CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aregalu, 14 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 14 mg teriflunomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 72,2 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Niebieskie, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z nadrukiem 14 na jednej stronie. Średnica tabletki: około 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Leczniczy Aregalu jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 10 lat i starszych ze stwardnieniem rozsianym (ang. *Multiple Sclerosis*, MS) o przebiegu rzutowo-ustępującym (w celu uzyskania ważnych informacji dotyczących populacji, dla której określono skuteczność, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być wdrażane i prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Dorośli
U dorosłych zalecana dawka teriflunomidu to 14 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku 10 lat i więcej)
U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i więcej), zalecana dawka jest zależna od masy ciała:
- dzieci i młodzież o masie ciała >40 kg: 14 mg raz na dobę,
- dzieci i młodzież o masie ciała ≤40 kg: 7 mg raz na dobę.

U dzieci i młodzieży, którzy osiągnęli stabilną masę powyżej 40 kg, należy zmienić dawkę na 14 mg raz dziennie.

W obrocie nie jest dostępna moc 7 mg produktu leczniczego Aregalu. W celu przyjęcia tej dawki leku należy sięgnąć po inne dostępne produkty lecznicze, które zawierają teriflunomid.

Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Teriflunomid powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, z uwagi na brak wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub nie poddawanych dializie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, nie jest konieczne. Wśród populacji dializowanych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, nie przeprowadzono badań. Teriflunomid jest przeciwskazany do stosowania w tej populacji (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie teriflunomidu jest przeciwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Populacja dzieci (w wieku poniżej 10 lat)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność teriflunomidu u dzieci w wieku poniżej 10 lat nie zostały ustalone. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Child-Pugh).

Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teriflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu wynosi więcej niż 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę u pacjentki (patrz punkt 4.6).

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. zespołem nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS).

Pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczną niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością.

Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem, aż do jego ustąpienia (patrz punkt 4.4).

Dializowani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, z uwagi na brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie

Przed leczeniem
Przed rozpoczęciem leczenia teriflunomidem, należy ocenić następujące parametry:
- ciśnienie tętnicze krwi,
- aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (ALAT/SGPT),
- morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi.

Podczas leczenia
Podczas leczenia teriflunomidem, należy monitorować następujące parametry:
- ciśnienie tętnicze krwi,
  - sprawdzać okresowo
- aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (ALAT/SGPT),
  - aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przynajmniej co cztery tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie regularnie,
  - należy rozważyć dodatkowe monitorowanie, jeśli teriflunomid jest podawany pacjentom z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności wątroby, razem z innymi potencjalnie hepatotoksycznymi lekami lub w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak: nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt czy żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu. Należy oznaczać enzymy wątrobowe co dwa tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni przez co najmniej 2 lata od rozpoczęcia leczenia,
  - jeżeli aktywność ALAT (SGPT) jest od dwóch do trzech razy większa niż górna granica normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień,
- pełną morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy, należy przeprowadzać na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. zakażeń) występujących podczas leczenia.

Procedura przyspieszonej eliminacji

Teriflunomid jest powoli eliminowany z osocza. Bez przeprowadzania procedury przyspieszonej eliminacji, osiągnięcie stężenia w osoczu poniżej 0,02 mg/l zajmuje zazwyczaj 8 miesięcy, chociaż z uwagi na istnienie różnic osobniczych w klirensie, substancji może to zająć nawet do 2 lat. Procedurę przyspieszonej eliminacji można zastosować w dowolnym momencie po zaprzestaniu podawania teriflunomidu (patrz punkty 4.6 i 5.2 w celu uzyskania informacji o procedurach).

Wpływ na wątrobę

U pacjentów przyjmujących teriflunomid, zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). To podwyższenie występowało najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Podczas leczenia teriflunomidem obserwowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI), niekiedy zagrażające życiu. Większość przypadków DILI wystąpiła po kilku tygodniach lub kilku miesiącach od rozpoczęcia leczenia teriflunomidem, ale DILI może również wystąpić przy długotrwałym stosowaniu.

Ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz DILI związanych ze stosowaniem teriflunomidu, może być większe u pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności

wątroby, przy jednoczesnym leczeniu innymi lekami hepatotoksycznymi i (lub) spożywaniu znacznych ilości alkoholu. Z uwagi na to, pacjenci powinni być dokładnie monitorowani pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych uszkodzenia wątroby.

W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby, należy przerwać terapię teriflunomidem i rozważyć zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji. Jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)), należy przerwać leczenie teriflunomidem.

W przypadku przerwania leczenia, należy kontynuować badania wątroby do czasu normalizacji aktywności transaminaz.

Hipoproteinemia

Ze względu na to, że teriflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albuminy, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teriflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym. Teriflunomidu nie należy stosować u pacjentów z ciężką hipoproteinemią.

Ciśnienie tętnicze krwi

Podczas stosowania teriflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.8). Ciśnienie tętnicze krwi należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia teriflunomidem, a następnie należy je mierzyć okresowo. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia teriflunomidem i podczas leczenia.

Zakażenia

U pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem, rozpoczęcie leczenia teriflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia.
W badaniach kontrolowanych placebo, nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania teriflunomidu (patrz punkt 4.8).
Zgłaszano przypadki zakażeń wirusem opryszczki, w tym opryszczki wargowej i półpaśca, związanych ze stosowaniem teriflunomidu (patrz punkt 4.8), przy czym niektóre z nich były ciężkie, w tym opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i rozprzestrzenianie opryszczki. Mogą one wystąpić w dowolnym momencie leczenia.
W związku z immunomodulacyjnym działaniem teriflunomidu, jeżeli u pacjenta wystąpi jakiekolwiek ciężkie zakażenie, należy jednak rozważyć wstrzymanie stosowania teriflunomidu, a przed ponownym rozpoczęciem leczenia, ponownie ocenić jego korzyści i związane z nim ryzyko. W związku z wydłużonym okresem półtrwania, można rozważyć przyspieszoną eliminację za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywnego.
Pacjentów przyjmujących teriflunomid należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Pacjenci z czynnymi, ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami, nie powinni rozpoczynać leczenia teriflunomidem, aż do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń).
Bezpieczeństwo stosowania teriflunomidu u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ podczas badań klinicznych nie były systematycznie wykonywane badania przesiewowe w celu rozpoznania gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci, u których wykryto gruźlicę podczas badań przesiewowych, powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Reakcje ze strony układu oddechowego

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD), a także przypadki nadciśnienia płucnego, były zgłaszane podczas stosowania teriflunomidu po dopuszczeniu do obrotu.
Ryzyko może być większe u pacjentów z ILD stwierdzonym w wywiadzie.

ILD może wystąpić nagle w dowolnym momencie terapii, dając zmienny obraz kliniczny.
ILD może prowadzić do zgonu. Wystąpienie nowych lub zaostrzenie istniejących objawów płucnych, takich jak uporczywy kaszel i duszność, mogą stanowić powód do przerwania leczenia i w razie konieczności, przeprowadzenia dalszych badań. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, należy wziąć pod uwagę rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji leku.

Zaburzenia hematologiczne

Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej (patrz punkt 4.8). Ze względów bezpieczeństwa, przed rozpoczęciem leczenia, powinny być dostępne aktualne wyniki morfologii krwi, z uwzględnieniem wzoru odsetkowego krwinek białych i liczby płytek krwi; badanie morfologii krwi podczas leczenia należy wykonywać w zależności od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. zakażeń).

Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej niedokrwistość, leukopenia i (lub) małopłytkowość oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego, bądź narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego. Jeżeli wystąpi tego rodzaju zaburzenie, należy rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji (patrz powyżej), aby zmniejszyć stężenie teriflunomidu w osoczu.
W przypadkach ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, należy przerwać leczenie teriflunomidem i jakimkolwiek produktem stosowanym w leczeniu mielosupresyjnym oraz rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teriflunomidu.

Reakcje skórne

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, czasami śmiertelnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), martwicę toksyczno-rozpływną naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), związanych ze stosowaniem teriflunomidu.

Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe (wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), które nasilają podejrzenie ciężkich, uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka – zespół Lyella lub reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi), leczenie teriflunomidem i wszelkimi innymi powiązanymi produktami musi być przerwane i natychmiast należy rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach, pacjentom nie należy ponownie podawać teriflunomidu (patrz punkt 4.3).

W czasie stosowania teriflunomidu, zgłaszano przypadki świeżo rozpoznanej łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej) oraz nasilenia wcześniejszych zmian łuszczycowych. Można rozważyć zaprzestanie leczenia i rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji, biorąc pod uwagę chorobę pacjenta i wywiad chorobowy.

U pacjentów w trakcie leczenia teriflunomidem mogą potencjalnie wystąpić owrzodzenia skóry oraz zaburzenia gojenia ran. W przypadku podejrzenia, że owrzodzenia skóry są związane ze stosowaniem teriflunomidu, jeżeli owrzodzenia skóry utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia lub jeżeli istnieje wysokie ryzyko zaburzenia gojenia ran po zabiegu chirurgicznym, należy rozważyć przerwanie leczenia teriflunomidem i zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji leku. Decyzję o wznowieniu leczenia teriflunomidem należy podjąć na podstawie oceny klinicznej dotyczącej odpowiedniego gojenia się ran.

Neuropatia obwodowa

Wśród pacjentów przyjmujących teriflunomid zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej (patrz punkt

4.8). U większości pacjentów po przerwaniu stosowania teriflunomidu nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak szeroki rozrzut ostatecznego stanu zaawansowania neuropatii, np. u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrwaliły się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego teriflunomid wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie terapii teriflunomidem i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.

Szczepienie

W dwóch badaniach klinicznych wykazano, że szczepienia nieaktywnym neoantygenem (pierwsze szczepienie) lub antygenem przypominającym (reekspozycja) w trakcie leczenia teriflunomidem, były bezpieczne i skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może powodować ryzyko zakażeń i dlatego należy ich unikać.

Terapie immunosuppresyjne lub immunomodulacyjne

Ze względu na to, że leflunomid jest związkiem macierzystym teriflunomidu, jednoczesne podawanie teriflunomidu i leflunomidu nie jest zalecane.
Jednoczesne stosowanie z produktami przeciwnowotworowymi lub immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu MS nie zostało ocenione. Badania bezpieczeństwa stosowania, podczas których teriflunomid był jednocześnie podawany z interferonem beta lub octanem glatirameru przez okres do jednego roku, nie dostarczyły żadnych szczególnych danych dotyczących bezpieczeństwa, ale zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do stosowania teriflunomidu w monoterapii. Długotrwałe bezpieczeństwo skojarzonego stosowania tych leków w leczeniu stwardnienia rozsianego nie zostało ustalone.

Zmiana terapii na leczenie produktem leczniczym Aregalu lub leczenia produktem leczniczym Aregalu na inną terapię

Na podstawie danych klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania teriflunomidu z interferonem beta lub octanem glatirameru stwierdzono, że nie jest konieczne zachowanie przerwy (odstępu czasowego) przed rozpoczęciem stosowania teriflunomidu po zastosowaniu interferonu beta lub octanu glatirameru, bądź przed rozpoczęciem stosowania interferonu beta albo octanu glatirameru po zastosowaniu teriflunomidu.

Ze względu na długi okres półtrwania natalizumabu, jednoczesne narażenie i tym samym jednoczesny wpływ na układ immunologiczny, może trwać do 2–3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania natalizumabu, jeżeli stosowanie teriflunomidu rozpoczęto natychmiast. Z tego powodu jest konieczne zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie produktu leczniczego zawierającego teriflunomid.

W związku z okresem półtrwania fingolimodu, do jego usunięcia z krążenia niezbędna jest 6-tygodniowa przerwa w leczeniu, natomiast powrót liczby limfocytów do prawidłowego zakresu wymaga okresu od 1 do 2 miesięcy przerwy w leczeniu po zaprzestaniu stosowania fingolimodu. Rozpoczęcie stosowania teriflunomidu podczas tej przerwy spowoduje jednoczesną ekspozycję na fingolimod. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny.

U pacjentów z MS, mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}z$) wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawek wynoszących 14 mg. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o zakończeniu stosowania teriflunomidu podczas przerwy wynoszącej 5 okresów półtrwania (około 3,5 miesięcy; może być dłuższa u niektórych pacjentów), rozpoczęcie podawania innych produktów leczniczych spowoduje jednoczesną ekspozycję na teriflunomid. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny.

Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych

Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teriflunomidem (czynny metabolit leflunomidu), wyniki pomiaru stężenia jonów wapniowych mogą być fałszywie zmniejszone, w zależności od rodzaju wykorzystywanego w badaniu analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny). Dlatego też u pacjentów leczonych leflunomidem lub teriflunomidem, należy kwestionować wiarygodność zaobserwowanego zmniejszonego stężenia jonów wapniowych. Jeśli wyniki pomiarów budzą wątpliwości, zaleca się określenie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin.

Dzieci i młodzież

Zapalenie trzustki
W przeprowadzonym wśród populacji dzieci i młodzieży badaniu klinicznym, u pacjentów otrzymujących teriflunomid obserwowano przypadki zapalenia trzustki, w tym ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmowały ból brzucha, nudności i (lub) wymioty. U tych pacjentów aktywność amylazy i lipazy w surowicy była podwyższona. Czas do wystąpienia objawów wahał się od kilku miesięcy do trzech lat. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy zbadać enzymy trzustkowe oraz powiązane parametry laboratoryjne. W przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie teriflunomidu i rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji (patrz punkt 5.2).

Laktoza
Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami nietolerancji galaktozy, całkowitego niedoboru laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne innych substancji z teriflunomidem

Głównym szlakiem metabolizmu teriflunomidu jest hydroliza, a utlenianie jest szlakiem drugorzędnym.

Silne induktory cytochromu P450 (CYP) oraz białek transportowych:
Jednoczesne wielokrotne podawanie dawek (600 mg raz na dobę przez 22 dni) ryfampicyny (induktor CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) oraz induktora transportera wyrzutu leków glikoproteiny P [P-gp] i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP) z teriflunomidem (pojedyncza dawka 70 mg), powodowało około 40% zmniejszenie ekspozycji na teriflunomid. Ryfampicyna oraz inne znane silne induktory CYP i białek transportowych, takie jak: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i dziurawiec zwyczajny, powinny być ostrożnie stosowane podczas leczenia teriflunomidem.

Cholestyramina lub węgiel aktywny
Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący teriflunomid nie byli leczeni cholestyraminą ani węglem aktywowanym, ponieważ prowadzi to do szybkiego i istotnego zmniejszenia stężenia teriflunomidu w osoczu, chyba że pożądana jest przyspieszona eliminacja. Mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego i (lub) usuwaniu teriflunomidu ze światła przewodu pokarmowego.

Interakcje farmakokinetyczne teriflunomidu z innymi substancjami
Wpływ teriflunomidu na substrat CYP2C8: repaglinid
Po wielokrotnym podaniu dawek teriflunomidu zaobserwowano zwiększenie średniej wartości

maksymalnego stężenia repaglinidu we krwi (C_{max}) 1,7 razy i pola pod krzywą zależności stężenia we krwi od czasu (AUC) dla repaglinidu 2,4 razy, co sugeruje, że teriflunomid jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Z tego powodu produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C8 (takie jak: repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon), powinny być stosowane ostrożnie podczas leczenia teriflunomidem.

Wpływ teriflunomidu na doustne leki antykoncepcyjne: etynyloestradiol w dawce 0,03 mg i lewonorgestrel w dawce 0,15 mg
Zaobserwowano zwiększenie średniej wartości C_{max} i pola pod krzywą zależności stężenia we krwi od czasu w ciągu 24 godzin (AUC_{0-24}) dla etynyloestradiolu (odpowiednio 1,58 i 1,54 razy) oraz wartości C_{max} i AUC_{0-24} dla lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33 i 1,41 razy) po wielokrotnie podanych dawkach teriflunomidu. Nie oczekuje się, że ta interakcja z teriflunomidem będzie negatywnie wpływać na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Należy jednak wziąć ją pod uwagę podczas wyboru lub dostosowywania leczenia doustnymi środkami antykoncepcyjnymi stosowanymi w skojarzeniu z teriflunomidem.

Wpływ teriflunomidu na substrat CYP1A2: kofeinę
Wielokrotnie podane dawki teriflunomidu zmniejszały średnią wartość C_{max} i AUC kofeiny (substratu CYP1A2) odpowiednio o 18% i 55%, co sugeruje, że teriflunomid może być słabym induktorem CYP1A2 *in vivo*. Z tego powodu produkty lecznicze metabolizowane przez CYP1A2 (takie jak: duloksetyna, alosetron, teofilina i tyzanidyna), powinny być stosowane ostrożnie podczas leczenia teriflunomidem, ponieważ może to prowadzić do zmniejszenia skuteczności tych produktów leczniczych.

Wpływ teriflunomidu na warfarynę
Wielokrotnie podane dawki teriflunomidu nie miały wpływu na właściwości farmakokinetyczne S-warfaryny, wskazując, że teriflunomid nie jest inhibitorem ani induktorem CYP2C9. Zaobserwowano jednak zmniejszenie maksymalnej wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International normalised ratio*, INR) o 25%, gdy teriflunomid był podawany jednocześnie z warfaryną, w porównaniu do stosowania samej warfaryny. Z tego powodu, gdy warfaryna jest podawana jednocześnie z teriflunomidem, zalecane jest dokładne sprawdzanie i monitorowanie wartości INR.

Wpływ teriflunomidu na substraty transportera anionów organicznych 3 (OAT3)
Zaobserwowano zwiększenie średniej wartości C_{max} i AUC cefakloru (odpowiednio 1,43 i 1,54 razy) po wielokrotnie podanych dawkach teriflunomidu, co sugeruje, że teriflunomid jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Z tego powodu należy zachować ostrożność, gdy teriflunomid jest podawany jednocześnie z substratami OAT3 (takimi jak: cefaklor, benzylopenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat i zydowudyna).

Wpływ teriflunomidu na BCRP i (lub) substraty polipeptydów transportujących aniony organicznie B1 and B3 (OATP1B1/B3)
Zaobserwowano zwiększenie średniej wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (odpowiednio 2,65 i 2,51 razy) po wielokrotnie podanych dawkach teriflunomidu. Zwiększone stężenie rozuwastatyny w osoczu nie miało jednak wyraźnego wpływu na aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). W przypadku jednoczesnego podawania rozuwastatyny z teriflunomidem, zalecane jest zmniejszenie dawki rozuwastatyny o 50%. W przypadku innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz rodziny polipeptydów OATP, szczególnie inhibitorów reduktazy HMG-Co (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny), decyzja o jednoczesnym podawaniu teriflunomidu również powinna być podejmowana ostrożnie. Należy uważnie monitorować pacjentów, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy nadmiernej ekspozycji na te produkty lecznicze oraz rozważyć zmniejszenie ich dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u mężczyzn

Ryzyko przenoszenia przez męski układ rozrodczy teriflunomidu, który mógłby wywierać toksyczny wpływ na zarodek lub płód, jest uznawane za niewielkie (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania teriflunomidu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
Teriflunomid może spowodować występowanie ciężkich wad wrodzonych, jeśli jest podawany w okresie ciąży. Teriflunomid jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania teriflunomidu i po zakończeniu jego stosowania, dopóki stężenie teriflunomidu w osoczu jest większe niż 0,02 mg/l. W tym okresie kobiety powinny omówić z lekarzem prowadzącym wszelkie plany dotyczące zaprzestania stosowania antykoncepcji bądź zmiany metody antykoncepcyjnej.
Dziewczynki i (lub) rodzice/opiekunowie dziewczynek powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia miesiączki u dziewczynki leczonej teriflunomidem. Nowym pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porad dotyczących skutecznej antykoncepcji i poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy rozważyć skierowanie pacjentki do ginekologa.

Pacjentka musi być pouczona, że jeżeli wystąpi jakiekolwiek opóźnienie miesiączki lub pacjentka z jakiegokolwiek innego powodu będzie podejrzewała, że jest w ciąży, musi przerwać stosowanie teriflunomidu i natychmiast powiadomić lekarza, w celu przeprowadzenia testu ciążowego. Jeżeli wynik testu będzie dodatni, lekarz i pacjentka muszą omówić ryzyko dla ciąży. Możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia teriflunomidu we krwi, poprzez zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji opisanej poniżej, przy pierwszym opóźnieniu miesiączki może zmniejszyć ryzyko dla płodu.
W przypadku kobiet otrzymujących teriflunomid, które chcą zajść w ciążę, podawanie produktu leczniczego należy przerwać i przeprowadzić zalecaną procedurę przyspieszonej eliminacji, aby szybciej osiągnąć stężenie poniżej 0,02 mg/l (patrz poniżej).

Bez zastosowania procedury przyspieszonej eliminacji można oczekiwać, że stężenie teriflunomidu w osoczu będzie przekraczać 0,02 mg/l średnio przez 8 miesięcy, jednakże u niektórych pacjentów zmniejszenie stężenia teriflunomidu w osoczu poniżej 0,02 mg/l może zająć do 2 lat. Z tego powodu należy oznaczyć stężenie teriflunomidu w osoczu zanim kobieta podejmie próbę zajścia w ciążę. Po ustaleniu, że stężenie teriflunomidu w osoczu jest mniejsze niż 0,02 mg/l, należy je ponownie oznaczyć po upływie przynajmniej 14 dni. Jeżeli w obu przypadkach stężenie w osoczu będzie mniejsze niż 0,02 mg/l, nie podejrzewa się ryzyka dla płodu.
W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat badania próbek należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela (patrz punkt 7).

Procedura przyspieszonej eliminacji

Po przerwaniu leczenia teriflunomidem:
- podaje się cholestyraminę w dawce 8 g 3 razy na dobę przez okres 11 dni, lub cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę, jeśli cholestyramina w dawce 8 g trzy razy na dobę nie jest dobrze tolerowana,
- alternatywną metodą jest doustne podawanie 50 g węgla aktywnego w proszku co 12 godzin przez okres 11 dni.

Po zastosowaniu jednej z procedur przyspieszonej eliminacji, jest jednak konieczna weryfikacja za

pomocą 2 osobnych badań przeprowadzonych w odstępie przynajmniej 14 dni oraz odczekanie przed zapłodnieniem okresu półtora miesiąca po pierwszym oznaczeniu wynoszącego poniżej 0,02 mg/l stężenia teriflunomidu w osoczu.
Zarówno cholestyramina, jak i węgiel aktywny w proszku, mogą wpłynąć na wchłanianie estrogenów i progestagenów tak, że skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może nie być zagwarantowana podczas procedury przyspieszonej eliminacji przeprowadzonej z użyciem cholestyraminy i węgla aktywnego. Zalecane jest zastosowanie innych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie teriflunomidu do mleka. Stosowanie teriflunomidu jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach nie wykazały wpływu teriflunomidu na płodność (patrz punkt 5.3). Chociaż brakuje danych dotyczących ludzi, nie przewiduje się żadnego wpływu na płodność kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Teriflunomid nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
W przypadku działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, które były zgłaszane w odniesieniu do leflunomidu, związku macierzystego, zdolność pacjenta do koncentracji i prawidłowego reagowania może być zaburzona. W takich przypadkach pacjenci powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących teriflunomid (7 mg i 14 mg) były: ból głowy (17,8%, 15,7%) , biegunka (13,1%, 13,6%), zwiększenie aktywności ALAT (13%, 15%), nudności (8%, 10,7%) i nadmierne wypadanie włosów (9,8%, 13,5%). Ból głowy, biegunka, nudności i nadmierne wypadanie włosów, były łagodne lub umiarkowane, miały charakter przemijający i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

Teriflunomid jest głównym metabolitem leflunomidu. Profil bezpieczeństwa leflunomidu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycowym zapaleniem stawów może być istotny, gdy teriflunomid jest przepisywany pacjentom z MS.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działanie teriflunomidu oceniano łącznie u 2267 pacjentów, którzy przyjmowali teriflunomid (w tym: 1155 pacjentów leczonych teriflunomidem w dawce 7 mg i 1112 pacjentów leczonych teriflunomidem w dawce 14 mg) raz na dobę przez okres, którego mediana wynosiła 672 dni, podczas czterech badań kontrolowanych placebo (odpowiednio 1045 i 1002 pacjentów w grupach leczonych teriflunomidem w dawkach 7 mg i 14 mg) oraz podczas jednego badania porównawczego z aktywną kontrolą (110 pacjentów w każdej z grup leczonych teriflunomidem) u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym (ang. *relapsing multiple sclerosis*, RMS).

Poniżej są wymienione działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu teriflunomidu podczas badań kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, zgłoszone dla teriflunomidu 7 mg lub 14 mg, pochodzące z badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów. Częstość występowania

zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusem opryszczki[b], zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp	Ciężkie zakażenia, w tym posocznica[a]			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia[b], niedokrwistość	Łagodna małopłytko-wość (liczba płytek <100G/l)			
Zakażenia układu immuno-logicznego		Łagodne reakcje uczuleniowe	Reakcje nadwrażliwo-ści (natychmias-towe lub opóźnione) w tym reakcje anafilakty-czne i obrzęk naczynioru-chowy			
Zaburzenia psychiczne		Lęk				
Zaburzenia układu nerowego	Ból głowy	Parastezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka	Przeczulica, nerwoból, neuropatia obwodowa			
Zaburzenia		Kołatanie serca				

serca						
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze[b]				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Śródmiąższowa choroba płuc			Nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Zapalenie trzustki[b,c], ból w nadbrzuszu, wymioty, ból zęba	Zapalenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransfe-razy alaninowej (ALAT)[b]	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransfe-razy (GGT)[b], zwiększenie aktywności aminotransfe-razy asparaginiano-wej[b]		Ostre zapalenie wątroby		Polekowe uszkodzenie wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Dyslipidemia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne wypadanie włosów	Wysypka, trądzik	Zaburzenia paznokci, łuszczyca (w tym łuszczyca krostkowa)[a,b] ciężkie reakcje skórne[a]			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból stawów				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Częstomocz				
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Obfite miesiączkowa-nie				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu		Ból, astenia[a]				

podania						
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofili[b], zmniejszenie liczby krwinek białych[b], zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej (ang. *creatine phosphokinase*, CPK)				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Ból pourazowy			

[a]: proszę zapoznać się z informacjami zawartymi w części szczegółowej.
[b]: patrz punkt 4.4.
[c]: częstość występowania określona jako „często" odnosi się do dzieci na podstawie kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego w populacji dzieci; częstość występowania „niezbyt często" odnosi się do osób dorosłych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nadmierne wypadanie włosów (łysienie)
Łysienie było zgłaszane jako przerzedzenie włosów, zmniejszenie gęstości włosów i wypadanie włosów, powiązane lub nie, ze zmianą struktury włosów, u 13,9% pacjentów przyjmujących teriflunomid w dawce 14 mg w porównaniu do 5,1% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków było one opisywane jako łysienie rozproszone lub uogólnione na powierzchni owłosionej skóry głowy (nie zgłaszano całkowitej utraty włosów), występujące najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy i ustępujące u 121 z 139 (87,1%) pacjentów stosujących teriflunomid 14 mg. 1,3% pacjentów w grupie otrzymującej teriflunomid w dawce 14 mg zaprzestało stosowania produktu leczniczego z powodu łysienia, natomiast w grupie przyjmującej placebo, było to 0,1% pacjentów.

Wpływ na wątrobę
Podczas badań kontrolowanych z placebo przeprowadzonych u dorosłych pacjentów, zaobserwowano:

Zwiększenie aktywności ALAT (na podstawie danych laboratoryjnych) w odniesieniu do stanu wyjściowego - Bezpieczeństwo stosowania w badaniach kontrolowanych z wykorzystaniem placebo		
	Placebo (N=997)	**Teriflunomid 14 mg (N=1002)**
>3 GGN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 GGN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 GGN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 GGN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALAT >3 GGN i bilirubina całkowita >2 GGN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Łagodne zwiększenie aktywności aminotransferaz ALAT, mniejsze lub równe trzykrotnej wartości

GGN, występowało częściej w grupach leczonych teriflunomidem, w porównaniu do placebo. Częstość występowania zwiększonych wartości przekraczających trzykrotnie wartość GGN oraz większych, była podobna w różnych grupach leczenia. Takie zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i ustępowało po jego przerwaniu. Czas powrotu do zakresu prawidłowych wartości mieścił się w przedziale od kilku miesięcy do kilku lat.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi
Podczas badań kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów ustalono, co następuje:
- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >140 mm Hg u 19,9% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 15,5% pacjentów otrzymujących placebo;
- skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło >160 mm Hg u 3,8% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo;
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >90 mm Hg u 21,4% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 13,6% pacjentów otrzymujących placebo.

Zakażenia
W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, nie obserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń w trakcie stosowania teriflunomidu w dawce 14 mg (2,7%), w porównaniu z placebo (2,2%). Ciężkie zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,2% w każdej z grup. Ciężkie zakażenia z posocznicą włącznie, czasami śmiertelne, opisywano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Zaburzenia hematologiczne
W badaniach kontrolowanych placebo z teriflunomidem, z udziałem dorosłych pacjentów, zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek (ang. *white blood cells*, WBC) (<15% w odniesieniu do wartości wyjściowych, głównie zmniejszenie liczby neutrofili i limfocytów), jednakże większy spadek zaobserwowano tylko u niektórych pacjentów. Zmniejszenie średniej liczby w stosunku do wartości wyjściowej, wystąpiło podczas pierwszych 6 tygodni, a następnie ustabilizowało się w czasie leczenia, ale na niższym poziomie (mniej niż 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej). Wpływ na czerwone krwinki (ang. *red blood cells*, RBC) (<2%) i płytki krwi (<10%) był mniejszy.

Neuropatia obwodowa
Podczas badań kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, neuropatia obwodowa uwzględniając zarówno polineuropatię, jak i mononeuropatię (np. zespół cieśni nadgarstka), była zgłaszana częściej u pacjentów przyjmujących teriflunomid niż u pacjentów otrzymujących placebo. Podczas kluczowych badań kontrolowanych placebo, częstość występowania neuropatii obwodowej potwierdzonej przez badania przewodnictwa nerwowego wynosiła 1,9% (17 z 898 pacjentów) przyjmujących teriflunomid w dawce 14 mg, w porównaniu do 0,4% (czterech z pacjentów z 898 pacjentów) otrzymujących placebo. Leczenie zostało przerwane u pięciu pacjentów z neuropatią obwodową przyjmujących teriflunomid w dawce 14 mg.
Powrót do normy po zaprzestaniu leczenia został zgłoszony przez czterech z tych pacjentów.

Nowotwory łagodne, złośliwe i o nieokreślonej złośliwości (w tym torbiele i polipy)
Podczas badań klinicznych nie wykazano, że istnieje zwiększone ryzyko nowotworu złośliwego podczas leczenia teriflunomidem. Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego (a szczególnie zaburzeń limfoproliferacyjnych) jest zwiększone podczas stosowania niektórych innych produktów leczniczych, które wpływają na układ immunologiczny (działanie tej grupy leków).

Ciężkie reakcje skórne
Po wprowadzeniu teriflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych związanych z jego stosowaniem (patrz punkt 4.4).

Astenia
W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, częstość występowania astenii wynosiła odpowiednio 2%, 1,6% i 2,2% w grupie przyjmującej placebo, teriflunomid w dawce 7 mg

i teriflunomid w dawce 14 mg.

Łuszczyca
W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania łuszczycy wynosiła odpowiednio 0,3%, 0,3% i 0,4% w grupie przyjmującej placebo, teriflunomid w dawce 7 mg i teriflunomid w dawce 14 mg.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Po wprowadzeniu do obrotu, u osób dorosłych stosujących teriflunomid, rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia zapalenia trzustki, w tym przypadki martwiczego zapalenia trzustki i torbieli trzustki. Podczas leczenia teriflunomidem mogą wystąpić działania niepożądane związane z trzustką, które mogą prowadzić do hospitalizacji i (lub) wymagać leczenia naprawczego.

Populacja dzieci i młodzieży

Profil bezpieczeństwa obserwowany u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) otrzymujących codziennie teriflunomid był ogólnie zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Jednak w badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (166 pacjentów: 109 w grupie teriflunomidu i 57 w grupie placebo) w podwójnie zaślepionej fazie badania, zgłoszono przypadki zapalenia trzustki u 1,8% (2/109) pacjentów leczonych teriflunomidem, w porównaniu z brakiem zgłoszeń takich przypadków w grupie placebo. Jedno z tych zdarzeń doprowadziło do hospitalizacji i wymagało leczenia naprawczego. U dzieci i młodzieży leczonych teriflunomidem w otwartej fazie badania, zgłoszono 2 dodatkowe przypadki zapalenia trzustki (jeden przypadek został zgłoszony jako ciężkie zdarzenie, drugi był nieciężki, o łagodnym nasileniu) i jeden przypadek ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki (z pseudo-brodawczakiem). U dwóch z tych 3 pacjentów, zapalenie trzustki doprowadziło do hospitalizacji.
Objawy kliniczne obejmowały ból brzucha, nudności i (lub) wymioty, a aktywność amylazy i lipazy w surowicy była podwyższona u tych pacjentów. U wszystkich pacjentów objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia i procedurze przyspieszonej eliminacji (patrz punkt 4.4) oraz leczeniu naprawczym.

Następujące działania niepożądane były częściej zgłaszane w populacji dzieci i młodzieży niż u dorosłych:
- nadmierne wypadanie włosów zgłoszono u 22,0% of pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 12,3% u pacjentów otrzymujących placebo,
- zakażenia zgłoszono u 66,1% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 45,6% u pacjentów przyjmujących placebo. Wśród nich zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych zgłaszano częściej u pacjentów przyjmujących teriflunomid,
- zwiększenie aktywności CPK zgłoszono u 5,5% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 0% u pacjentów otrzymujących placebo. Większość przypadków była związana z udokumentowanymi ćwiczeniami fizycznymi,
- parestezje zgłoszono u 11,0% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo,
- ból brzucha zgłoszono u 11,0% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie ma danych odnośnie do przedawkowania teriflunomidu lub zatrucia nim u ludzi. Teriflunomid w dawce 70 mg na dobę był podawany przez okres do 14 dni zdrowym ochotnikom. Zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa teriflunomidu u pacjentów z MS.

Postępowanie

W przypadku istotnego przedawkowania lub toksyczności, zaleca się zastosowanie cholestyraminy lub węgla aktywnego, aby przyspieszyć eliminację. Zalecana procedura eliminacji polega na podawaniu cholestyraminy w dawce 8 g trzy razy na dobę przez 11 dni. Jeżeli dawka ta nie jest dobrze tolerowana, można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 11 dni. Alternatywnie, gdy cholestyramina nie jest dostępna, można także zastosować węgiel aktywny w dawce 50 g dwa razy na dobę przez 11 dni. Ponadto, jeżeli jest to konieczne ze względu na tolerancję, podawanie cholestyraminy lub węgla aktywnego nie musi się odbywać w dni następujące po sobie (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH), kod ATC: L04AK02.

Mechanizm działania
Teriflunomid jest immunomodulatorem o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. *dihydroorotate dehydrogenase*, DHO-DH), który funkcjonalnie łączy się z łańcuchem oddechowym. W wyniku hamowania, teriflunomid ogólnie zmniejsza proliferację szybko dzielących się komórek, które zależą od syntezy pirymidyny *de novo*. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teriflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować zmniejszenie liczby limfocytów.

Działanie farmakodynamiczne

Układ immunologiczny
Wpływ na liczbę komórek układu immunologicznego we krwi:
Podczas badań kontrolowanych placebo, teriflunomid w dawce 14 mg raz na dobę powodował łagodne zmniejszenie średniej liczby limfocytów (poniżej 0,3 x 10^9/l). Następowało to w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, po czym poziom ten utrzymywał się do zakończenia leczenia.

Możliwość wydłużenia odstępu QT
Podczas dokładnego badania QT kontrolowanego placebo przeprowadzonego na zdrowych uczestnikach, teriflunomid przy średnich stężeniach stacjonarnych nie wykazywał potencjalnych zdolności do wydłużenia odstępu QTcF w porównaniu do placebo; największa średnia różnica między teriflunomidem i placebo, wyznaczona w odpowiadających punktach czasowych, wynosiła 3,45 ms przy górnej granicy 90% przedziału ufności (ang. *confidence interval*, CI) wynoszącej 6,45 ms.

Wpływ na czynność kanalików nerkowych
Podczas badań kontrolowanych placebo, średni spadek stężenia kwasu moczowego w surowicy w zakresie od 20% do 30% zaobserwowano u pacjentów leczonych teriflunomidem, w porównaniu do przyjmujących placebo. Stężenie fosforu w surowicy zmniejszyło się średnio o 10% w grupie pacjentów otrzymujących teriflunomid, w porównaniu do przyjmujących placebo. Te działania uznaje się za związane ze zwiększeniem wydzielania do kanalików nerkowych, a niezwiązane ze zmianami czynności kłębuszków.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność teriflunomidu wykazano podczas dwóch kontrolowanych placebo badań, TEMSO oraz TOWER, w których oceniano stosowanie teriflunomidu raz na dobę w dawkach 7 mg i 14 mg u dorosłych pacjentów z RMS.

Ogółem 1088 pacjentów z RMS podczas badania TEMSO losowo przydzielono do grup otrzymujących 7 mg (n=366) lub 14 mg (n=359) teriflunomidu albo placebo (n=363) przez okres 108 tygodni. Wszyscy pacjenci mieli pewne rozpoznanie MS [wg kryteriów McDonald (2001)], wykazywali rzutowy przebieg kliniczny z progresją lub bez progresji i mieli przynajmniej 1 rzut w czasie roku poprzedzającego badanie lub przynajmniej 2 rzuty w ciągu 2 lat poprzedzających badanie. Przed badaniem, wynik punktowy pacjentów wyznaczony według rozszerzonej skali niewydolności ruchowej *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) wynosił ≤5,5.
Średni wiek pacjentów w badanej populacji wynosił 37,9 lat. Większość pacjentów miała rzutowo-ustępującą (91,5%) postać stwardnienia rozsianego, ale były także podgrupy pacjentów z wtórnie postępującą (4,7%), lub postępująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego (3,9%). Średnia liczba rzutów w roku przed włączeniem do badania wynosiła 1,4, a u 36,2% pacjentów w stanie wyjściowym w badaniu kontrastowym z użyciem gadolinu, stwierdzono zmiany. Średni wynik wyjściowy w skali EDSS wynosił 2,50; w tym 249 pacjentów (22,9%) miało wynik > 3,5 w skali EDSS. Średni czas trwania choroby, od wystąpienia jej pierwszych objawów, wynosił 8,7 roku. Większość pacjentów (73%) nie otrzymało leczenia modyfikującego przebieg choroby w okresie do 2 lat przed włączeniem do badania. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 1.

Wieloletnie wyniki obserwacji z przedłużonego, długoterminowego badania TEMSO dotyczącego bezpieczeństwa (ogólna mediana czasu trwania leczenia około 5 lat, maksymalny czas trwania leczenia około 8,5 roku), nie wykazały żadnych nowych lub nieoczekiwanych danych związanych z bezpieczeństwem stosowania.

Ogółem 1169 pacjentów z RMS zostało podczas badania TOWER losowo przydzielonych do grup otrzymujących 7 mg (n=408) lub 14 mg (n=372) teriflunomidu albo placebo (n=389) podczas zmiennego okresu leczenia kończącego się po 48 tygodniach od randomizacji ostatniego pacjenta. Wszyscy pacjenci mieli pewne rozpoznanie MS [wg kryteriów McDonald (2005)], wykazywali rzutowy przebieg kliniczny z progresją lub bez progresji i mieli przynajmniej 1 rzut w czasie roku poprzedzającego badanie lub przynajmniej 2 rzuty w ciągu 2 lat poprzedzających badanie. Przed badaniem, wynik punktowy pacjentów wyznaczony w rozszerzonej skali EDSS wynosił ≤5,5. Średni wiek pacjentów w badanej populacji wynosił 37,9 lat. Większość pacjentów miała rzutowo-ustępującą (97,5%) postać stwardnienia rozsianego, ale były również podgrupy pacjentów z wtórnie postępującą (0,8%), lub postępująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego (1,7%). Średnia liczba rzutów w roku przed włączeniem do badania wynosiła 1,4. Badanie kontrastowe z użyciem gadolinu: brak danych. Średni wynik wyjściowy w skali EDSS wynosił 2,50, w tym 298 pacjentów (25,5%) miało wynik >3,5 w skali EDSS. Średni czas trwania choroby, od wystąpienia jej pierwszych objawów, wynosił 8 lat. Większość pacjentów (67,2%) nie otrzymało leczenia modyfikującego przebieg choroby w okresie do 2 lat przed włączeniem do badania. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1 – Główne wyniki (dla zatwierdzonej dawki, ITT populacja)

	Badanie TEMSO		Badanie TOWER	
	Teriflunomid 14 mg	**Placebo**	**Teriflunomid 14 mg**	**Placebo**
N	**358**	**363**	**370**	**388**
Kliniczne punkty końcowe				
Roczna częstość występowania rzutów	0,37	0,54	0,32	0,50
Różnica ryzyka ($CI_{95\%}$)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Procent pacjentów, u których nie wystąpił rzut w 108. tygodniu	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Współczynnik ryzyka ($CI_{95\%}$)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
Procent progresji niepełnosprawności utrzymującej się przez 3 miesiące w 108. tygodniu	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Współczynnik ryzyka ($CI_{95\%}$)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
Procent progresji niepełnosprawności utrzymującej się przez 6 miesięcy w 108. tygodniu	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Współczynnik ryzyka ($CI_{95\%}$)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI punkty końcowe			Nie były mierzone	
Zmiana w BOD w 108. tygodniu (1)	0,72	2,21		
Zmiana procentowa w stosunku do placebo	67%***			
Średnia ilość zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w 108. tygodniu	0,38	1,18		
Zmiana w stosunku do placebo ($CI_{95\%}$)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Liczba pojedynczych i aktywnych zmian/skan	0,75	2,46		
Zmiana procentowa w stosunku do placebo ($CI_{95\%}$)	69%, (59%; 77%)****			
****p<0.0001 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 w porównaniu do placebo (1) BOD: Nasilenie do choroby (ang. *burden of disease*): całkowita objętość zmian (hipointensywnych w obrazach T2 i T1) w ml				

Skuteczność u pacjentów z dużą aktywnością choroby:
Zaobserwowano stały wpływ leczenia na liczbę rzutów i czas 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w podgrupie pacjentów z dużą aktywnością choroby w badaniu TEMSO (n=127). Ze względu na plan badania, dużą aktywność choroby określono liczbą dwóch lub więcej rzutów w roku, wraz z jedną zmianą lub większą liczbą zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu (Gd) w badaniu MRI mózgu. Podobnej analizy nie przeprowadzono w podgrupie badania TOWER ze względu na brak danych dotyczacych badania MRI.
Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów, którzy nie zareagowali na pełny i odpowiedni cykl

(zazwyczaj co najmniej jeden rok) leczenia beta-interferonem, i którzy mieli co najmniej 1 rzut choroby w poprzednim roku w trakcie leczenia, co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych w MRI głowy, lub co najmniej 1 zmianę ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu, lub pacjentów mających niezmieniony, lub zwiększony wskaźnik rzutów w poprzednim roku, w porównaniu do poprzednich 2 lat.

Badanie TOPIC było podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem, w którym oceniano podawany raz na dobę teriflunomid w dawce 7 mg i 14 mg przez okres do 108 tygodni u pacjentów z pierwszym zdarzeniem klinicznym demielinizacji (średnia wieku pacjentów 32,1 lat). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do drugiego epizodu klicznego (rzut). Ogółem 618 pacjentów było randomizowanych do otrzymywania 7 mg (n=205) lub 14 mg (n=216) teriflunomidu lub placebo (n=197). Ryzyko drugiego ataku klinicznego w ciągu 2 lat wynosiło 35,9% w grupie otrzymującej placebo i 24,0% w grupie leczonej teriflunomidem w dawce 14 mg (współczynnik ryzyka: 0,57, 95% przedział ufności: 0,38 do 0,87, p=0,0087). Wyniki badania TOPIC potwierdziły skuteczność teriflunomidu w leczeniu rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS, w tym jej wczesnych manifestacji z pierwszym zdarzeniem klinicznym demielinizacji i zmianami w obrazie MRI rozsianymi w czasie i przestrzeni).

Skuteczność teriflunomidu porównywano ze skutecznością podskórnie podawanego interferonu beta-1a (w zalecanej dawce 44 µg trzy razy w tygodniu) 324 zrandomizowanym pacjentom w badaniu (TENERE) z minimalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 48 tygodni (maksymalnie 114 tygodni). Ryzyko niepowodzenia (potwierdzony rzut choroby lub całkowite odstawienie leczenia - cokolwiek było pierwsze), było pierwszorzędowym punktem końcowym. Liczba pacjentów, którzy zaprzestali leczenia na stałe w grupie otrzymującej teriflunomid w dawce 14 mg, wynosiła 22 z 111 (19,8%) z nastepujących przyczyn: zdarzenia niepożądane (10,8%), brak skuteczności (3,6%), z innego powodu (4,5%) i brak kontynuacji obserwacji (0,9%). Liczba pacjentów, którzy zaprzestali leczenia na stałe podskórnie podawanym interferonem beta-1a, wyniosła 30 z 104 (28,8%), a przyczynami były: zdarzenia niepożądane (21,2%), brak skuteczności (1,9%), inny powód (4,8 %) i brak zgodności z protokołem (1%). Teriflunomid stosowany w dawce 14 mg na dobę nie wykazał większej skuteczności od interferonu beta-1a w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego: szacowany odsetek pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem w 96. tygodniu metodą Kaplana-Meiera, wyniósł 41,1% w porównaniu z 44,4% (teriflunomid 14 mg w porównaniu do grupy interferonu beta-1a, p=0,595).

Populacja dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)
Badanie EFC11759/TERIKIDS było międzynarodowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, w którym oceniano podawany raz na dobę teriflunomid (dostosowany tak, aby osiągnąć ekspozycję odpowiadającą dawce 14 mg u dorosłych) przez okres do 96 tygodni, a następnie otwarte badanie kontynuacyjne. Wszyscy pacjenci mieli przynajmniej 1 rzut w ciągu roku poprzedzającego badanie lub przynajmniej 2 rzuty w ciągu 2 lat poprzedzających badanie. Oceny neurologicznej dokonywano podczas badań przesiewowych i co 24 tygodnie aż do zakończenia badania oraz na nieplanowanych wizytach w przypadku podejrzenia rzutu. Pacjenci z klinicznie potwierdzonym rzutem lub wysoką aktywnością choroby w badaniu MRI (co najmniej 5 nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w 2 kolejnych badaniach), zostali włączeni przed 96. tygodniem do otwartego badania kontynuacyjnego, aby zapewnić im aktywne leczenie. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszego klinicznie potwierdzonego rzutu po randomizacji. Czas do pierwszego potwierdzonego klinicznie rzutu lub wysokiej aktywności choroby w badaniu MRI, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, został wstępnie zdefiniowany jako analiza wrażliwości, ponieważ obejmuje zarówno warunki kliniczne, jak i badanie MRI, kwalifikujące do przejścia do okresu badania prowadzonego metodą otwartej próby.

Ogółem 166 pacjentów losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej teriflunomid

(n=109) lub placebo (n=57). Przed badaniem, wynik w skali EDSS wynosił ≤5,5; średni wiek wynosił 14,6 lat; średnia masa ciała wynosiła 58,1 kg; średni czas trwania choroby od rozpoznania wynosił 1,4 roku; średnia ilość zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu MRI, w stanie wyjściowym wynosiła 3,9. Wszyscy pacjenci mieli rzutowo-ustępującą postać SM ze średnim wynikiem w skali EDSS wynoszącym 1,5 w stanie wyjściowym. Średni czas leczenia wyniósł 362 dni w grupie otrzymującej placebo i 488 dni w grupie otrzymującej teriflunomid. Zmiana z okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby na leczenie prowadzone metodą otwartej próby, z powodu wysokiej aktywności choroby w badaniu MRI, była częstsza niż przewidywano, a także częstsza i wcześniejsza w grupie otrzymującej placebo niż w grupie otrzymującej teriflunomid (26% w grupie placebo, 13% w grupie teriflunomidu).

Teriflunomid zmniejszył ryzyko klinicznie potwierdzonego rzutu o 34% w porównaniu z placebo, nie osiągając istotności statystycznej (p=0,29) (Tabela 2). W zdefiniowanej wcześniej analizie wrażliwości, teriflunomid osiągnął statystycznie istotne zmniejszenie łącznego ryzyka klinicznie potwierdzonego rzutu lub wysokiej aktywności w badaniu MRI o 43% w porównaniu z placebo (p=0,04) (Tabela 2).

Teriflunomid znacząco zmniejszył o 55% liczbę nowych i powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych w badaniu (p=0,0006) (analiza post-hoc również skorygowana o wyjściową liczbę zmian w obrazach T2-zależnych: 34%, p=0,0446) oraz liczbę zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu o 75% (p <0,0001) (Tabela 2).

Tabela 2 – Wyniki kliniczne oraz MRI z badania EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 ITT populacja	**Teriflunomid (N=109)**	**Placebo (N=57)**
Kliniczne punkty końcowe		
Czas do pierwszego potwierdzonego klinicznie rzutu,		
Prawdopodobieństwo (95%CI) potwierdzonego rzutu w 96. tygodniu	0,39 (0,29, 0,48)	0,53 (0,36, 0,68)
Prawdopodobieństwo (95%CI) potwierdzonego rzutu w 48. tygodniu	*0,30 (0,21, 0,39)*	*0,39 (0,30, 0,52)*
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,66 (0,39, 1,11)^	
Czas do pierwszego potwierdzonego klinicznie rzutu lub wysokiej aktywności w trakcie wykonywania MRI,		
Prawdopodobieństwo (95%CI) potwierdzonego rzutu lub wysokiej aktywności w trakcie wykonywania MRI w 96. tygodniu	0,51 (0,41, 0,60)	0,72 (0,58, 0,82)
Prawdopodobieństwo (95%CI) potwierdzonego rzutu lub wysokiej aktywności w badaniu MRI w 48. tygodniu	*0,38 (0,29, 0,47)*	*0,56 (0,42, 0,68)*
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Kluczowe punkty końcowe oceniane w MRI		
Skorygowana liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych,		
Estymacja (95% CI)	4,74 (2,12, 10,57)	10,52 (4,71, 23,50)
Estymacja (95% CI), analiza post-hoc skorygowana również o liczbę wyjściowych zmian w obrazach T2-zależnych	*3,57 (1,97, 6,46)*	*5,37 (2,84, 10,16)*
Ryzyko względne (95% CI)	0,45 (0,29, 0,71)**	
Ryzyko względne (95% CI)*, analiza post-hoc skorygowana również o liczbę wyjściowych zmian w obrazach T2-zależnych*	*0,67 (0,45, 0,99)**	

Skorygowna liczba zmian w obrazach T-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu, Estymacja (95% CI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Ryzyko względne (95% CI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0,05 w porównaniu do placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Prawdopodobieństwo na podstawie estymatora Kaplan-Meier a tydzień 96. był końcem badania (ang. *end of trial*, EOT).		

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego teriflunomid u dzieci od urodzenia do wieku poniżej 10 lat w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi od 1 do 4 godzin po wielokrotnym doustnym podaniu teriflunomidu, przy wysokiej biodostępności (około 100%).

Spożywany pokarm nie ma klinicznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne teriflunomidu.

Ze średnich przewidywanych parametrów farmakokinetycznych, które zostały obliczone w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej (PopPK) z wykorzystaniem danych dotyczących zdrowych uczestników oraz pacjentów z MS wynika, że uzyskanie stężenia stanu stacjonarnego jest procesem powolnym [tj. osiągnięcie 95% stężenia w stanie stacjonarnym następuje po około 100 dniach (3,5 miesiącach)], zaś szacowany współczynnik kumulacji AUC jest około 34-krotny.

Dystrybucja

Teriflunomid w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99%), prawdopodobnie z albuminą, i podlega dystrybucji głównie w osoczu. Objętość dystrybucji wynosi 11 l po dożylnym podaniu jednej dawki. Możliwe, że najprawdopodobniej jest to wartość niedoszacowana, gdyż u szczurów zaobserwowano znaczną dystrybucję do narządów.

Metabolizm

Teriflunomid jest metabolizowany w stopniu umiarkowanym i jest jedynym składnikiem wykrywanym w osoczu. Głównym szlakiem metabolizmu teriflunomidu jest hydroliza, a utlenianie stanowi szlak drugorzędny. Szlaki drugorzędne obejmują utlenianie, N-acetylację oraz sprzęganie z siarczanami.

Eliminacja

Teriflunomid jest wydzielany do przewodu pokarmowego głównie z żółcią, jako substancja czynna w postaci niezmienionej i najprawdopodobniej przez sekrecję bezpośrednią. Teriflunomid jest substratem transportera wyrzutu BCRP, który może brać udział w sekrecji bezpośredniej. W czasie 21 dni, 60,1% przyjętej dawki jest wydalane z kałem (37,5%) oraz moczem (22,6%). Po przeprowadzeniu procedury szybkiej eliminacji z zastosowaniem cholestyraminy, odzyskiwano dodatkowo 23,1% teriflunomidu (głównie w kale). Prognozy osobnicze dotyczące parametrów farmakokinetycznych, w których wykorzystano model PoPK teriflunomidu u zdrowych uczestników i pacjentów z MS wskazują, że mediana $t_{1/2z}$ wynosiła w przybliżeniu 19 dni po wielokrotnym zastosowaniu dawki 14 mg. Po przyjęciu pojedynczej dawki dożylnie, całkowity klirens teriflunomidu wynosił 30,5 ml/h.

Procedura przyspieszonej eliminacji: cholestyramina i węgiel aktywny
Eliminacja teriflunomidu z krążenia może być przyspieszona po podaniu cholestyraminy lub węgla aktywnego, przypuszczalnie wskutek przerwania procesów wchłaniania zwrotnego na poziomie jelit. Stężenia teriflunomidu mierzone podczas 11-dniowej procedury mającej na celu przyspieszenie eliminacji teriflunomidu za pomocą 8 g cholestyraminy w dawce trzy razy na dobę, cholestyraminy w ilości 4 g trzy razy na dobę lub węgla aktywnego w dawce 50 g dwa razy na dobę po przerwaniu stosowania teriflunomidu wykazały, że te schematy postępowania skutecznie przyspieszały eliminację teriflunomidu, prowadząc do ponad 98% zmniejszenia stężenia teriflunomidu w osoczu, przy czym cholestyramina działa szybciej od węgla aktywnego. Po przerwaniu stosowania teriflunomidu i podaniu cholestyraminy w dawce 8 g trzy razy na dobę, stężenie teriflunomidu w osoczu zmniejsza się o 52% na koniec pierwszej doby, o 91% na koniec 3 doby, o 99,2% na koniec 7 doby i o 99,9% po upływie 11 doby. Wybór pomiędzy 3 procedurami eliminacji powinien zależeć od tolerancji przez pacjenta. Jeżeli cholestyramina w dawce 8 g trzy razy na dobę nie jest dobrze tolerowana, można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę. Alternatywnie można również zastosować węgiel aktywny (nie muszą to być kolejnych 11 dób, chyba że wystąpiła potrzeba szybkiego zmniejszenia stężenia teriflunomidu w osoczu).

Liniowość/nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa wzrasta proporcjonalnie w stosunku do przyjętego w postaci doustnej teriflunomidu w dawce od 7 mg do 14 mg.

Właściwości w szczególnych populacjach pacjentów

Grupy wyodrębnione w zależności od płci oraz osoby w podeszłym wieku
Na podstawie analizy PopPK zidentyfikowano kilka źródeł zmienności międzyosobniczej u zdrowych uczestników i pacjentów z MS: wiek, masa ciała, płeć, rasa, a także stężenie albuminy i bilirubiny. Niemniej jednak ich wpływ pozostaje ograniczony (≤31%).

Zaburzenia czynności wątroby
Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na parametry farmakokinetyczne teriflunomidu. Z tego powodu nie oczekuje się konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak teriflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności nerek
Ciężkie zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na parametry farmakokinetyczne teriflunomidu. Z tego powodu nie oczekuje się konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Populacja dzieci i młodzieży
U dzieci i młodzieży o masie ciała >40 kg leczonych dawką 14 mg raz na dobę, ekspozycja w stanie stacjonarnym mieściła się w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów leczonych według tego samego schematu dawkowania.
U dzieci i młodzieży o masie ciała ≤40 kg, leczenie dawką 7 mg raz na dobę (na podstawie ograniczonych danych klinicznych i symulacji) prowadziło do ekspozycji w stanie stacjonarnym w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów leczonych dawką wynoszącą 14 mg raz na dobę. Zaobserwowane minimalne stężenia w stanie stacjonarnym były wysoce zróżnicowane między osobami, tak jak obserwowano to u dorosłych pacjentów z SM.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności układowej z wielokrotnym podaniem dawki

Wielokrotne doustne podawanie teriflunomidu myszom, szczurom i psom przez okres 3, 6 oraz 12 miesięcy wykazało, że na toksyczne działanie narażone były głównie: szpik kostny, narządy limfoidalne, jama ustna/przewód pokarmowy, narządy rozrodcze i trzustka. Zaobserwowano również dowody potwierdzające działanie utleniające na czerwone krwinki. Oddziaływanie na szpik kostny i (lub) narządy limfatyczne powiązano z takimi następstwami stosowania, jak niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi oraz wpływem na układ immunologiczny (w tym leukopenię, limfopenię i zakażenia wtórne). Większość skutków ukazuje podstawowy sposób działania związku (hamowanie dzielących się komórek). Zwierzęta są bardziej wrażliwe na działanie farmakologiczne, a w związku z tym toksyczności teriflunomidu, od ludzi. W rezultacie toksyczne działanie u zwierząt stwierdzano przy ekspozycji na dawki równoważne ze stężeniami terapeutycznymi u ludzi bądź mniejszymi od nich.

Badania genotoksyczności i rakotwórczości

Teriflunomid nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vitro* ani klastogennego w badaniach *in vivo*. Działanie klastogenne obserwowane w badaniach *in vitro* zostało uznane za pośredni efekt związany z nierównowagą puli nukleotydów, która wynika z farmakologicznych właściwości hamowania DHO-DH. Mniejszy metabolit TFMA (4-trifluorometyloanilina) powodował działanie mutagenne oraz klastogenne w badaniach *in vitro*, ale nie w badaniach *in vivo*.

U szczurów i myszy nie zaobserwowano dowodów potwierdzających działanie rakotwórcze.

Badania toksyczności reprodukcyjnej
Pomimo działań niepożądanych na męskie narządy rozrodcze, w tym na zmniejszenie liczby plemników, teriflunomid nie wpływał na płodność u szczurów. Nie stwierdzono zewnętrznych wad rozwojowych u potomstwa samców szczurów, u których podawano teriflunomid przed kopulacją z nieleczonymi samicami. Teriflunomid wykazywał działanie embriotoksyczne oraz teratogenne u szczurów i królików w dawkach stosowanych w zakresie terapeutycznym u ludzi. Zaobserwowano niekorzystne działanie teriflunomidu na potomstwo podczas stosowania u ciężarnych szczurów w okresie ciąży i karmienia piersią. Ryzyko przenoszenia przez męski układ rozrodczy teriflunomidu, który mógłby wywierać szkodliwy wpływ na zarodek lub płód, uznawane jest za niewielkie. Oczekuje się, że szacowana wartość stężenia teriflunomidu przenoszonego przez nasienie leczonego pacjenta, w osoczu u kobiety będzie 100 razy mniejsza od wartości stężenia w osoczu po doustnym przyjęciu teriflunomidu w dawce 14 mg.

Toksyczny wpływ na młode osobniki

U młodych szczurów, którym podawano doustnie teriflunomid w okresie 7 tygodni, od momentu odstawienia od matki do czasu osiągnięcia dojrzałości płciowej nie wykazano niekorzystnego wpływu na wzrost, rozwój fizyczny lub neurologiczny, uczenie się i pamięć, aktywność lokomotoryczną, rozwój płciowy ani płodność. Odnotowane działania niepożądane obejmowały niedokrwistość, zmniejszenie odpowiedzi limfoidalnej, zależne od dawki zmniejszenie odpowiedzi przeciwciał zależnych od limfocytów T oraz znaczenie zmniejszone stężenia przeciwciał IgM i IgG, co na ogół pokrywało się z obserwacjami w badaniach toksyczności z podaniem wielokrotnym dawki u dorosłych szczurów. Jednakże wzrost komórek B, który odnotowano u młodych szczurów, nie został zaobserwowany u dorosłych szczurów. Znaczenie tej różnicy nie jest znane, ale wykazano całkowitą odwracalność, tak jak w przypadku większości innych obserwacji. Z uwagi na dużą wrażliwość zwierząt na teriflunomid, młode szczury były narażone na niższe stężenia niż te stosowane u dzieci i młodzieży przy maksymalnej zalecanej dawce dla ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza (typ LF)
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 200)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki
Hypromeloza typ 2910 (5 mPa·s)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 8000
Indygokarmin, lak glinowy (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Papier/Aluminium zawierający 14, 28, 30, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.
Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Papier/Aluminium, opakowanie kalendarzykowe zawierające 14, 28, 84 lub 98 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA

Pozwolenie nr 27731

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.03.2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2026