

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Teriflunomidă Teva comprimate filmate 14 mg

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 14 mg de teriflunomidă.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 72,25 mg de lactoză monohidrat (echivalent cu 68,64 mg de lactoză).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat de culoare albastră și formă rotundă, de aproximativ 6,6 mm în diametru și grosime de 4,1 mm, marcat cu "TV" pe o față și cu "Y12" pe cealaltă față a comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Teriflunomidă Teva este indicat pentru tratamentul pacienților adulți și pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste cu scleroză multiplă (SM) recurent-remisivă (vezi pct. 5.1 pentru informații importante privind populația la care a fost stabilită eficacitatea).

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Adulți

La adulți, doza recomandată de teriflunomidă este de 14 mg cu administrare 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 se stabilește în funcție de greutatea corporală:

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

Teriflunomidă Teva 14 mg comprimate filmate nu este adecvat pentru copii și adolescenți cu greutatea corporală ≤ 40 kg. Sunt disponibile alte medicamente care conțin o concentrație mai mică de teriflunomidă (sub formă de comprimate filmate 7 mg).

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

Comprimatele filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

Grupe speciale

Vârstnici

Teriflunomidă Teva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste deoarece nu există suficiente date privind siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă care nu fac dializă.

Nu au fost evaluați pacienții cu insuficiență renală severă tratați prin dializă. Teriflunomida este contraindicată la această populație de pacienți (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei 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 și adolescenți cu vârsta sub 10 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele filmate sunt pentru administrare pe cale orală. Comprimatele se administrează întregi cu puțină apă.

4.3 Contraindicații

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

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

Femei gravide sau femei de vârsta fertilă care nu utilizează metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu teriflunomidă și ulterior, atât timp cât nivelurile plasmatice se situează peste 0,02 mg/l (vezi pct. 4.6). Înainte de inițierea tratamentului trebuie să se excludă prezența sarcinii (vezi pct. 4.6).

Femei care alăptează (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu status de imunodeficiență severă, de exemplu sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA).

Pacienți cu disfuncție medulară semnificativă sau anemie marcată, leucopenie, neutropenie sau trombocitopenie.

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

Pacienți cu insuficiență renală severă tratați prin dializă, deoarece experiența clinică referitoare la această categorie de pacienți este insuficientă.

Pacienți cu hipoproteinemie severă, de exemplu, în sindromul nefrotic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizare

Înainte de inițierea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu teriflunomidă se vor determina următorii parametri:

- Tensiunea arterială
- Alaninaminotransferaza/transaminaza glutampiruvică serică (ALT/SGPT)
- Hemoleucograma completă cu formulă leucocitară și număr de trombocite.

Pe durata tratamentului

Pe durata tratamentului cu teriflunomidă se vor monitoriza următoarele:

- Tensiunea arterială
 - Se măsoară periodic
- Alaninaminotransferaza/transaminaza glutampiruvică serică (ALT/SGPT)
 - Enzimele hepatice trebuie determinate cel puțin o dată la patru săptămâni pe durata primelor 6 luni de tratament și periodic ulterior.
 - Se va avea în vedere monitorizarea suplimentară când teriflunomida se administrează la pacienți cu tulburări hepatice pre-existente, concomitent cu alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau în funcție de semnele și simptomele clinice, cum ar fi senzația inexplicabilă de greață, vărsăturile, durerea abdominală, fatigabilitatea, anorexia sau icterul și/sau urina închisă la culoare. Nivelul enzimelor hepatice trebuie evaluat la fiecare două săptămâni pe durata primelor 6 luni de tratament și la interval de cel puțin 8 săptămâni ulterior timp de cel puțin 2 ani de la inițierea tratamentului.
 - Pentru creșteri ale ALT (SGPT) de 2 și 3 ori peste limita superioară a valorilor normale (LSVN), monitorizarea trebuie efectuată săptămânal.
- Hemoleucograma completă se va efectua în funcție de semnele și simptomele clinice (cum ar fi infecții) pe durata tratamentului.

Procedura accelerată de eliminare

Teriflunomida este eliminată lent din plasmă. În absența unei proceduri accelerate de eliminare, durează, în medie, 8 luni până atingerea unor concentrații plasmatice sub 0,02 mg/l, însă, din cauza variațiilor individuale corelate cu eliminarea substanței, aceasta poate dura până la 2 ani. Se poate recurge la o procedură accelerată de eliminare în orice moment după oprirea tratamentului cu teriflunomidă (vezi pct. 4.6 și 5.2 pentru detalii referitoare la procedură).

Efecte hepatice

Au fost observate creșteri ale nivelurilor enzimelor hepatice la pacienții tratați cu teriflunomidă (vezi pct. 4.8). Aceste creșteri au survenit în principal în primele 6 luni de tratament.

Au fost observate cazuri de leziuni hepatice induse de medicament (LHIM) pe durata tratamentului cu teriflunomidă, uneori amenințătoare de viață. Majoritatea cazurilor de LHIM au survenit în interval de câteva săptămâni sau luni după inițierea tratamentului cu teriflunomidă, însă LHIM pot surveni și în condițiile administrării de durată.

Riscul de creșteri ale nivelului enzimelor hepatice și de LHIM asociat teriflunomidei ar putea fi mai mare la pacienții cu tulburări hepatice pre-existente, la cei care primesc tratament concomitent cu alte medicamente hepatotoxice și/sau care consumă cantități mari de alcool. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor leziunilor hepatice.

Tratamentul cu teriflunomidă trebuie întrerupt și se va avea în vedere procedura accelerată de eliminare în cazul în care se suspicionează prezența unei leziuni hepatice. În cazul în care se confirmă creșteri ale enzimelor hepatice (care depășesc niveluri de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale), se va întrerupe tratamentul cu teriflunomidă.

În cazul opririi tratamentului, se vor monitoriza testele hepatice până la normalizarea nivelurilor transaminazelor.

Hipoproteinemie

Deoarece teriflunomida prezintă un nivel înalt de legare de proteine și deoarece legarea este dependentă de concentrațiile de albumină, se anticipează creșterea concentrațiilor plasmatice libere de teriflunomidă la pacienții cu hipoproteinemie, de exemplu, în sindromul nefrotic. Nu li se va administra teriflunomidă pacienților cu afecțiuni medicale care se asociază cu hipoproteinemie severă.

Tensiune arterială

Poate surveni creșterea nivelurilor tensiunii arteriale pe durata tratamentului cu teriflunomidă (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de inițierea tratamentului cu teriflunomidă și periodic ulterior. Valorile crescute ale tensiunii arteriale trebuie gestionate în manieră adecvată înainte și pe durata tratamentului cu teriflunomidă.

Infecții

Inițierea tratamentului cu teriflunomidă trebuie amânată la pacienții cu infecție activă severă până la remisiunea acesteia.

În studiile placebo-controlate, nu s-a observat o creștere a incidenței infecțiilor severe în asociere cu teriflunomidă (vezi pct. 4.8). Cu toate acestea, ținând cont de efectul imunomodulator al teriflunomidei, în cazul în care un pacient prezintă o infecție severă, se va avea în vedere oprirea temporară a teriflunomidei și se va evalua raportul risc/beneficiu înainte de reluarea tratamentului. Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică, se poate avea în vedere accelerarea eliminării cu colestiramină sau cărbune.

Pacienții tratați cu teriflunomidă trebuie sfătuiți să raporteze medicului simptomele sugestive pentru o infecție. Pacienții cu infecții active acute sau cronice nu trebuie să înceapă tratamentul cu teriflunomidă înainte de remisiunea infecției / infecțiilor.

Siguranța utilizării teriflunomidei la persoane cu tuberculoză latentă nu este cunoscută, deoarece în studiile clinice nu s-a efectuat sistematic screening pentru depistarea tuberculozei. Pacienții cu rezultate pozitive la testul pentru depistarea tuberculozei trebuie tratați conform practicii medicale standard înainte de tratament.

Reacții respiratorii

După punerea pe piață s-au raportat boală pulmonară interstițială (BPI), dar și cazuri de hipertensiune pulmonară în asociere cu teriflunomida.

Riscul ar putea fi crescut la pacienții cu antecedente de BPI.

BPI se poate manifesta acut, cu un tablou clinic variabil, oricând pe durata tratamentului.

BPI poate fi fatală. Simptomele pulmonare nou apărute sau agravarea acestui tip de simptome preexistente, cum ar fi tuse persistentă și dispnee, pot duce la întreruperea tratamentului și la investigații suplimentare, după caz. În cazul în care este necesară întreruperea medicamentului, se va avea în vedere demararea unei proceduri accelerate de eliminare.

Efecte hematologice

A fost observată o scădere medie sub 15% față de momentul inițial a numărului de celule albe din sânge (vezi pct. 4.8). Ca măsură de precauție, hemoleucograma recentă cu formulă leucocitară și număr de trombocite trebuie să fie disponibilă înainte de inițierea tratamentului, iar hemoleucograma trebuie determinată pe durata tratamentului în funcție de semnele și simptomele clinice (de exemplu, infecții).

La pacienții cu anemie, leucopenie și/sau trombocitopenie pre-existente, dar și la cei cu disfuncție medulară sau la cei cu risc de supresie medulară, riscul de tulburări hematologice este crescut. În cazul apariției acestor efecte, se va avea în vedere procedura accelerată de eliminare (vezi mai sus) pentru reducerea nivelurilor plasmatice de teriflunomidă.

În cazurile de reacții hematologice severe, inclusiv pancitopenie, se va opri administrarea teriflunomidei și a oricărui tratament mielosupresor concomitent și se va avea în vedere procedura accelerată de eliminare a teriflunomidei.

Reacții cutanate

Au fost raportate cazuri de reacții cutanate severe, uneori fatale, care includ sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) și reacțiile medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), în asociere cu teriflunomida.

În cazul în care se observă reacții la nivel cutanat și/sau al mucoaselor (stomatită ulcerativă) care ridică suspiciunea de reacții cutanate majore generalizate severe (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică-sindrom Lyell sau reacții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice), trebuie întreruptă administrarea teriflunomidei și a oricărui alt tratament potențial asociat și trebuie inițiată imediat o procedură accelerată. În astfel de cazuri, pacienții nu trebuie expuși din nou la teriflunomidă (vezi pct. 4.3).

Apariția *de novo* a psoriazisului (inclusiv psoriazis pustulos) și agravarea psoriazisului pre-existent au fost raportate pe durata utilizării de teriflunomidă. Se pot avea în vedere oprirea tratamentului și inițierea unei proceduri accelerate de eliminare, ținând cont de statusul afecțiunii pacientului respectiv și de antecedentele medicale.

Neuropatie periferică

Au fost raportate cazuri de neuropatie periferică la pacienții tratați cu teriflunomidă (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților au prezentat ameliorare după întreruperea teriflunomidei. Cu toate acestea, a existat un grad înalt de variabilitate în ceea ce privește evoluția, în sensul în care la unii pacienți neuropatia s-a remis complet și la alții simptomele au fost persistente. Dacă un pacient tratat cu teriflunomidă dezvoltă neuropatie periferică confirmată, se vor avea în vedere întreruperea tratamentului cu teriflunomidă și aplicarea procedurii accelerate de eliminare.

Vaccinări

Două studii clinice au demonstrat că vaccinările cu neoantigen inactivat (prima imunizare) sau antigen de rapel (repetarea expunerii) au fost sigure și eficiente pe durata tratamentului cu teriflunomidă. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate se poate asocia cu risc de infecții și, prin urmare, trebuie evitată.

Terapii imunosupresoare sau imunomodulatoare

Deoarece leflunomida este substanța părinte a teriflunomidei, nu este recomandată administrarea concomitentă de teriflunomidă și leflunomidă.

Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice sau imunosupresoare utilizate pentru tratamentul SM nu a fost evaluată. Studiile pentru evaluarea siguranței, în care teriflunomida a fost administrată concomitent cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer timp de până la un an, nu au evidențiat îngrijorări specifice privind siguranța, dar s-a observat o rată mai mare de reacții adverse comparativ cu administrarea de teriflunomidă în monoterapie. Siguranța pe termen lung a acestor combinații în tratamentul sclerozei multiple nu a fost stabilită.

Trecerea la sau de la tratamentul cu teriflunomidă

Conform datelor clinice referitoare la administrarea concomitentă de teriflunomidă și interferon beta sau acetat de glatiramer, nu este necesară o perioadă de așteptare când se inițiază teriflunomida după interferon beta sau acetat de glatiramer sau când se inițiază interferon beta sau acetat de glatiramer, după teriflunomidă.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică a natalizumab, expunerea concomitentă, și astfel efectele imune simultane, ar putea surveni timp de până la 2-3 luni după întreruperea natalizumab în cazul în care teriflunomida a fost inițiată imediat. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul trecerii pacienților de la natalizumab la teriflunomidă.

Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică a fingolimod, este necesar un interval cu durata de 6 săptămâni fără tratament pentru eliminarea din circulație și durează între 1 și 2 luni până la normalizarea limfocitelor după oprirea fingolimod. Inițierea teriflunomidei în acest interval va genera expunerea concomitentă la fingolimod. Aceasta poate duce la un efect aditiv asupra sistemului imunitar și, de aceea, se recomandă precauție.

La pacienții cu SM, durata mediană a $t_{1/2z}$ a fost de aproximativ 19 zile după doze repetate de 14 mg. Dacă se ia decizia opririi tratamentului cu teriflunomidă, pe durata intervalului echivalent cu de 5 ori timpul de înjumătățire plasmatică (aproximativ 3,5 luni, deși poate fi mai lung la anumiți pacienți), inițierea altor terapii va duce la expunerea concomitentă la teriflunomidă. Aceasta poate duce la un efect aditiv asupra sistemului imunitar și, de aceea, se recomandă precauție.

Interferența cu măsurarea nivelurilor de calciu ionizat

Măsurarea nivelurilor de calciu ionizat ar putea indica valori fals reduse în condițiile tratamentului cu leflunomidă și/sau teriflunomidă (metabolitul activ al leflunomidei) în funcție de tipul analizorului pentru calciu ionizat utilizat (de exemplu, analizor de gaze sangvine). Prin urmare, caracterul real al nivelurilor reduse de calciu ionizat observate trebuie pus sub semnul întrebării la pacienții tratați cu leflunomidă sau teriflunomidă. În cazul în care măsurătorile ridică suspiciuni, se recomandă măsurarea concentrației totale a calciului seric cu ajustare în funcție de albumină.

Copii și adolescenți

Pancreatită

În studiul clinic efectuat la copii și adolescenți, au fost observate cazuri de pancreatită, unele cu caracter acut, la pacienții tratați cu teriflunomidă (vezi pct. 4.8). Simptomele clinice au inclus durere abdominală, greață și/sau vărsături. Nivelurile serice de amilază și lipază au fost crescute la acești pacienți. Intervalul de timp până la debut a variat de la câteva luni până la trei ani. Pacienții trebuie informați care sunt simptomele caracteristice pancreatitei. În cazul în care se suspectează pancreatita, se vor măsura nivelurile enzimelor pancreatice și ale parametrilor de laborator corelați. În cazul în care se confirmă prezența pancreatitei, se întrerupe teriflunomida și se va iniția o procedură accelerată de eliminare (vezi pct. 5.2).

Lactoză

Deoarece comprimatele de Teriflunomidă Teva conțin lactoză, pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să urmeze tratament cu acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, ceea ce înseamnă că practic „nu conține sodiu“.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice ale altor substanțe asupra teriflunomidei

Principala cale de metabolizare pentru teriflunomidă este hidroliza, în timp ce oxidarea este o cale minoră.

Inductori puternici ai citocromului P450 (CYP) și transportorilor

Administrarea concomitentă a unor doze repetate (600 mg o dată pe zi timp de 22 de zile) de rifampicină (un inductor al CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), dar și a unui inductor al transportorilor de eflux glicoproteina P [gp-P] și proteina de rezistență în cancerul mamar [*breast cancer resistant protein*, BCRP] cu teriflunomida (doză unică de 70 mg) a determinat reducerea de aproximativ 40% a expunerii la teriflunomidă. Rifampicina și alți inducitori puternici cunoscuți ai CYP și transportorilor cum ar fi carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și sunătoare trebuie utilizați cu precauție în timpul tratamentului cu teriflunomidă.

Colestiramină sau cărbune activat

Se recomandă ca pacienții tratați cu teriflunomidă să nu primească colestiramină sau cărbune activat deoarece duce la scăderea rapidă și semnificativă a concentrației plasmatice, cu excepția situației în care se urmărește o eliminare accelerată. Se consideră că mecanismul reprezintă o întrerupere a reciclării la nivel enterohepatic și/sau dializei gastrointestinale a teriflunomidei.

Interacțiunile farmacocinetice ale teriflunomidei asupra altor substanțe

Efectul teriflunomidei asupra substratului CYP2C8: repaglinidă

După doze repetate de teriflunomidă a existat o creștere a nivelurilor medii ale C_{max} și ASC (aria de sub curbă) (de 1,7 și, respectiv, 2,4 ori) corespunzătoare repaglinidei, ceea ce sugerează că teriflunomida este un inhibitor al CYP2C8 *in vivo*. Prin urmare, medicamentele metabolizate pe calea CYP2C8, cum ar fi repaglinidă, paclitaxel, pioglitazonă sau rosiglitazonă, trebuie utilizate cu precauție pe durata tratamentului cu teriflunomidă.

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

După doze repetate de teriflunomidă a existat o creștere a nivelurilor medii ale C_{max} și ASC_{0-24} (de 1,58 și, respectiv, 1,54 ori) corespunzătoare etinilestradiol și ale C_{max} și ASC_{0-24} (de 1,33 și, respectiv, 1,41 ori) corespunzătoare levonorgestrel. Deși nu se așteaptă ca această interacțiune a teriflunomidei să aibă un impact negativ asupra eficacității contraceptivelor orale, trebuie avută în vedere atunci când se alege sau se ajustează contraceptivul oral care se administrează concomitent cu teriflunomidă.

Efectul teriflunomidei asupra substratului CYP1A2: cafeină

Doze repetate de teriflunomidă au dus la scăderea nivelurilor medii ale C_{max} și ASC de cafeină (substrat CYP1A2) cu 18% și, respectiv, 55%, ceea ce sugerează că teriflunomida ar putea fi un inductor slab al CYP1A2 *in vivo*. Prin urmare, medicamentele metabolizate pe calea CYP1A2 (cum ar fi duloxetină, alosetron, teofilină și tizanidină) se vor utiliza cu precauție pe durata tratamentului cu teriflunomidă, deoarece ar putea duce la scăderea eficacității acestor medicamente.

Efectul teriflunomidei asupra warfarinei

Doze repetate de teriflunomidă nu au avut niciun efect asupra farmacocineticii S-warfarinei, ceea ce indică faptul că teriflunomida nu este un inhibitor sau un inductor al CYP2C9. Cu toate acestea, s-a observat o scădere de 25% a valorii maxime a raportului normalizat internațional (INR) în condițiile administrării concomitente de teriflunomidă cu warfarină față de utilizarea doar a warfarinei. Prin urmare, când warfarina este administrată concomitent cu teriflunomida, se recomandă urmărirea și monitorizarea îndeaproape a INR.

Efectul teriflunomidei asupra substraturilor transportorului 3 anionic organic (OAT3)

După doze repetate de teriflunomidă a existat o creștere a nivelurilor medii ale C_{max} și ASC (de 1,43 și, respectiv, 1,54 ori) corespunzătoare cefaclor, ceea ce sugerează că teriflunomida este un inhibitor al OAT3 *in vivo*. Așadar, se recomandă precauție când teriflunomida se administrează concomitent cu substraturi ale OAT3, cum ar fi cefaclor, benzilpenicilină, ciprofloxacina, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidină, metotrexat, zidovudină.

Efectul teriflunomidei asupra BCRP și/sau substraturilor polipeptidelor B1 și B3 cu rol de transportor anionic organic (OATP1B1/B3)

După doze repetate de teriflunomidă a existat o creștere a nivelurilor medii ale C_{max} și ASC (de 2,65 și, respectiv, 2,51 ori) corespunzătoare rosuvastatinei. Nu a existat însă un impact manifest al acestei creșteri a expunerii plasmatice la rosuvastatină asupra activității HMG-CoA-reductazei. Se recomandă o

reducere cu 50% a dozei de rosuvastatină în cazul administrării concomitente cu teriflunomidă. Și în cazul altor substraturi ale BCRP (cum ar fi metotrexat, topotecan, sulfasalazină, daunorubicină, doxorubicină) și ale familiei OATP, mai ales inhibitorii de HMG-Co-reductază (cum ar fi simvastatină, atorvastatină, pravastatină, metotrexat, nateglinidă, repaglinidă, rifampicină) administrarea concomitentă de teriflunomidă se va face cu precauție. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor expunerii excesive la medicamente și se va avea în vedere readucerea dozei acestor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea la bărbați

Se consideră că riscul de toxicitate embrio-fetală mediată de bărbați prin tratament cu teriflunomidă este redus (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).

Este posibil ca teriflunomida să determine malformații congenitale grave în cazul administrării în timpul sarcinii. Teriflunomida este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Femeile de vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu teriflunomidă și după încheierea acestuia, atâta timp cât concentrația plasmatică se situează peste 0,02 mg/l. În timpul acestei perioade, femeile trebuie să discute cu medicul curant eventualele intenții de a opri sau modifica metoda contraceptivă. Fetele/adolescentele și/sau părinții/îngrijitorii acestora trebuie informați cu privire la necesitatea de a lua legătura cu medicul curant imediat când apare menarha la o fetiță/adolescentă tratată cu teriflunomidă. Pacientele care ajung la vârsta fertilă trebuie sfătuite cu privire la contracepție și la riscul potențial pentru făt. Se va avea în vedere trimiterea către un ginecolog.

Pacienta trebuie sfătuită că, în cazul în care menstruația întârzie sau există orice alt motiv care indică prezența unei sarcini, trebuie să oprească tratamentul cu teriflunomidă și să anunțe imediat medicul în vederea efectuării unui test de sarcină și, în cazul în care rezultatul este pozitiv, medicul și pacienta trebuie să discute despre riscul la care este expusă sarcina. Este posibil ca reducerea rapidă a concentrației sanguine de teriflunomidă, prin aplicarea procedurii accelerate de eliminare descrise în continuare, în prima perioadă de întârziere a menstruației, să scadă riscul pentru făt. La femeile tratate cu teriflunomidă care doresc să rămână gravide, medicamentul trebuie oprit și se recomandă o procedură accelerată de eliminare în vederea obținerii mai rapide a unei concentrații sub 0,02 mg/l (vezi în continuare).

În cazul în care nu se utilizează procedura accelerată de eliminare, este de așteptat ca nivelurile plasmatică de teriflunomidă să se situeze peste 0,02 mg/l, în medie, timp de 8 luni, însă, la unii pacienți, ar putea dura până la 2 ani până la atingerea unor concentrații plasmatică sub 0,02 mg/l. Așadar, concentrațiile plasmatică de teriflunomidă trebuie măsurate înainte ca femeia să încerce să obțină o sarcină. După ce se stabilește că s-a atins o concentrație plasmatică de teriflunomidă sub 0,02 mg/l, aceasta trebuie măsurată din nou după o perioadă de cel puțin 14 zile. În cazul în care ambele concentrații plasmatică sunt mai mici de 0,02 mg/l, nu se anticipează să existe un risc pentru făt. Pentru informații suplimentare privind testarea probelor, contactați Deținătorul Autorizației de punere pe piață sau reprezentatul local al acestuia (vezi pct. 7).

Procedura accelerată de eliminare

După oprirea tratamentului cu teriflunomidă:

- se administrează colestiramină 8 g de 3 ori pe zi timp de 11 zile sau, în cazul în care colestiramina în doză de 8 g de trei ori pe zi nu este bine tolerată, se poate utiliza colestiramină în doză de 4 g de trei ori pe zi,

- alternativ, se administrează 50 g de pulbere de cărbune activat la fiecare 12 ore timp de 11 zile.

Cu toate acestea, și după utilizarea oricăreia dintre procedurile accelerate de eliminare, sunt în continuare necesare verificarea prin 2 teste distincte la un interval de cel puțin 14 zile și o perioadă de așteptare de o lună și jumătate între prima determinare a unei concentrații plasmatice sub 0,02 mg/l și concepție.

Și colestiramina și pulberea de cărbune activat pot influența absorbția estrogenilor și progestogenilor, ceea ce înseamnă că, pe durata procedurii accelerate de eliminare efectuate cu colestiramină sau pulbere de cărbune activat, nu se poate garanta eficacitatea contracepției realizate cu ajutorul contraceptivelor orale. Se recomandă utilizarea unor metode contraceptive alternative.

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 un efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3). Deși nu există date la om, nu se așteaptă să existe un efect asupra fertilității nici la femei și nici la bărbați.

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

Teriflunomidă Teva nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În cazul apariției unor reacții adverse cum ar fi amețeli, raportate în asociere cu leflunomidă, substanța părinte, capacitatea pacientului de a se concentra și de a reacționa în manieră adecvată ar putea fi redusă. În astfel de cazuri, pacienții trebuie să renunțe la a conduce vehicule și la a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent la pacienții tratați cu teriflunomidă (în doză de 7 mg și 14 mg) au fost: cefalee (17,8%, 15,7%), diaree (13,1%, 13,6%), creșterea nivelurilor ALT (13%, 15%), senzație de greutate (8%, 10,7%) și alopecie (9,8%, 13,5%). În general, cefaleea, diareea, senzația de greutate și alopecia au fost de la ușoare la moderate și tranzitorii și au dus în cazuri rare la întreruperea tratamentului.

Teriflunomida este metabolitul principal al leflunomidei. Profilul de siguranță al leflunomidei la pacienții cu poliartrită reumatoidă și artrită psoriazică poate fi relevant în cazul în care se prescrie teriflunomidă pacienților cu SM.

Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

În continuare sunt enumerate reacțiile adverse raportate cu teriflunomidă în studiile placebo-controlate derulate la pacienți adulți, pentru teriflunomidă în doză de 7 mg sau 14 mg în studii clinice efectuate la pacienți adulți. Categoriile de frecvență au fost definite folosind convenția următoare: 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 categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea descrescătoare a severității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări		Gripă, infecție respiratorie superioară, infecție urinară, bronșită, sinuzită, faringită, cistită, gastroenterit ă virală, herpes oral, infecție dentară, laringită, Tinea pedis (picior de atlet)	Infecții severe inclusiv sepsis ^a			
Tulburări hematologice și limfatic		Neutropenie ^b , anemie	Trombocitopenie ușoară (trombocite <100G/l)			
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții alergice ușoare	Reacții de hipersensibilitate (immediate sau tardive) inclusiv anafilaxie și angioedem			
Tulburări psihice		Anxietate				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Parestezie, sciatalgie, 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} , durere abdominală superioară, vărsături, durere dentară	Stomatită Colită			

Tulburări hepatobiliare	Creșterea nivelurilor alaninaminotransferazei (ALT) ^b	Creșterea nivelurilor gamaglutamiltransferazei (GGT) ^b , creșterea nivelurilor aspartataminotransferazei ^b		Hepatică acută		Leziune hepatică indusă de medicament (LHIM)
Tulburări metabolice și de nutriție			Dislipidemie			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie	Erupție cutanată tranzitorie, Acnee	Tulburări unghiale, psoriazis (inclusiv pustulos) ^{a,b} Reacții cutanate severe ^a			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Durere musculo-scheletică, mialgie, artralgie				
Tulburări renale și ale căilor urinare		Polakiurie				
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Menoragie				
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere, astenie ^a				
Investigații diagnostice		Scădere în greutate, scăderea numărului de neutrofile ^b , scăderea numărului de celule albe din sânge ^b , creșterea nivelului creatin fosfokinazei sangvine				
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Durere post-traumatică			

a: consultați paragraful referitor la descrierea detaliată

b: vezi pct. 4.4

c: categoria de frecvență este „frecvente“ la copii pe baza unui studiu clinic controlat la copii și adolescenți; categoria de frecvență este „mai puțin frecvente“ la adulți

Descrierea reacțiilor adverse selecționate

Alopecie

Alopecia a fost raportată ca subțierea firului de păr, scăderea densității părului, căderea părului, asociată sau nu cu modificarea texturii părului, la 13,9% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg comparativ cu 5,1% la cei tratați cu placebo. Majoritatea cazurilor au fost descrise ca având caracter difuz sau generalizat la nivelul scalpului (nu s-au raportat cazuri de pierdere completă a părului) și au survenit mai frecvent pe durata primelor 6 luni, remisiunea fiind raportată la 121 din 139 (87,1%) pacienți tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg. Întreruperea tratamentului din cauza alopeciei a fost de 1,3% în grupul de tratament cu teriflunomidă în doză de 14 mg față de 0,1% în cel placebo.

Efecte hepatice

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți s-au înregistrat următoarele:

Creșterea ALT (pe baza datelor de laborator) raportat la valorile inițiale - Populația de evaluare a siguranței în 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 bilirubină totală >2 LSVN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Creșteri ușoare ale transaminazei, ALT mai mici sau egale cu de 3 ori LSVN au fost observate mai frecvent în grupurile tratate cu teriflunomidă comparativ cu placebo. Incidența creșterilor care au depășit de 3 ori LSVN și mai mari a fost echilibrată în grupurile de tratament. Aceste creșteri ale transaminazelor au survenit mai ales în primele 6 luni de tratament și au fost reversibile după oprirea acestuia. Intervalul necesar pentru recuperare a variat între câteva luni și câțiva ani.

Efecte asupra tensiunii arteriale

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți s-au determinat următoarele:

- tensiunea arterială sistolică a fost >140 mm Hg la 19,9% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg/zi față de 15,5% dintre cei care au primit placebo;
- tensiunea arterială sistolică a fost >160 mm Hg la 3,8% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg/zi față de 2,0% dintre cei care au primit placebo;
- tensiunea arterială diastolică a fost >90 mm Hg la 21,4% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă în doză de 14 mg/zi față de 13,6% dintre cei care au primit placebo.

Infecții

În studiile placebo-controlate derulate la pacienți adulți, nu s-au observat creșteri ale incidenței infecțiilor severe în asociere cu teriflunomidă în doză de 14 mg (2,7%) față de placebo (2,2%). Infecțiile oportuniste severe au avut o incidență de 0,2% în fiecare grup. Infecțiile severe inclusiv sepsis, uneori cu rezultat fatal, au fost raportate după punerea pe piață.

Efecte hematologice

A fost observată o scădere medie a numărului de leucocite (WBC) (<15% față de nivelurile inițiale, scădere care a vizat mai ales numărul de neutrofile și limfocite) în studiile placebo-controlate efectuate cu teriflunomidă la pacienți adulți, deși la unii pacienți a fost observată o scădere mai importantă. Scăderea valorii medii față de inițial a survenit pe durata primelor 6 săptămâni, ulterior s-a stabilizat în timp pe durata tratamentului, însă la niveluri reduse (scădere mai mică de 15% față de inițial). Efectul asupra numărului de hematii din sânge (RBC) (<2%) și de trombocite (<10%) a fost mai puțin marcat.

Neuropatie periferică

În studiile placebo-controlate derulate la pacienți adulți, neuropatia periferică, incluzând și polineuropatie și mononeuropatie (de exemplu, sindrom de tunel carpian), a fost raportată mai frecvent la pacienții tratați cu teriflunomidă decât la cei tratați cu placebo. În studiile pivot placebo-controlate, incidența neuropatiei periferice confirmate prin teste de conducere nervoasă a fost de 1,9% (17 pacienți din 898) pentru teriflunomidă în doză de 14 mg, față de 0,4% (4 pacienți din 898) pentru placebo. Tratamentul a fost întrerupt la 5 pacienți cu neuropatie periferică care au primit teriflunomidă în doză de 14 mg. Recuperarea după întreruperea tratamentului a fost raportată la 4 dintre acești pacienți.

Neoplazii benigne, maligne și nespecificate (include chisturi și polipi)

Nu pare să existe un risc crescut de malignitate asociat teriflunomidei în experiența corelată cu studiile clinice. Riscul de malignitate, cu precădere tulburări limfoproliferative, este crescut pentru utilizarea altor agenți care afectează sistemul imunitar (efect de clasă).

Reacții cutanate severe

Au fost raportate cazuri de reacții cutanate severe asociate teriflunomidei după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Astenie

În studiile placebo-controlate efectuate la pacienți adulți, incidența asteniei a fost de 2,0%, 1,6% și 2,2% în grupurile care au primit placebo, teriflunomidă în doză de 7 mg și, respectiv, teriflunomidă în doză de 14 mg.

Psoriazis

În studiile placebo-controlate, incidența psoriazisului a fost de 0,3%, 0,3% și 0,4% în grupurile care au primit placebo, teriflunomidă în doză de 7 mg și, respectiv, teriflunomidă în doză de 14 mg.

Tulburări gastro-intestinale

Pancreatita a fost raportată rareori în perioada de după punerea pe piață în asociere cu teriflunomida la adulți, incluzând cazuri de necroză pancreatică și pseudochist pancreatic. Evenimentele pancreatice pot surveni în orice moment pe durata tratamentului cu teriflunomidă, ceea ce poate duce la spitalizare și/sau impune tratament specializat.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță observat la copiii și adolescenții (cu vârsta între 10 și 17 ani) tratați cu teriflunomidă administrată zilnic a fost în general similar celui observat la pacienții adulți. Cu toate acestea, în studiul pediatric (166 pacienți: 109 în grupul tratat cu teriflunomidă și 57 în cel care a primit placebo), au fost raportate cazuri de pancreatită la 1,8% (2/109) dintre pacienții tratați cu teriflunomidă față de zero în cel placebo, în faza de tratament dublu-orb. Unul dintre aceste evenimente a dus la spitalizare și a necesitat tratament specializat. La pacienții copii și adolescenți tratați cu teriflunomidă în faza cu medicație cunoscută a studiului, s-au raportat 2 cazuri suplimentare de pancreatită (unul raportat ca eveniment sever, celălalt ca eveniment non-sever de intensitate ușoară) și un caz de pancreatită acută severă (cu pseudo-papilom). La doi dintre acești 3 pacienți, pancreatita a dus la spitalizare. Simptomele clinice au inclus durere abdominală, greață și/sau vărsături, iar nivelurile serice de amilază și lipază au fost crescute la acești pacienți. Toți pacienții s-au recuperat după întreruperea tratamentului, procedura accelerată de eliminare (vezi pct. 4.4) și tratamentul specializat.

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

- Alopecia a fost raportată la 22,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă față de 12,3% dintre pacienții tratați cu placebo.
- Infecțiile au fost raportate la 66,1% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă față de 45,6% dintre pacienții tratați cu placebo. Dintre acestea, rinofaringita și infecțiile respiratorii superioare au fost raportate mai frecvent în asociere cu teriflunomidă.
- Creșterea CPK a fost raportată la 5,5% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă față de 0% dintre pacienții tratați cu placebo. Majoritatea cazurilor au fost asociate cu activitate fizică documentată.
- Parestezia a fost raportată la 11,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă față de 1,8% dintre

- pacienții tratați cu placebo.
- Durerea abdominală a fost raportată la 11,0% dintre pacienții tratați cu teriflunomidă față de 1,8% dintre pacienții tratați cu 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 la Agenția 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 în ceea ce privește supradozajul sau intoxicația cu teriflunomidă la om. Teriflunomida în doză de 70 mg a fost administrată zilnic timp de până la 14 zile unor subiecți sănătoși. Reacțiile adverse au fost concordante cu profilul de siguranță al teriflunomidei la pacienți cu SM.

Conduită terapeutică

În cazul unui supradozaj sau al unei toxicități relevante, se recomandă administrarea de colestiramină sau cărbune activat pentru a accelera eliminarea. Procedura recomandată de eliminare este colestiramină 8 g de trei ori pe zi timp de 11 zile. Dacă aceasta nu este bine tolerată, se poate utiliza colestiramină 4 g de trei ori pe zi timp de 11 zile. Alternativ, în cazul în care colestiramina este indisponibilă, se poate utiliza cărbune activat 50 g de două ori pe zi timp de 11 zile. În plus, dacă este necesar din motive de tolerabilitate, nu este necesar ca administrarea de colestiramină sau de 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 agent imunomodulator cu proprietăți anti-inflamatorii care inhibă selectiv și reversibil enzima mitocondrială dihidroorotat dehidrogenaza (DHO-DH), care se leagă în manieră funcțională de lanțul transportor de electroni. Ca urmare a inhibării, în general, teriflunomida reduce proliferarea celulelor cu diviziune rapidă care sunt dependente de sinteza *de novo* de pirimidină pentru a se multiplica. Mecanismul exact prin care teriflunomida își exercită efectul terapeutic în SM nu este complet elucidat, însă acesta este mediat de numărul scăzut de limfocite.

Efecte farmacodinamice

Sistemul imunitar

Efecte asupra numărului de celule imune din sânge: În studiile placebo-controlate, teriflunomida în doză de 14 mg o dată pe zi a dus la o ușoară reducere medie a numărului de limfocite, sub $0,3 \times 10^9/l$, care a survenit în primele 3 luni de tratament, cu niveluri stabile până la încheierea tratamentului.

Potențialul de prelungire a intervalului QT

Într-un studiu aprofundat, controlat cu placebo, privind intervalul QT efectuat la subiecți sănătoși, teriflunomida în concentrații medii la starea de echilibru nu a evidențiat sub nicio formă posibilitatea de prelungire a intervalului QTcF comparativ cu placebo: cea mai amplă diferență medie ajustată în funcție de timp între teriflunomidă și placebo a fost 3,45 ms, limita superioară a intervalului de încredere de 90% fiind 6,45 ms.

Efect asupra funcțiilor tubulare renale

În studiile placebo-controlate, la pacienții tratați cu teriflunomidă au fost observate reduceri medii ale uricemiei cuprinse între 20 și 30% comparativ cu placebo. Reducerea medie a fosforului seric s-a situat în jur de 10% în grupul tratat cu teriflunomidă comparativ cu placebo. Se consideră că aceste efecte se corelează cu creșterea excreției la nivelul tubulari renali și nu cu modificări ale funcțiilor glomerulare.

Eficacitate și siguranță clinică

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

În total, 1088 de pacienți cu SMR au fost randomizați în studiul TEMSO pentru a primi 7 mg (n=366) sau 14 mg (n=359) de teriflunomidă sau placebo (n= 363) timp de 108 săptămâni. Toți pacienții au avut un diagnostic confirmat de SM (conform criteriilor McDonald (2001)), au prezentat evoluție clinică recurentă, cu sau fără progresie, și cel puțin o recădere pe durata anului anterior studiului sau cel puțin 2 recăderi pe durata celor 2 ani anterior studiului. La intrarea în studiu, pacienții au prezentat un scor conform Scalei Statusului extins de dizabilitate (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) $\leq 5,5$. Vârsta medie a populației din studiu a fost de 37,9 ani. Majoritatea pacienților au prezentat scleroză multiplă recurent-remisivă (91,5%), însă un subgrup de pacienți a prezentat scleroză multiplă secundară progresivă (4,7%) sau progresivă recurentă (3,9%). Numărul mediu de recăderi pe durata anului anterior înrolării în studiu a fost de 1,4, 36,2% dintre pacienți având leziuni captante de gadolinium la momentul inițial. Valoarea mediană a scorului EDSS la momentul inițial a fost 2,50; 249 de pacienți (22,9%) au avut un scor EDSS $>3,5$ la momentul inițial. Durata medie a bolii, de la primele simptome, a fost de 8,7 ani. Cea mai mare parte a pacienților (73%) nu au primit tratament modificator al bolii pe durata celor 2 ani înainte de înrolarea în studiu. Rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 1.

Rezultatele urmăririi de durată din faza de extensie a studiului TEMSO pe termen lung de evaluare a siguranței (durată totală mediană a tratamentului de aproximativ 5 ani, durată maximă a tratamentului de aproximativ 8,5 ani) nu au evidențiat date noi sau neașteptate privind siguranța.

În total, 1169 pacienți cu SMR au fost randomizați în studiul TOWER pentru a primi 7 mg (n=408) sau 14 mg (n=372) de teriflunomidă sau placebo (n= 389) pentru o durată variabilă a tratamentului care s-a încheiat la 48 de săptămâni după ultimul pacient randomizat. Toți pacienții au avut un diagnostic confirmat de SM (conform criteriilor McDonald (2005)), au prezentat evoluție clinică recurentă, cu sau fără progresie, și au prezentat cel puțin o recădere pe durata anului anterior studiului sau cel puțin 2 recăderi pe durata a 2 ani anterior studiului. La intrarea în studiu, pacienții au prezentat un scor conform Scalei Statusului extins de dizabilitate (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) $\leq 5,5$. Vârsta medie a populației din studiu a fost de 37,9 ani. Majoritatea pacienților au prezentat scleroză multiplă recurent-remisivă (97,5%), însă un subgrup de pacienți a prezentat scleroză multiplă secundară progresivă (0,8%) sau progresivă recurentă (1,7%). Numărul mediu de recăderi pe durata anului anterior înrolării în studiu a fost de 1,4. Leziuni captante de gadolinium la momentul inițial: date inexistente. Valoarea mediană a scorului EDSS la momentul inițial a fost 2,50; 298 de pacienți (25,5%) au avut un scor EDSS $>3,5$ la momentul inițial. Durata medie a bolii, de la primele simptome, a fost de 8,0 ani. Cea mai mare parte a pacienților (67,2%) nu au primit tratament modificator al bolii pe durata celor 2 ani înainte de înrolarea în studiu. Rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1 – Rezultatele principale (pentru doza aprobată, populația ITT)

	Studiul TEMSO		Studiul TOWER	
	Teriflunomidă	Placebo	Teriflunomidă	Placebo

	14 mg	363	14 mg	388
N	358	363	370	388
Criterii clinice				
Rata anualizată a recăderilor	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Diferență de risc (Î_{95%})</i>	-0,17 (-0,26 – -0,08)***		-0,18 (-0,27 – -0,09)****	
Absența recăderilor săptămâna 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>HR (Î_{95%})</i>	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>HR (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>HR (Î_{95%})</i>	0,75 (0,50 – 1,11)		0,84 (0,53 – 1,33)	
Criterii RM				
Modificarea impactului bolii săptămâna 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21	Nu s-au evaluat	
<i>Modificare comparativ cu placebo</i>	67%***			
Număr mediu de leziuni captante de Gd la săptămâna 108	0,38	1,18		
<i>Modificare comparativ cu placebo (Î_{95%})</i>	-0,80 (-1,20 – -0,39)****			
Număr de leziuni active unice / investigație imagistică	0,75	2,46		
<i>Modificare comparativ cu placebo (Î_{95%})</i>	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 comparativ cu placebo; HR: *hazard ratio* (raport de risc);

(1) Impactul bolii: volum total al leziunilor (hipointense în T2 și T1) în ml

Eficacitatea la pacienții cu nivel înalt de activitate a bolii:

A fost observat un efect substanțial al tratamentului asupra recăderilor și intervalului de timp până la progresia susținută a dizabilității confirmată la 3 luni în cadrul unui subgrup de pacienți din studiul TEMSO (n= 127) cu nivel înalt de activitate a bolii. Având în vedere design-ul studiului, nivelul înalt de activitate a bolii a fost definit ca cel puțin 2 recăderi pe durata unui an și una sau mai multe leziuni captante de Gd conform examinării imagistice prin rezonanță magnetică (RM) la nivel cerebral. Nu s-a efectuat nicio analiză similară de subgrup în studiul TOWER deoarece nu s-au obținut informații prin RM.

Nu există date privind pacienții cu eșec la un ciclu complet și adecvat de tratament cu beta-interferon (uzual, cel puțin un an de tratament), care au prezentat cel puțin 1 recădere în anul anterior în timpul tratamentului, și cel puțin 9 leziuni hiperintense la nivel T2 conform RM cerebral sau cel puțin 1 leziune captantă de Gd, sau privind pacienții cu rată de recăderi nemodificată sau crescută în anul anterior comparativ cu ultimii 2 ani anteriori.

TOPIC a fost un studiu dublu-orb, placebo-controlat care a evaluat doze de teriflunomidă de 7 mg și 14 mg administrate o dată pe zi timp de până la 108 săptămâni la pacienți care au prezentat un prim eveniment clinic demielinizant (vârsta medie, 32,1 ani). Criteriul principal a fost reprezentat de intervalul de timp până la al doilea episod clinic (recădere). În total, 618 pacienți au fost randomizați pentru a primi 7 mg (n=205) sau 14 mg (n=216) de teriflunomidă sau placebo (n=197). Riscul de apariție a unui al doilea episod clinic pe durata a 2 ani a fost de 35,9% în grupul placebo și de 24,0% în

cel de tratament cu teriflunomidă 14 mg (*hazard ratio* [raport de risc]: 0,57, interval de încredere 95%: 0,38 – 0,87, $p=0,0087$). Rezultatele provenite din studiul TOPIC au confirmat eficacitatea teriflunomidei în SMRR (inclusiv SMRR incipientă cu primul eveniment clinic demielinizant și leziuni RM diseminate în timp și spațiu).

Eficacitatea teriflunomidei a fost comparată cu cea a unui interferon beta-1a administrat pe cale subcutanată (în doza recomandată de 44 μg de trei ori pe săptămână) la 324 pacienți randomizați într-un studiu (TENERE) cu o durată minimă a tratamentului de 48 de săptămâni (maximum 114 săptămâni). Riscul de eșec (recădere confirmată sau oprire permanentă a tratamentului, indiferent care a survenit prima) a reprezentat criteriul principal. Numărul de pacienți care au oprit permanent tratamentul în grupul de tratament cu teriflunomidă 14 mg a fost de 22 din 111 (19,8%), din cauze precum evenimentele adverse (10,8%), absența eficacității (3,6%), altele (4,5%) și pierderea din urmărire (0,9%). Numărul de pacienți care au oprit permanent tratamentul în grupul tratat cu interferon beta-1a administrat subcutanat a fost de 30 din 104 (28,8%), din cauze precum evenimentele adverse (21,2%), absența eficacității (1,9%), altă cauză (4,8%) și complianță redusă la protocol (1%). Teriflunomida în doză de 14 mg/zi nu a fost superioară față de interferon beta-1a în ceea ce privește criteriul principal: proporția estimată de pacienți cu eșec la tratament la 96 de săptămâni conform metodei Kaplan-Meier a fost de 41,1% față de 44,4% (teriflunomidă 14 mg comparativ cu grupul tratat cu interferon beta-1a, $p=0,595$).

Copii și adolescenți

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

Studiul EFC11759/TERIKIDS a fost un studiu internațional dublu-orb, placebo-controlat efectuat la pacienți pediatrici cu vârsta între 10 și 17 ani cu SM recurent-remisivă care a evaluat doze administrate o dată pe zi de teriflunomidă (ajustate pentru a atinge un nivel de expunere echivalent cu doza de 14 mg la adulți) timp de maximum 96 de săptămâni, după care a urmat o extensie cu medicație cunoscută. Toți pacienții prezentaseră cel puțin 1 recădere pe durata a 1 an sau cel puțin 2 recăderi pe durata a 2 ani anterior studiului. Evaluările neurologice au fost efectuate la screening și la interval de 24 de săptămâni până la încheierea studiului și cu ocazia unor vizite neprogramate în cazul în care se suspecta producerea unei recăderi. Pacienții cu recădere clinică sau nivel înalt de activitate constatată prin RM de minimum 5 leziuni la nivel T2 nou apărute sau mai mari la 2 investigații imagistice consecutive au fost trecuți înainte de momentul de 96 de săptămâni în extensia cu medicație cunoscută pentru a asigura tratamentul activ. Criteriul principal a fost reprezentat de intervalul de timp până la prima recădere clinică după randomizare. Intervalul de timp până la prima recădere clinică confirmată sau nivelul înalt de activitate constatată RM, în funcție de care a survenit primul, a fost pre-definit ca analiză de sensibilitate deoarece include atât condițiile clinice cât și imagistice RM care se califică pentru trecerea în perioada cu medicație cunoscută.

În total, 166 de pacienți au fost randomizați în raport 2:1 pentru a primi teriflunomidă ($n=109$) sau placebo ($n=57$). La înrolarea în studiu, pacienții din studiu au prezentat 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 stabilirea diagnosticului a fost de 1,4 ani, iar numărul mediu de leziuni la nivel T1 captante de Gd conform investigației RM a fost de 3,9 leziuni la momentul inițial. Toți pacienții au avut SM recurent-remisivă cu scorul median EDSS de 1,5 la momentul inițial. Durata medie a tratamentului a fost de 362 de zile pentru placebo și de 488 de zile pentru teriflunomidă. Trecerea de la perioada de tratament dublu-orb la faza cu medicație cunoscută din cauza activității înalte constatate la RM a fost mai mare decât cea anticipată și în grupul placebo trecerea a avut o incidență mai mare și a survenit mai precoce decât în cel tratat cu teriflunomidă (26% pentru placebo, 13% pentru teriflunomidă).

Teriflunomida a redus riscul de recădere clinică cu 34% comparativ cu placebo, fără a atinge semnificație statistică ($p = 0,29$) (Tabelul 2). În analiza pre-definită de sensibilitate, teriflunomida a determinat o reducere semnificativă statistic a riscului combinat de recădere clinică sau nivel înalt de activitate constatată la RM cu 43% raportat la placebo ($p = 0,04$) (Tabelul 2).

Teriflunomida a redus semnificativ numărul de leziuni noi și mai mari la nivel T2 per investigație imagistică cu 55% ($p=0,0006$) (analiză post-hoc ajustată și pentru numărul inițial la nivel T2: 34%, $p=0,0446$) și numărul de leziuni captante de gadolinu la nivel T1 per investigație imagistică cu 75% ($p < 0,0001$) (Tabelul 2).

TABELUL 2 – REZULTATELE PRIVIND CRITERIILE CLINICE ȘI RM ALE EFC11759/TERIKIDS

EFC11759, populația ITT	Teriflunomidă (N=109)	Placebo (N=57)
Criterii clinice		
Interval de timp până la prima recădere clinică confirmată, Probabilitate (ÎÎ 95%) de recădere confirmată la săptămâna 96 <i>Probabilitate (ÎÎ 95%) de recădere confirmată la săptămâna 48</i>	0,39 (0,29 – 0,48) 0,30 (0,21 – 0,39)	0,53 (0,36 – 0,68) 0,39 (0,30 – 0,52)
Raport de risc (HR) (ÎÎ 95%)	0,66 (0,39 – 1,11) [^]	
Intervalul de timp până la confirmarea primei recăderi clinice sau nivel înalt constatat la investigație RM, Probabilitate (ÎÎ 95%) de recădere confirmată sau nivel înalt constatat la investigație RM la săptămâna 96 <i>Probabilitate (ÎÎ 95%) de recădere confirmată sau nivel înalt constatat la investigație RM la săptămâna 48</i>	0,51 (0,41 – 0,60) 0,38 (0,29 – 0,47)	0,72 (0,58 – 0,82) 0,56 (0,42 – 0,68)
Raport de risc (ÎÎ 95%)	0,57 (0,37 – 0,87)*	
Principalele criterii RM		
Număr ajustat de leziuni noi sau mărite la nivel T2, Estimare (ÎÎ 95%) <i>Estimare (ÎÎ 95%), analiză post-hoc ajustată și pentru numărul inițial de leziuni la nivel T2</i>	4,74 (2,12 – 10,57) 3,57 (1,97 – 6,46)	10,52 (4,71 – 23,50) 5,37 (2,84 – 10,16)
Risc relativ (ÎÎ 95%) Risc relativ (ÎÎ 95%), analiză post-hoc ajustată și pentru numărul inițial de leziuni la nivel T2	0,45 (0,29 – 0,71)** 0,67 (0,45 – 0,99)*	
Număr ajustat de leziuni captante de Gd la nivel 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)***	
[^] $p \geq 0,05$ comparativ cu placebo, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$; HR: hazard ratio (raport de risc); Probabilitatea s-a bazat pe estimare Kaplan-Meier și Săptămâna 96 a reprezentat finalul tratamentului de studiu.		

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Intervalul median pentru atingerea concentrațiilor plasmatice maxime se situează între 1 și 4 ore post-administrare după administrarea unor doze orale repetate de teriflunomidă, cu un nivel înalt de biodisponibilitate (aproximativ 100%).

Alimentele nu au un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii teriflunomidei.

Pe baza valorilor medii anticipate ale parametrilor farmacocinetici calculați din analiza de farmacocinetică populațională (PopPK) care a folosit date de la voluntari sănătoși și pacienți cu SM, atingerea concentrației la starea de echilibru se realizează lent (aproximativ 100 zile (3,5 luni) pentru atingerea unui nivel de 95% al concentrației la starea de echilibru), iar raportul estimat de acumulare al ASC este de aproximativ 34 de ori.

Distribuție

Teriflunomida prezintă legare puternică de proteinele plasmatice (>99%), probabil de albumină, și este distribuită în principal în plasmă. Volumul de distribuție este de 11 l după o administrare intravenoasă (IV) unică. Totuși, aceasta este cel mai probabil o subestimare, având în vedere că, la șobolani, s-a observat distribuție extensivă la nivel de organ.

Metabolizare

Teriflunomida este metabolizată moderat și este singura componentă depistată în plasmă. Calea primară de metabolizare pentru teriflunomidă este hidroliza, în timp ce oxidarea este o cale minoră. Căile secundare implică oxidare, N-acetilare și conjugare cu sulfat.

Eliminare

Teriflunomida este excretată în tractul gastrointestinal în principal pe cale biliară sub formă de substanță activă nemodificată și cel mai probabil prin secreție directă. Teriflunomida este un substrat al transportorului de eflux BCRP, care ar putea fi implicat în secreția directă. Pe durata a 21 de zile, 60,1% din doza administrată se excretă prin materiile fecale (37,5%) și urină (22,6%). După procedura de eliminare rapidă folosind colestiramină, s-au mai recuperat încă 23,1% (în principal în materiile fecale). Pe baza predicției individuale a parametrilor farmacocinetici utilizând modelul PopPK pentru teriflunomidă la voluntari sănătoși și pacienți cu SM, durata mediană a $t_{1/2z}$ a fost de aproximativ 19 zile după doze repetate de 14 mg. După o administrare intravenoasă unică, clearance-ul corporal total al teriflunomidei este de 30,5 ml/oră.

Procedura accelerată de eliminare: Colestiramină și cărbune activat

Eliminarea teriflunomidei din circulație poate fi accelerată prin administrarea de colestiramină sau de cărbune activat, probabil prin întreruperea proceselor de reabsorbție la nivel intestinal. Concentrațiile de teriflunomidă măsurate pe durata celor 11 zile ale procedurii de accelerare a eliminării teriflunomidei realizată fie cu 8 g colestiramină de trei ori pe zi, 4 g colestiramină de trei ori pe zi sau 50 g cărbune activat de două ori pe zi după oprirea tratamentului cu teriflunomidă au demonstrat că aceste scheme au fost eficiente în accelerarea eliminării teriflunomidei, ducând la scăderea cu peste 98% a concentrațiilor plasmatice de teriflunomidă, colestiramina fiind mai rapidă decât cărbunele. După întreruperea teriflunomidei și administrarea de colestiramină 8 g de trei ori pe zi, concentrația plasmatică de teriflunomidă este redusă cu 52% la finalul zilei 1, cu 91% la finalul zilei 3, 99,2% la finalul zilei 7 și 99,9% la finalul zilei 11. Alegerea între cele 3 proceduri de eliminare va depinde de tolerabilitatea pacientului. În cazul în care colestiramina 8 g de trei ori pe zi nu este bine tolerată, se poate utiliza colestiramina 4 g de trei ori pe zi. Alternativ, se poate utiliza cărbune activat (nu este necesar ca cele 11 zile să fie consecutive cu excepția cazului în care se impune scăderea rapidă a concentrației plasmatice de teriflunomidă).

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea sistemică crește în manieră proporțională cu doza după administrarea pe cale orală de teriflunomidă între 7 și 14 mg.

Caracteristici la grupe specifice de pacienți

Sexul pacientului și vârsta înaintată

Au fost identificate mai multe surse de variabilitate intrinsecă la subiecți sănătoși și pacienți cu SM pe baza analizei PopPK: vârsta, greutatea corporală, sexul, rasa și nivelurile de albumină și bilirubină. Totuși, impactul acestora continuă să fie limitat ($\leq 31\%$).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară și moderată nu a avut niciun impact asupra farmacocineticii teriflunomidei. Prin urmare, nu se anticipează ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Totuși, teriflunomida este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Insuficiență renală

Insuficiența renală severă nu a avut niciun impact asupra farmacocineticii teriflunomidei. Prin urmare, nu se anticipează ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă.

Copii și adolescenți

La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală >40 kg tratați cu 14 mg o dată pe zi, nivelurile de expunere la starea de echilibru s-au situat în limitele observate la pacienții adulți tratați cu aceleași doze.

La pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală ≤ 40 kg tratamentul cu 7 mg o dată pe zi (pe baza datelor clinice limitate și simulărilor) a determinat niveluri de expunere la starea de echilibru în intervalul observat la pacienții adulți tratați cu 14 mg o dată pe zi.

Concentrațiile minime la starea de echilibru observate au prezentat un nivel înalt de variabilitate interpersonală, așa cum s-a observat pentru pacienții adulți cu SM.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

Doze repetate de teriflunomidă administrate pe cale orală la șoareci, șobolani sau câini timp de până la 3, 6 și, respectiv, 12 luni au evidențiat că principalele sedii-țintă de manifestare a toxicității au fost măduva osoasă, organele limfoide, cavitatea orală/tractul gastro-intestinal, organele reproducătoare și pancreasul. S-au observat de asemenea și semne de efect oxidativ asupra hematiilor din sânge. Anemia, scăderea numărului de trombocite și efectele asupra sistemului imunitar, inclusiv leucopenie, limfopenie și infecții secundare, au fost corelate cu efectele la nivel medular și/sau asupra organelor limfoide. Majoritatea efectelor reflectă mecanismul fundamental de acțiune al compusului (inhibarea diviziunii celulare). Animalele prezintă un grad mai mare de sensibilitate la efectele farmacologice și, prin urmare, la toxicitatea teriflunomidei decât omul. În consecință, s-a constatat toxicitate la animale la niveluri de expunere echivalente sau mai mici decât nivelurile terapeutice la om.

Potențialul genotoxic și carcinogenic

Teriflunomida nu a evidențiat potențial mutagen *in vitro* sau clastogen *in vivo*. Clastogenitatea observată *in vitro* a fost considerată un efect indirect corelat cu dezechilibrele numărului total de nucleotide care este consecința efectului farmacologic asociat inhibării DHO-DH. Metabolitul minor TFMA (4-trifluorometilanilină) a provocat mutagenitate și clastogenitate *in vitro*, însă nu *in vivo*.

Nu s-au observat semne de carcinogenitate la șobolani și șoareci.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Fertilitatea nu a fost afectată la șobolani în pofida efectelor adverse ale teriflunomidei asupra organelor reproducătoare la masculi, care includ și scăderea numărului de spermatozoizi. Nu au existat malformații externe la puii șobolanilor masculi care au primit teriflunomidă înainte de împerecherea cu femele de șobolan netratate. Teriflunomida a fost embriotoxică și teratogenă la șobolani și iepuri la doze

cuprinse în intervalul terapeutic la om. Efecte adverse la pui au fost observate și când teriflunomida a fost administrată femelelor de șobolan gestante pe durata gestației și alăptării. Riscul de toxicitate embrio-fetală mediată de administrarea de teriflunomidă la mascul este considerat mic. Se anticipează că nivelul estimat de expunere plasmatică la parteneră prin intermediul spermei unui pacient tratat este de 100 de ori mai mic decât expunerea plasmatică după 14 mg de teriflunomidă administrată pe cale orală.

Toxicitatea la pui de animale

Puii de șobolan tratați cu teriflunomidă administrată oral timp de 7 săptămâni de la înțarcare până la atingerea maturității sexuale nu au evidențiat efecte adverse asupra creșterii, dezvoltării fizice sau neurologice, învățării și memoriei, activității locomotorii, dezvoltării sexuale sau fertilității. Efectele adverse au inclus anemie, reducerea reactivității la nivel limfoid, răspuns umoral mediat de celulele T diminuat în funcție de doză și concentrații marcat reduse de IgM și IgG, care în general s-au suprapus cu observațiile provenite din studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolani adulți. Cu toate acestea, creșterea nivelului celulelor B observată la puii de șobolan nu a fost observată la șobolani adulți. Semnificația acestei diferențe nu este elucidată, însă a fost demonstrat caracterul complet reversibil ca pentru majoritatea celorlalte rezultate constatate.

Din cauza nivelului înalt de sensibilitate a animalelor la teriflunomidă, puii de șobolan au fost expuși la niveluri mai mici decât cele de la copii și adolescenți la doza maximă recomandată la om (DMRO).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E 460)
Amidon de porumb
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Hidroxiopropilceluloză (E 463)
Dioxid de siliciu, coloidal anhidru (E 551)
Stearil fumarat de sodiu

Învelișul comprimatului

Opadry albastru 03F205013:

Hipromeloză (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Talc (E 553b)
Macrogol (E 1521)
Lac de aluminiu indigo carmin (E 132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere OPA/Alu/PVC/ folie de aluminiu care conțin 10, 14, 28, 30 și 84 comprimate filmate;
Cutie cu blistere OPA/Alu/PVC/ folie de aluminiu cu doze unitare care permit eliberarea unei doze, care conțin 10x1, 28x1, 30x1 și 84x1 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

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15300/2024/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024