sepsis ^a			
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie ^b Anemie	Trombocitopenie ușoară (număr de trombocite sub 100 G/l)			
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice ușoare	Reacții de hipersensibilitate (imediată sau întârziată), inclusiv anafilaxie și angioedem			
Tulburări psihice		Anxietate				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Parestezie Sciatică Sindrom de tunel carpian	Hiperestezie Nevralgie Neuropatie periferică			
Tulburări cardiace		Palpitații				
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială ^b				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Boală pulmonară interstițială			Hipertensiune pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Greață	Pancreatită ^{b,c} Dureri abdominale superioare Vărsături Dureri dentare	Stomatită Colită			

Tulburări hepatobiliare	Creștere ^b a valorilor serice ale alanin aminotransferazei (ALT)	Creștere ^b a concentrațiilor plasmaticice ale gama-glutamiltransferazei (GGT), Creștere ^b a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei		Hepatită acută		Afectare hepatică indusă medicamentos (AHIM)
Tulburări metabolice și de nutriție			Dislipidemie			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Erupții cutanate tranzitorii Acnee	Modificări la nivelul unghiilor, Psoriazis (inclusiv psoriazis pustulos) ^{a,b} , Reacții cutanate severe ^a			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri musculo-scheletice Mialgii Artralгии				
Tulburări renale și ale căilor urinare		Polakiurie				
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Menoragii				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere Astenie ^a				
Investigații diagnostice		Scădere ponderală Scădere a numărului de neutrofile ^b Scădere a numărului de leucocite ^b Creștere a valorilor plasmaticice ale creatin fosfokinazei				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Durere post-traumatică			

^a vă rugăm să citiți paragraful cu descrierea detaliată

^b vezi pct. 4.4

^c la copii și adolescenți, frecvența este „frecvente” pe baza unui studiu clinic controlat, efectuat la copii și adolescenți; la adulți, frecvența este „mai puțin frecvente”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Alopecie

Alopecia, manifestată sub formă de subțiere a firului de păr, scădere a densității părului, cădere a părului, asociate sau nu cu modificarea texturii părului, a fost raportată la 13,9% din pacienții tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg, comparativ cu 5,1% din pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cele mai multe cazuri au descris căderea difuză sau generalizată pe tot scalpul (nu a fost raportată căderea completă a părului), au apărut cel mai frecvent în primele 6 luni de tratament și s-au remis la 121 din 139 de pacienți (87,1%) tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg. Întreruperea tratamentului din cauza alopeciei a fost de 1,3% în grupul tratat cu teriflunomidă în doză de 14 mg, comparativ cu 0,1% în grupul la care s-a administrat placebo.

Reacții hepatice

În cadrul studiilor placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, au fost depistate următoarele:

Creșterea valorilor serice ale ALT (pe baza datelor de laborator), față de valorile de la momentul inițial – evaluarea siguranței populației din studiile placebo-controlate		
	Placebo (N=997)	Teriflunomidă 14 mg (N=1002)
>3 LSVN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 LSVN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 LSVN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 LSVN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 LSVN și bilirubinemia totală		
>2 LSVN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Creșteri ușoare ale valorilor serice ale transaminazelor, valori serice ale ale ALT mai mici sau egale cu de 3 ori LSVN au fost mai frecvent observate în grupurile de tratament cu teriflunomidă, comparativ cu placebo. Frecvența creșterilor de peste 3 ori LSVN sau mai mari a fost echilibrată în cadrul grupurilor de tratament. Aceste creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor au apărut, mai ales, în primele 6 luni de tratament și au fost reversibile după oprirea acestuia. Timpul de remitere a variat între luni și ani.

Reacții asupra tensiunii arteriale

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, au fost stabilite următoarele:

- tensiunea arterială sistolică a fost mai mare de 140 mmHg la 19,9% din pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg/zi, comparativ cu 15,5% din pacienții cărora li s-a administrat placebo;
- tensiunea arterială sistolică a fost mai mare de 160 mmHg la 3,8% din pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg/zi, comparativ cu 2,0% din pacienții cărora li s-a administrat placebo;
- tensiunea arterială diastolică a fost mai mare de 90 mmHg la 21,4% din pacienții tratați cu teriflunomidă 14 mg/zi, comparativ cu 13,6% din pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Infecții

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, nu a fost observată creșterea incidenței infecțiilor grave la administrarea teriflunomidei în doză de 14 mg (2,7%), comparativ cu placebo (2,2%). Infecții oportuniste grave au apărut la 0,2% din subiecții fiecărui grup. După punerea pe piață, au fost raportate infecții severe, inclusiv sepsis, uneori letale.

Reacții hematologice

În studiile placebo-controlate efectuate cu BOZILOS la pacienți adulți, a fost observată o scădere medie a numărului de leucocite (WBC) (sub 15% față de valorile la momentul inițial, în principal scăderea neutrofilelor și limfocitelor), cu toate că la anumiți pacienți a fost observată o scădere mai mare. Această scădere a numărului mediu față de momentul inițial a apărut în timpul primelor 6 săptămâni, apoi s-a stabilizat în timp, pe parcursul tratamentului, dar la valori scăzute (o scădere cu

mai puțin de 15% față de momentul inițial). Efectul asupra numărului eritrocitelor (RBC) (sub 2%) și trombocitelor (sub 10%) a fost mai puțin pronunțat.

Neuropatie periferică

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, neuropatia periferică, incluzând atât polineuropatia, cât și mononeuropatia (de exemplu sindrom de tunel carpian), a fost raportată mai frecvent la pacienții tratați cu teriflunomidă, decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile placebo-controlate tip pivot, incidența neuropatiei periferice diagnosticată prin teste de determinare a vitezei de conducere nervoasă a fost de 1,9% (17 pacienți din 898) pentru teriflunomidă în doză de 14 mg, comparativ cu 0,4% (4 pacienți din 898) pentru placebo. Tratamentul a fost întrerupt la 5 pacienți cu neuropatie periferică, tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg. Recuperarea a fost raportată la 4 dintre acești pacienți, după întreruperea tratamentului.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

În experiența din studiile clinice nu pare să existe un risc crescut de afecțiuni maligne la administrarea teriflunomidei. Riscul afecțiunilor maligne, în special al afecțiunilor limfoproliferative, este crescut la utilizarea unor alte medicamente care influențează sistemul imunitar (efect de clasă).

Reacții cutanate severe

După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții cutanate severe la administrarea teriflunomidei (vezi pct. 4.4).

Astenie

În studiile controlate cu placebo efectuate la pacienți adulți, frecvența asteniei a fost 2,0%, 1,6% și 2,2% în cazul grupurilor de studiu cărora li s-a administrat placebo, teriflunomidă 7 mg și respectiv teriflunomidă 14 mg.

Psoriazis

În studiile controlate cu placebo, frecvența psoriazisului a fost de 0,3%, 0,3% și 0,4% în grupurile cu placebo, teriflunomidă 7 mg și, respectiv, teriflunomidă 14 mg.

Tulburări gastro-intestinale

În cadrul utilizării după punerea pe piață a teriflunomidei la adulți, a fost raportată rareori pancreatită, inclusiv cazuri de pancreatită necrozantă și pseudochist pancreatic. Evenimentele pancreatice pot apărea în orice moment în timpul tratamentului cu teriflunomidă, ceea ce poate duce la spitalizare și/sau poate necesita tratament corectiv.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță observat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 ani și 17 ani) cărora li s-a administrat teriflunomidă zilnic a fost, în general, similar cu cel observat la pacienții adulți. Cu toate acestea, în studiul pediatric (166 pacienți: 109 în grupul cu teriflunomidă și 57 în grupul cu placebo), au fost raportate cazuri de pancreatită la 1,8% (2/109) dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, comparativ cu niciunul din grupul cu placebo, în faza dublu-orb. Unul dintre aceste evenimente a dus la spitalizare și a necesitat tratament corectiv. La copii și adolescenți tratați cu teriflunomidă în faza deschisă a studiului, au fost raportate 2 cazuri suplimentare de pancreatită (unul a fost raportat ca eveniment grav, celălalt a fost un eveniment non-grav, de intensitate ușoară) și un caz de pancreatită acută gravă (cu pseudo-papilom). La doi dintre acești 3 pacienți, pancreatita a dus la spitalizare. Simptomele clinice au inclus dureri abdominale, greață și/sau vărsături, iar valorile amilazei și lipazei serice au fost crescute la acești pacienți. Toți pacienții și-au revenit după întreruperea tratamentului și efectuarea procedurii de eliminare accelerată (vezi pct. 4.4) și instituirea tratamentului corectiv.

Următoarele reacții adverse au fost raportate mai frecvent la copii și adolescenți decât la populația adultă:

- Alopecia a fost raportată la 22,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 12,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.
- Infecțiile au fost raportate la 66,1% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 45,6%

- dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dintre acestea, rinofaringita și infecțiile tractului respirator superior au fost raportate mai frecvent pentru teriflunomidă.
- Creșterea valorilor CPK a fost raportată la 5,5% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea cazurilor au fost asociate cu exerciții fizice documentate.
 - Parestezia a fost raportată la 11,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.
 - Durerea abdominală a fost raportată la 11,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă, față de 1,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există experiență referitoare la supradozajul sau intoxicația cu teriflunomidă la om. La subiecți sănătoși s-a administrat teriflunomidă în doză de 70 mg pe zi, timp de până la 14 zile. Reacțiile adverse au fost în concordanță cu profilul de siguranță al teriflunomidei la pacienții cu SM.

Abordare terapeutică

În cazul unui supradozaj sau al unei toxicități semnificative, se recomandă administrarea colestiraminei sau a cărbunelui activat pentru a accelera eliminarea. Procedura de eliminare recomandată este administrarea de colestiramină în doză de 8 g, de trei ori pe zi, timp de 11 zile. Dacă această doză nu este bine tolerată, se poate administra colestiramină în doză de 4 g, de trei ori pe zi, timp de 11 zile. Alternativ, atunci când colestiramina nu este disponibilă, se poate administra, de asemenea, cărbune activat 50 g de două ori pe zi, timp de 11 zile. În plus, dacă este necesar din motive de tolerabilitate, nu este nevoie ca administrarea de colestiramină sau cărbune activat să se efectueze în zile consecutive (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA31

Mecanism de acțiune

Teriflunomida este un medicament imunomodulator, cu proprietăți antiinflamatorii, care inhibă selectiv și reversibil enzima mitocondrială dihidroorotat dehidrogenaza (DHO-DH), care este legată funcțional de lanțul respirator. Ca o consecință a inhibării, teriflunomida scade, în general, proliferarea celulelor care se divid rapid și care depind de sinteza *de novo* a pirimidinei pentru a se dezvolta. Mecanismul exact prin care teriflunomida își exercită efectul terapeutic în SM nu este complet înțeles, dar este mediat de scăderea numărului de limfocite.

Efecte farmacodinamice

Sistemul imunitar

Efecte asupra numărului de celule ale sistemului imunitar din sânge: în studiile placebo-controlate, administrarea de teriflunomidă în doză de 14 mg o dată pe zi a determinat o scădere medie ușoară a

numărului de limfocite, cu mai puțin de $0,3 \times 10^9/l$, care a apărut în primele 3 luni de tratament, iar valorile s-au menținut până la încheierea tratamentului.

Potențial de prelungire a intervalului QT

Într-un studiu placebo-controlat de evaluare aprofundată a efectului asupra intervalului QT, efectuat la subiecți sănătoși, teriflunomida nu a demonstrat niciun potențial de prelungire a intervalului QTcF la concentrațiile plasmatiche medii de la starea de echilibru, comparativ cu placebo: cea mai mare diferență dintre timpii medii comparați pentru teriflunomidă și placebo a fost de 3,45 ms, limita superioară a Î 90% fiind de 6,45 ms.

Efect asupra funcțiilor tubulare renale

În studiile placebo-controlate, la pacienții tratați cu teriflunomidă au fost observate scăderi medii ale valorilor acidului uric seric într-un interval cuprins între 20% și 30%, comparativ cu placebo. Scăderea medie a valorilor fosforului seric a fost de aproximativ 10% în grupul de tratament cu teriflunomidă, comparativ cu placebo. Se consideră că aceste efecte sunt legate de creșterea excreției tubulare renale și nu de modificări ale funcțiilor glomerulare.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea teriflunomidei a fost demonstrată în două studii placebo-controlate, studiile TEMSO și TOWER, care au evaluat dozele de teriflunomidă de 7 mg și 14 mg, administrate o dată pe zi, la pacienții adulți cu SMR.

Un total de 1088 de pacienți cu SMR au fost randomizați în studiul TEMSO pentru a li se administra teriflunomidă în doză de 7 mg (n=366) sau de 14 mg (n=359) sau placebo (n=363), timp de 108 săptămâni. Toți pacienții au avut un diagnostic cert de SM (bazat pe criteriile McDonald (2001)), au prezentat o evoluție clinică însoțită de recăderi, cu sau fără progresie, și au prezentat cel puțin o recădere în anul precedent studiului sau cel puțin două recăderi în timpul celor 2 ani anteriori studiului. La includerea în studiu, pacienții au avut un scor $\leq 5,5$ pe Scala extinsă de evaluare a gradului de dizabilitate (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS). Vârsta medie a populației din studiu a fost de 37,9 ani. Majoritatea pacienților au avut scleroză multiplă recurent-remisivă (91,5%), dar un subgrup de pacienți au avut scleroză multiplă secundar progresivă (4,7%) sau scleroză multiplă progresivă în pusee (3,9%). Numărul mediu de recăderi din timpul anului dinaintea includerii în studiu a fost de 1,4, iar 36,2% din pacienți au avut leziuni evidențiate cu gadolinium la momentul inițial. Scorul EDSS median la momentul inițial a fost 2,50; 249 de pacienți (22,9%) au avut un scor EDSS peste 3,5 la momentul inițial. Durata medie a bolii, de la apariția primelor simptome, a fost de 8,7 ani. Majorității pacienților (73%) nu li s-a administrat terapie modulatorie în timpul celor 2 ani anteriori includerii în studiu. Rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 1.

Rezultatele obținute la monitorizarea pe o perioadă îndelungată în studiul de extensie TEMSO privind siguranța pe termen lung (durata mediană totală a tratamentului de aproximativ 5 ani, durata maximă a tratamentului de aproximativ 8,5 ani) nu au prezentat date noi sau neașteptate privind siguranța.

Un total de 1169 de pacienți cu SMR au fost randomizați în studiul TOWER, pentru a li se administra teriflunomidă în doză de 7 mg (n=408) sau de 14 mg (n=372) sau placebo (n=389), pe o perioadă variabilă de tratament, care se încheia la 48 de săptămâni după randomizarea ultimului pacient. Toți pacienții au avut un diagnostic cert de SM (bazat pe criteriile McDonald (2005)), au prezentat o evoluție clinică însoțită de recăderi, cu sau fără progresie, și au manifestat cel puțin o recădere în anul precedent studiului sau cel puțin două recăderi în timpul celor 2 ani anteriori studiului. La includerea în studiu, pacienții au avut un scor $\leq 5,5$ pe scala extinsă de evaluare a gradului de dizabilitate (EDSS). Vârsta medie a populației din studiu a fost de 37,9 ani. Majoritatea pacienților au avut scleroză multiplă recurent-remisivă (97,5%), dar un subgrup de pacienți au avut scleroză multiplă secundar progresivă (0,8%) sau scleroză multiplă progresivă în pusee (1,7%). Numărul mediu de recăderi apărute pe parcursul anului anterior includerii în studiu a fost de 1,4. Leziuni evidențiate cu gadolinium la momentul inițial: nu există date. Scorul EDSS median la momentul inițial a fost 2,50; 298 de pacienți (25,5%) au avut un scor EDSS peste 3,5 la momentul inițial. Durata medie a bolii, de la apariția primelor simptome, a fost de 8,0 ani. La majoritatea pacienților (67,2%) nu s-a administrat terapie modificatoare a evoluției bolii în timpul celor 2 ani anteriori includerii în studiu. Rezultatele

studiului sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1 Rezultate principale (pentru doza aprobată, populația în intenție de tratament)

	Studiul TEMSO		Studiul TOWER	
	Teriflunomidă 14 mg	Placebo	Teriflunomidă 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Rezultate clinice				
Frecvența recăderilor ajustată în funcție de ani	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Diferența riscului (Î 95%)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Fără recăderi săptămâna 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Risc relativ (Î 95%)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
Progresie susținută a dizabilității la 3 luni săptămâna 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Risc relativ (Î 95%)</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
Progresie susținută a dizabilității la 6 luni săptămâna 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Risc relativ (Î 95%)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Criterii finale de evaluare IRM				
⁽¹⁾ Modificare a ÎL săptămâna 108	0,72	2,21	Nu a fost determinată	
<i>Modificare față de placebo</i>	67%***			
Număr mediu de leziuni evidențiate cu gadolinium la săptămâna 108	0,38	1,18		
<i>Modificare față de placebo (Î 95%)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Număr de leziuni unice active/investigație	0,75	2,46		
<i>Modificare față de placebo (Î 95%)</i>	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 comparativ cu placebo

(1) ÎL: „încărcătură” lezională: volumul total al leziunilor (hipointense în secvențele T2 și T1), exprimat în ml

Eficacitate la pacienți cu activitate crescută a bolii

În studiul TEMSO, la un subgrup de pacienți (n=127) a fost observat un efect terapeutic constant asupra recăderilor și a timpului până la progresia susținută a dizabilității la 3 luni. Datorită protocolului studiului, activitatea crescută a bolii a fost definită ca două sau mai multe recăderi într-un an și asociate cu una sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinium la IRM cerebral. În studiul TOWER, nu a fost efectuată o analiză similară pe subgrupe de pacienți, deoarece nu au fost obținute date IRM. Nu sunt disponibile date la pacienții care nu au răspuns la un ciclu de tratament complet și adecvat (în mod obișnuit, cel puțin un an de tratament) cu interferon beta, care au avut cel puțin o recădere în anul anterior în timp ce se aflau în tratament și cel puțin 9 leziuni hiperintense în secvența T2 la IRM cerebral sau cel puțin o leziune evidențiată cu gadolinium, sau la pacienții cu o frecvență nemodificată a recăderilor sau crescută în anul anterior, comparativ cu cei 2 ani anteriori.

TOPIC a fost un studiu placebo-controlat, dublu-orb, care a evaluat dozele de teriflunomidă de 7 mg și 14 mg, administrate o dată pe zi, timp de până la 108 săptămâni, la pacienți cu un prim episod clinic de demielinizare (vârsta medie de 32,1 ani). Criteriul final principal de evaluare a fost intervalul de timp până la al doilea episod clinic (recădere). În total, 618 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra teriflunomidă în doză de 7 mg (n=205) sau 14 mg (n=216) sau placebo (n=197). Riscul unui al doilea episod clinic pe parcursul a 2 ani a fost de 35,9% în grupul cu administrare de placebo și

de 24,0% în grupul de tratament cu teriflunomidă în doză de 14 mg (risc relativ: 0,57, interval de încredere 95%: între 0,38 și 0,87, $p=0,0087$). Rezultatele din studiul TOPIC au confirmat eficacitatea teriflunomidei în SMRR (inclusiv în SMRR incipientă, cu un prim eveniment clinic de demielinizare și leziuni diseminate în timp și spațiu la IRM).

Eficacitatea teriflunomidei a fost comparată cu cea a interferonului beta-1a administrat subcutanat (în doza recomandată de 44 μ g de trei ori pe săptămână) la 324 de pacienți randomizați într-un studiu (TENERE), cu o durată minimă a tratamentului de 48 de săptămâni (maximum 114 săptămâni). Criteriul final principal de evaluare a fost riscul de eșec al tratamentului (recădere confirmată sau întreruperea definitivă a tratamentului, oricare dintre acestea a survenit prima). Numărul de pacienți din grupul tratat cu teriflunomidă în doză de 14 mg la care s-a oprit tratamentul a fost de 22 din 111 (19,8%), motivele fiind reacțiile adverse (10,8%), absența eficacității (3,6%), alt motiv (4,5%) și pierderea din urmărire (0,9%). Numărul de pacienți din grupul tratat cu interferon beta-1a administrat subcutanat la care s-a întrerupt definitiv tratamentul a fost de 30 din 104 (28,8%), motivele fiind reacțiile adverse (21,2%), absența eficacității (1,9%), alt motiv (4,8%) și complianța scăzută la protocol (1%). Teriflunomida în doză de 14 mg/zi nu a fost superioară față de interferonul beta-1a în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare: procentul estimat de pacienți cu eșec al tratamentului la 96 de săptămâni, utilizând metoda Kaplan-Meier, a fost de 41,1%, comparativ cu 44,4% (grupul de tratament cu teriflunomidă în doză de 14 mg, comparativ cu grupul de tratament cu interferon beta-1a, $p=0,595$).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 ani și 17 ani)

Studiul EFC11759/TERIKIDS a fost un studiu internațional, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 ani și 17 ani, cu SM recurent-remisivă, care a evaluat dozele de teriflunomidă administrate o dată pe zi (ajustate pentru a ajunge la o expunere echivalentă cu doza de 14 mg la adulți), timp de până la 96 săptămâni, urmat de o extensie deschisă. Toți pacienții au prezentat cel puțin 1 recădere pe parcursul a 1 an sau cel puțin 2 recăderi pe parcursul a 2 ani anterior studiului. Au fost efectuate evaluări neurologice la screening și la fiecare 24 săptămâni, până la finalizare, și la vizite neprogramate în cazul suspectării unei recăderi. Pacienții cu recădere clinică sau cu activitate IRM crescută, de cel puțin 5 leziuni T2 noi sau mărite la două examene consecutive, au fost trecuți înainte de 96 săptămâni la extensia deschisă, pentru a se asigura tratamentul activ. Criteriul final principal de evaluare a fost timpul până la prima recădere clinică după randomizare. Timpul până la prima recădere clinică confirmată sau activitatea IRM crescută, oricare dintre acestea a survenit prima, a fost predefinit ca analiză de sensibilitate, deoarece include atât condiția clinică, cât și cea IRM care califică pentru trecerea la perioada deschisă.

Un total de 166 pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra teriflunomidă ($n=109$) sau placebo ($n=57$). La înrolare, pacienții din studiu au avut un scor EDSS $\leq 5,5$; vârsta medie a fost de 14,6 ani; greutatea medie a fost de 58,1 kg; durata medie a bolii de la diagnosticare a fost de 1,4 ani; și leziunile medii evidențiate cu gadolinium per examen IRM în secvența T1 au fost de 3,9 leziuni la momentul inițial. Toți pacienții au avut SM recurent-remisivă, cu un scor EDSS median de 1,5 la momentul inițial. Durata medie a tratamentului a fost de 362 zile pentru placebo și 488 zile pentru teriflunomidă. Trecerea de la perioada dublu-orb la tratamentul deschis din cauza activității IRM crescute a fost mai frecventă decât se anticipase și mai frecventă și instalată mai devreme în grupul cu placebo decât în grupul cu teriflunomidă (26% pentru placebo, 13% pentru teriflunomidă).

Teriflunomida a scăzut riscul de recădere clinică cu 34% în raport cu placebo, fără a atinge semnificația statistică ($p = 0,29$) (Tabelul 2). În analiza de sensibilitate predefinită, teriflunomida a obținut o scădere semnificativă statistic a riscului compus din recidiva clinică sau activitate IRM crescută cu 43% comparativ cu placebo ($p = 0,04$) (Tabelul 2).

Teriflunomida a scăzut semnificativ numărul de leziuni în secvența T2 noi și mărite per examen, cu 55% ($p=0,0006$) (analiză post-hoc ajustată și pentru numărul inițial în secvența T2: 34%, $p=0,0446$), și numărul de leziuni evidențiate cu gadolinium în secvența T1 per examen, cu 75% ($p < 0,0001$) (tabelul 2).

Tabelul 2 Rezultate clinice și IRM provenite din studiul EFC11759/TERIKIDS

Populația ITT din studiul EFC11759	Teriflunomidă (N=109)	Placebo (N=57)
Criterii clinice finale de evaluare		
Perioada de timp până la prima recădere clinică confirmată, Probabilitatea (ÎÎ 95%) de recădere confirmată în săptămâna 96 <i>Probabilitatea (ÎÎ 95%) de recădere confirmată în săptămâna 48</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>
Rata de risc (ÎÎ 95%)	0,66 (0,39, 1,11) [^]	
Perioada de timp până la prima recădere clinică confirmată sau activitate IRM crescută, Probabilitatea (ÎÎ 95%) de recădere confirmată sau activitate IRM crescută în săptămâna 96 <i>Probabilitatea (ÎÎ 95%) de recădere confirmată sau activitate IRM crescută în săptămâna 48</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>
Rata de risc (ÎÎ 95%)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Criterii finale de evaluare IRM cheie		
Număr ajustat de leziuni noi sau mărite în secvența T2, Estimare (ÎÎ 95%) <i>Estimare (ÎÎ 95%), analiză post-hoc ajustată, de asemenea, pentru numărul în secvența T2 de la momentul inițial</i>	4,74 (2,12, 10,57) <i>3,57 (1,97, 6,46)</i>	10,52 (4,71, 23,50) <i>5,37 (2,84, 10,16)</i>
Risc relativ (ÎÎ 95%) <i>Risc relativ (ÎÎ 95%), analiză post-hoc ajustată, de asemenea, pentru numărul în secvența T2 de la momentul inițial</i>	0,45 (0,29, 0,71)** <i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Număr ajustat de leziuni evidențiate cu gadolinium în secvența T1, Estimare (ÎÎ 95%)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,25 (0,13, 0,51)***	
[^] p≥0,05 comparativ cu placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Probabilitatea s-a bazat pe estimarea Kaplan-Meier, iar săptămâna 96 a fost sfârșitul perioadei de tratament din studiu (<i>end of treatment - EOT</i>).		

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu teriflunomidă la copii, începând de la naștere și până la vârsta de sub 10 ani, în tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Valoarea mediană a intervalului de timp până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime este cuprinsă între 1 oră și 4 ore de la administrarea dozei, în cazul administrării orale repetate de doze de teriflunomidă, cu o biodisponibilitate mare (aproximativ 100%).

Alimentele nu au un efect relevant clinic asupra farmacocineticii teriflunomidei.

Valorile medii prezise ale parametrilor farmacocinetici, calculate pe baza analizei farmacocinetice populaționale (PopPK), utilizând date obținute la voluntari sănătoși și pacienți cu SM, arată că există o creștere lentă până la concentrația plasmatică de la starea de echilibru (adică aproximativ 100 de zile (3,5 luni) pentru a atinge o valoare de 95% din concentrațiile plasmatice de la starea de echilibru), iar rata de acumulare ASC estimată este crescută de aproximativ 34 ori.

Distribuție

Teriflunomida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99%), probabil de albumină, și este distribuită, în principal, în plasmă. Volumul de distribuție după o singură administrare intravenoasă (i.v.) este de 11 litri. Cu toate acestea, cel mai probabil, acest volum este subestimat, deoarece la șobolan a fost observată o distribuție largă în organe.

Metabolizare

Teriflunomida este metabolizată moderat și este singura componentă depistată în plasmă. Calea principală de metabolizare a teriflunomidei este hidroliza, oxidarea fiind o cale secundară. Căile secundare implică oxidarea, N-acetilarea și conjugarea cu sulfat.

Eliminare

Teriflunomida se excretă în tractul gastro-intestinal, în principal prin bilă, sub formă de substanță activă nemodificată, și cel mai probabil prin secreție directă. Teriflunomida este un substrat al transportorului de eflux BCRP, care poate fi implicat în secreția directă. După 21 de zile, 60,1% din doza administrată este eliminată prin materiile fecale (37,5%) și urină (22,6%). După procedura de eliminare rapidă cu colestiramină, s-a recuperat o cantitate suplimentară de 23,1% (cea mai mare parte în materiile fecale). Pe baza predicției individuale a parametrilor farmacocinetici, utilizând modelul PopPK al teriflunomidei la voluntarii sănătoși și pacienții cu SM, $t_{1/2z}$ median a fost de aproximativ 19 zile după administrarea repetată a unor doze de 14 mg. După o singură administrare intravenoasă, clearance-ul total al teriflunomidei din organism este de 30,5 ml/oră.

Procedura de eliminare accelerată: colestiramină și cărbune activat

Eliminarea teriflunomidei din circulație poate fi accelerată prin administrarea de colestiramină sau cărbune activat, probabil prin întreruperea proceselor de reabsorbție de la nivel intestinal.

Concentrațiile de teriflunomidă determinate în timpul unei proceduri de eliminare accelerată a teriflunomidei, cu durata de 11 zile, efectuată după oprirea tratamentului cu teriflunomidă, fie cu colestiramină în doză de 8 g, administrată de trei ori pe zi, fie cu colestiramină în doză de 4 g, administrată de trei ori pe zi, fie cu cărbune activat în doză de 50 g, administrat de două ori pe zi, au demonstrat că aceste scheme de tratament au fost eficiente în accelerarea eliminării teriflunomidei, determinând o scădere cu peste 98% a concentrațiilor plasmatice ale teriflunomidei, efectul colestiraminei fiind mai rapid decât cel al cărbunelui activat. După întreruperea tratamentului cu teriflunomidă și administrarea de colestiramină în doză de 8 g de trei ori pe zi, concentrația plasmatică de teriflunomidă a scăzut cu 52% la sfârșitul primei zile, cu 91% la sfârșitul zilei a 3-a, cu 99,2% la sfârșitul zilei a 7-a și cu 99,9% la sfârșitul zilei a 11-a. Alegerea uneia dintre cele trei proceduri de eliminare trebuie să depindă de tolerabilitatea pacientului. În cazul în care colestiramină în doză de 8 g, administrată de trei ori pe zi, nu este bine tolerată, se poate utiliza colestiramină în doză de 4 g, administrată de trei ori pe zi. Alternativ, se poate administra, de asemenea, cărbune activat (nu este necesar ca cele 11 zile să fie consecutive, cu excepția cazului în care este nevoie să se scadă rapid concentrația plasmatică a teriflunomidei).

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea sistemică se mărește în mod dependent de doză, după administrarea orală de teriflunomidă în doze de la 7 mg la 14 mg.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Sex și vârstnici

La subiecții sănătoși și la pacienții cu SM, pe baza analizei PopPK, au fost identificate câteva surse de variabilitate intrinsecă: vârsta, greutatea corporală, sexul, rasa și valorile albuminemiciei și bilirubinemiciei. Cu toate acestea, influența acestora rămâne limitată ($\leq 31\%$).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară și moderată nu au avut nicio influență asupra farmacocineticii teriflunomidei. Prin urmare, nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Cu toate acestea, teriflunomida este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală

Insuficiența renală severă nu a avut nicio influență asupra farmacocineticii teriflunomidei. Prin urmare, nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă.

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu greutate corporală > 40 kg tratați cu 14 mg o dată pe zi, expunerile la starea de echilibru au fost în intervalul observat la pacienții adulți tratați cu aceeași schemă de tratament. La copii și adolescenți cu greutate corporală ≤40 kg, tratamentul cu 7 mg o dată pe zi (pe baza datelor clinice limitate și a simulărilor) a condus la expuneri la starea de echilibru în intervalul observat la pacienții adulți tratați cu 14 mg o dată pe zi.

Concentrațiile minime observate la starea de echilibru au fost foarte variabile între indivizi, așa cum s-a observat la pacienții adulți cu SM.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doze repetate

Administrarea orală repetată de teriflunomidă la șoarece, șobolan și câine, timp de până la 3 luni, 6 luni și, respectiv, 12 luni a evidențiat faptul că țintele majore ale toxicității sunt măduva osoasă, organele limfoide, cavitatea bucală/tractul gastro-intestinal, aparatul reproducător și pancreasul. De asemenea, a fost evidențiat un efect oxidativ asupra eritrocitelor. Anemia, scăderea numărului de trombocite și efectele asupra sistemului imunitar, inclusiv leucopenia, limfopenia și infecțiile secundare au fost asociate cu efectele asupra măduvei osoase și/sau a organelor limfoide. Majoritatea efectelor reflectă modul principal de acțiune a medicamentului (inhibarea celulelor care se divid). Animalele sunt mai sensibile decât oamenii la efectele farmacologice ale teriflunomidei și, prin urmare, la toxicitatea acesteia. În consecință, toxicitatea la animale a fost evidențiată la expuneri echivalente sau mai mici decât valorile terapeutice la om.

Potențial genotoxic și carcinogen

Teriflunomida nu a fost mutagenă *in vitro* sau clastogenă *in vivo*. Efectul clastogen observat *in vitro* a fost considerat a fi un efect indirect legat de dezechilibrul nucleotidic determinat de efectul farmacologic de inhibare a DHO-DH. Metabolitul secundar TFMA (4-trifluorometilanilină) a determinat efecte mutagene și clastogene *in vitro*, dar nu *in vivo*.

Nu au fost evidențiate efecte carcinogene la șobolan și șoarece.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Fertilitatea nu a fost afectată la șobolan, în ciuda reacțiilor adverse ale teriflunomidei asupra aparatului reproducător la masculi, inclusiv scăderea numărului spermatozoizilor. Nu au existat malformații externe la puii de șobolan obținuți din masculi la care s-a administrat teriflunomidă înainte de împerecherea cu femele de șobolan netratate. Teriflunomida a fost embriotoxică și teratogenă la șobolan și iepure la doze situate în intervalul terapeutic la om. Reacțiile adverse asupra puilor au fost observate, de asemenea, atunci când teriflunomida a fost administrată la femele gestante, în timpul perioadei de gestație și al alăptării. Riscul toxicității embrio-fetale mediate de bărbat, din cauza tratamentului cu teriflunomidă, este considerat a fi scăzut. La femeie, este de așteptat ca expunerea plasmatică estimată, după contactul cu sperma unui pacient aflat în tratament, să fie de 100 de ori mai mică decât expunerea plasmatică după administrarea orală a dozei de teriflunomidă 14 mg.

Toxicitate juvenilă

Progeniturile tinere de șobolan cărora li s-a administrat teriflunomidă timp de 7 săptămâni, de la înțarcare până la maturitate sexuală, nu au manifestat reacții adverse asupra creșterii, dezvoltării fizice sau neurologice, capacității de învățare și memoriei, activității locomotorii, dezvoltării sexuale sau fertilității. Reacțiile adverse au cuprins anemie, scăderea responsivității sistemului limfoid, scăderea răspunsului prin formare de anticorpi dependent de limfocitele T, în funcție de doză, și scăderea considerabilă a concentrațiilor de IgM și IgG, care au coincis în general cu observațiile din studiile de toxicitate la doze repetate, efectuate la șobolani adulți. Cu toate acestea, creșterea numărului de limfocite B observată la șobolani tineri nu a fost observată la șobolani adulți. Semnificația acestei diferențe nu este cunoscută dar, ca pentru majoritatea celorlalte constatări, a fost demonstrată reversibilitatea completă.

Ca urmare a sensibilității crescute a animalelor la teriflunomidă, șobolani tineri au fost expuși la concentrații mai scăzute decât cele la copii și adolescenți pentru doza maximă recomandată la om (*maximum recommended human dose* MRHD).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

lactoză monohidrat
amidon de porumb
celuloză microcristalină
hidroxipropilceluloză
amidonglicolat de sodiu
talc
stearat de calciu

Film de acoperire

hipromeloză
dioxid de titan (E171)
macrogol 8000
lac de aluminiu Indigo Carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii de carton cu blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 14 comprimate filmate fiecare.
Cutii cu 28 sau 84 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapesta, Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14812/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: decembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022