ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teriflunomide Viatris 14 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 85,4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy jasnoniebieskiej do pastelowo błękitnej, z wytłoczoną literą „T" po jednej stronie i „1" po drugiej stronie tabletki, o średnicy około 7,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Teriflunomide Viatris 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 została określona skuteczność, patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

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

Dzieci i młodzież (w wieku 10 lat i starsze)
U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) zalecana dawka zależy 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, które osiągną stabilną masę ciała powyżej 40 kg, należy stosować dawkę 14 mg raz na dobę.

Produkt leczniczy Teriflunomide Viatris jest dostępny wyłącznie w postaci tabletek powlekanych 14 mg. Z tego powodu nie jest możliwe podawanie produktu leczniczego Teriflunomide Viatris pacjentom, którzy wymagają dawki mniejszej niż 14 mg. Jeśli wymagane jest podanie innej dawki, należy stosować inne produkty zawierające teryflunomid umożliwiające podanie innej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności teryflunomid należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u niedializowanych pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek.
Nie przeprowadzono badań u dializowanych pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.
Teryflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież (w wieku mniej niż 10 lat)
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania teryflunomidu u dzieci i młodzieży w wieku mniej niż 10 lat.
Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki powlekane są przeznaczone do podania doustnego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą. Można je przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C według skali Child-Pugh).

Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia teryflunomidem i po jego zakończeniu, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży (patrz punkt 4.6).

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS).

Pacjenci ze znacznymi 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, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie

Przed rozpoczęciem leczenia
Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy ocenić następujące parametry:
- ciśnienie tętnicze krwi;
- aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AlAT/SGPT);
- pełna morfologia krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczba płytek krwi.

Podczas leczenia
Podczas leczenia teryflunomidem 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, gdy produkt leczniczy Teriflunomide Viatris podawany jest pacjentom z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności wątroby, jednocześnie z innymi lekami potencjalnie hepatotoksycznymi 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. Enzymy wątrobowe należy oznaczać co dwa tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie przynajmniej co 8 tygodni przez co najmniej 2 lata od rozpoczęcia leczenia.
  - W przypadku gdy wartość AlAT (SGPT) przekracza od dwu do trzykrotnie wartość górnej granicy normy, badanie tego parametru musi być wykonywane co tydzień.
- pełna morfologia krwi, którą należy przeprowadzać w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. zakażeń) występujących w trakcie leczenia.

Procedura przyspieszonej eliminacji

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

Wpływ na wątrobę

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

Podczas leczenia teryflunomidem 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 teryflunomidem, ale DILI może wystąpić również przy długotrwałym stosowaniu.
Ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz DILI związanych z teryflunomidem może być większe u pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności wątroby, przy jednoczesnym leczeniu innymi lekami hepatotoksycznymi i (lub) spożywaniu znacznych ilości alkoholu. Dlatego należy dokładnie monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby.

Należy przerwać terapię teryflunomidem i rozważyć procedurę przyspieszonej eliminacji w przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby. Jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)] należy przerwać leczenie teryflunomidem.

W przypadku zakończenia leczenia należy kontynuować badania czynności wątroby do czasu normalizacji aktywności transaminaz.

Hipoproteinemia

Ze względu na to, że teryflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albumin, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teryflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym. Nie należy stosować teryflunomidu u pacjentów z ciężką hipoproteinemią.

Ciśnienie tętnicze krwi

Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy sprawdzić ciśnienie tętnicze krwi, a następnie należy je mierzyć okresowo. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia teryflunomidem należy podjąć odpowiednie działania przy podwyższonym ciśnieniu tętniczym krwi.

Zakażenia

U pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem rozpoczęcie leczenia teryflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia.
W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania teryflunomidu (patrz punkt 4.8).
Zgłaszano przypadki zakażeń wirusem opryszczki, w tym opryszczki wargowej i półpaśca, związanych ze stosowaniem teryflunomidu (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 immunomodulującym działaniem teryflunomidu, jeżeli u pacjenta wystąpi jakiekolwiek ciężkie zakażenie, należy rozważyć wstrzymanie leczenia teryflunomidem, 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 aktywowanego.
Pacjentów otrzymujących teryflunomid należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Nie należy rozpoczynać leczenia teryflunomidem pacjentów z czynnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami aż do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń).
Bezpieczeństwo stosowania teryflunomidu u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ podczas badań klinicznych nie były systematycznie wykonywane badania przesiewowe w celu rozpoznania gruźlicy. Pacjentów, u których wykryto gruźlicę w badaniach przesiewowych, należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną przed rozpoczęciem leczenia.

Reakcje ze strony układu oddechowego

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD), a także przypadki nadciśnienia płucnego podczas stosowania teryflunomidu były zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu.
Ryzyko może być większe u pacjentów z ILD 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 potrzeby przeprowadzenia dalszych badań. Jeśli konieczne jest odstawienie produktu leczniczego, należy wziąć pod uwagę rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji.

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 należy mieć dostępne aktualne wyniki badania pełnej morfologii krwi, z uwzględnieniem wzoru odsetkowego krwinek białych i liczby płytek krwi i badania pełnej morfologii krwi należy wykonywać podczas leczenia w zależności od podmiotowych i przedmiotowych objawów klinicznych (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 teryflunomidu w osoczu.
W przypadkach ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, jednoczesne leczenie teryflunomidem i jakiekolwiek jednoczesne leczenie hamujące czynność szpiku kostnego należy przerwać i rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu.

Reakcje skórne

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, czasami śmiertelnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) związane ze stosowaniem teryflunomidu.

Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe (wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), które wskazują na podejrzenie ciężkich uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka – zespół Lyella lub reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi), leczenie teryflunomidem i wszelkie inne powiązane leczenie należy przerwać i natychmiast rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach pacjentom nie należy ponownie podawać teryflunomidu (patrz punkt 4.3).

W czasie stosowania teryflunomidu 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.

Neuropatia obwodowa

Wśród pacjentów przyjmujących teryflunomid zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów po przerwaniu stosowania teryflunomidu nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak dużą zmienność wyniku końcowego neuropatii, tzn. u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrzymywały się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego teryflunomid wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie terapii teryflunomidem i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.

Szczepienie

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

Terapie immunosupresyjne lub immunomodulujące

Ze względu na to, że leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu, jednoczesne podawanie teryflunomidu i leflunomidu nie jest zalecane. Jednoczesne stosowanie z produktami przeciwnowotworowymi lub immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu MS nie zostało ocenione. Badania bezpieczeństwa stosowania, podczas których teryflunomid 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 ze stosowaniem teryflunomidu w monoterapii. Nie ustalono długoterminowego bezpieczeństwa skojarzonego stosowania tych leków w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Zmiana terapii na leczenie teryflunomidem lub leczenia teryflunomidem na inną terapię

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

W związku z długim okresem półtrwania natalizumabu jednoczesna ekspozycja, i tym samym jednoczesny wpływ na układ immunologiczny, może trwać do 2–3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania natalizumabu, jeżeli stosowanie teryflunomidu zostało rozpoczęte natychmiast. Z tego powodu konieczne jest zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie teryflunomidu.

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 teryflunomidu 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 ($t_{1/2z}$) wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawek wynoszących 14 mg. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o zakończeniu stosowania teryflunomidu, rozpoczęcie podawania innych produktów leczniczych podczas przerwy wynoszącej 5 okresów półtrwania (około 3,5 miesiąca; jednak u niektórych pacjentów może trwać dłużej) spowoduje jednoczesną ekspozycję na teryflunomid. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny.

Wpływ na oznaczanie stężenia jonów wapniowych

Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teryflunomidem (czynny metabolit leflunomidu) wyniki 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 teryflunomidem należy poddać w wątpliwość wiarygodność zaobserwowanego zmniejszenia stężenia jonów wapniowych. Jeśli wyniki oznaczeń budzą wątpliwości, zaleca się określenie całkowitego stężenia wapnia w surowicy skorygowanego o stężenie albumin.

Dzieci i młodzież

Zapalenie trzustki
W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży u pacjentów otrzymujących teryflunomid obserwowano przypadki zapalenia trzustki, w tym ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmowały ból brzucha, nudności i (lub) wymioty. U pacjentów tych wstępowała podwyższona aktywność amylazy i lipazy w surowicy. 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 oznaczyć enzymy trzustkowe oraz powiązane parametry laboratoryjne. W przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki należy przerwać stosowanie teryflunomidu i rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji (patrz punkt 5.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza
Produkt leczniczy Teriflunomide Viatris zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne innych substancji z teryflunomidem

Głównym szlakiem metabolizmu teryflunomidu 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 nośnika błonowego glikoproteiny P [P-gp] i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistant protein*, BCRP) z teryflunomidem (pojedyncza dawka 70 mg) powodowało około 40% zmniejszenie ekspozycji na teryflunomid. Ryfampicyna i inne znane silne induktory CYP i białek transportowych, takie jak: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina i dziurawiec zwyczajny, należy stosować ostrożnie podczas leczenia teryflunomidem.

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

Interakcje farmakokinetyczne teryflunomidu z innymi substancjami

Wpływ teryflunomidu na substrat CYP2C8: repaglinid
Po wielokrotnym podaniu dawek teryflunomidu zaobserwowano zwiększenie średniej wartości maksymalnego stężenia repaglinidu we krwi (C_{max}) 1,7-krotnie i pola pod krzywą zależności stężenia we krwi od czasu (AUC) dla repaglinidu 2,4-krotnie, co sugeruje, że teryflunomid 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 teryflunomidem.

Wpływ teryflunomidu na doustne środki 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-krotnie) oraz wartości C_{max} i AUC_{0-24} dla lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33 i 1,41-krotnie) po wielokrotnie podanych dawkach teryflunomidu. Nie oczekuje się, że ta interakcja z teryflunomidem 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 teryflunomidem.

Wpływ teryflunomidu na substrat CYP1A2: kofeinę
Wielokrotnie podane dawki teryflunomidu zmniejszały średnią wartość C_{max} i AUC kofeiny (substratu CYP1A2) odpowiednio o 18% i 55%, co sugeruje, że teryflunomid 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 teryflunomidem, ponieważ może to prowadzić do zmniejszenia skuteczności tych produktów leczniczych.

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

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

Wpływ teryflunomidu na BCRP i (lub) substraty polipeptydów transportujących aniony organiczne B1 i B3 (OATP1B1/B3)
Zaobserwowano zwiększenie średniej wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (odpowiednio 2,65 i 2,51-krotnie) po wielokrotnie podanych dawkach teryflunomidu. 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 teryflunomidem 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 teryflunomidu 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 teryflunomidu, który mógłby wywierać toksyczny wpływ na zarodek lub płód, jest uznawane za niewielkie (patrz punkt 5.3).

Ciąża

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

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania teryflunomidu i po zakończeniu jego stosowania, dopóki stężenie teryflunomidu w osoczu przekracza 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 teryflunomidem. 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 zostać pouczona, że jeżeli wystąpi jakiekolwiek opóźnienie miesiączki lub pacjentka z jakiegokolwiek innego powodu będzie podejrzewała, że jest w ciąży, musi przerwać stosowanie teryflunomidu i natychmiast powiadomić lekarza o wykonaniu testu ciążowego. Jeżeli wynik testu będzie dodatni, lekarz i pacjentka muszą omówić ryzyko dla ciąży. Możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia teryflunomidu we krwi, poprzez zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji opisanej poniżej, przy pierwszym opóźnieniu miesiączki może zmniejszyć ryzyko dla płodu.
W przypadku kobiet otrzymujących teryflunomid, 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 teryflunomidu w osoczu będzie przekraczać 0,02 mg/l średnio przez 8 miesięcy, jednakże u niektórych pacjentów zmniejszenie stężenia teryflunomidu w osoczu poniżej 0,02 mg/l może zająć do 2 lat. Z tego powodu należy oznaczyć stężenie teryflunomidu w osoczu, zanim kobieta podejmie próbę zajścia w ciążę. Po ustaleniu, że stężenie teryflunomidu 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 teryflunomidem:
- Podaje się cholestyraminę w dawce 8 g 3 razy na dobę przez okres 11 dni. 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.
- Alternatywną metodą jest doustne podawanie 50 g węgla aktywowanego 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 oznaczeniu po raz pierwszy stężenia teryflunomidu w osoczu poniżej 0,02 mg/l. Zarówno cholestyramina, jak i węgiel aktywowany 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 aktywowanego. Zalecane jest zastosowanie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

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

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach nie wykazały wpływu teryflunomidu 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

Teryflunomid 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 teryflunomid (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 łysienie (9,8%, 13,5%). Ból głowy, biegunka, nudności i łysienie były łagodne do umiarkowanych, przemijające i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

Teryflunomid jest głównym metabolitem leflunomidu. Profil bezpieczeństwa leflunomidu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycowym zapaleniem stawów może być istotny przy przepisywaniu teryflunomidu pacjentom z MS.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działanie teryflunomidu oceniano łącznie u 2267 pacjentów, którzy przyjmowali teryflunomid (w tym: 1155 teryflunomid w dawce 7 mg i 1112 teryflunomid 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 teryflunomidem w dawkach 7 mg i 14 mg) oraz jednego badania porównawczego z aktywną kontrolą (110 pacjentów w każdej z grup leczonych teryflunomidem) u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym (ang. *relapsing multiple sclerosis*, RMS).

Poniżej wymienione są działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu teryflunomidu podczas badań kontrolowanych placebo, zgłoszone dla teryflunomidu 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 (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); 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, zakażenia wirusem opryszczki[b], zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp	ciężkie zakażenia, w tym posocznica[a]			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		neutropenia[b], niedokrwistość	łagodna małopłytkowość (liczba płytek < 100 G/l)			
Zaburzenia układu immunologicznego		łagodne reakcje alergiczne	reakcje nadwrażliwości (natychmiastowe lub opóźnione), w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			dyslipidemia			
Zaburzenia psychiczne		lęk				

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka	przeczulica, nerwoból, neuropatia obwodowa			
Zaburzenia serca		kołatanie serca				
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze[b]				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			śródmiąższowa choroba płuc			nadciś-nienie 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)	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)[b], zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) [b]		ostre zapale-nie wątroby		polekowe uszkodze-nie wątroby (DILI)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie	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 miesiączkowanie				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		ból, astenia[a]				
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofili[b], zmniejszenie liczby krwinek białych[b], zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (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 z udziałem dzieci i młodzieży; częstość występowania „niezbyt często” odnosi się do osób dorosłych

Opis wybranych działań niepożądanych

Łysienie
Łysienie rozumiane jako przerzedzanie włosów, zmniejszenie gęstości włosów i wypadanie włosów (powiązane lub nie ze zmianą struktury włosów) zgłoszono u 13,9% pacjentów leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg w porównaniu z 5,1% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków opisano je jako łysienie rozlane 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 leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg. Przerwanie stosowania produktu leczniczego z powodu łysienia dotyczyło 1,3% pacjentów w grupie otrzymującej teryflunomid 14 mg, w porównaniu z 0,1% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

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

Zwiększenie aktywności AlAT (na podstawie danych laboratoryjnych) w odniesieniu do stanu wyjściowego – Bezpieczeństwo stosowania w badaniach kontrolowanych placebo		
	Placebo (n = 997)	**Teryflunomid 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 teryflunomidem w porównaniu z 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 wahał się 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 mmHg u 19,9% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu z 15,5% pacjentów otrzymujących placebo;
- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło > 160 mmHg u 3,8% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu z 2,0% pacjentów otrzymujących placebo;
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło > 90 mmHg u 21,4% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu z 13,6% pacjentów otrzymujących placebo.

Zakażenia
W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów nie obserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń w trakcie stosowania teryflunomidu 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 teryflunomidem, z udziałem dorosłych pacjentów zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek (ang. *white blood cell*, WBC) (< 15% w odniesieniu do wartości

wyjściowych, głównie zmniejszenie liczby neutrofili i limfocytów), aczkolwiek u niektórych pacjentów zaobserwowano większe zmniejszenie. Zmniejszenie średniej liczby w stosunku do wartości wyjściowej wystąpiło w ciągu pierwszych 6 tygodni, a następnie ustabilizowało się w czasie leczenia, ale wartości te były mniejsze (mniej niż 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej). Wpływ na liczbę czerwonych krwinek (ang. *red blood cell*, RBC) (< 2%) i płytek krwi (< 10%) był mniejszy.

Neuropatia obwodowa
Podczas badań kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów była zgłaszana neuropatia obwodowa, uwzględniając zarówno polineuropatię, jak i mononeuropatię (np. zespół cieśni nadgarstka), częściej u pacjentów przyjmujących teryflunomid niż u pacjentów otrzymujących placebo. Podczas kluczowych kontrolowanych placebo badań częstość występowania neuropatii obwodowej potwierdzonej przez badania przewodnictwa nerwowego wynosiła 1,9% (17 z 898 pacjentów) przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg, w porównaniu z 0,4% (4 z 898 pacjentów) otrzymujących placebo. Leczenie zostało zakończone u 5 pacjentów z neuropatią obwodową przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg. Powrót do normy po zaprzestaniu leczenia został zgłoszony przez 4 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 teryflunomidem. Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego (a szczególnie zaburzeń limfoproliferacyjnych) jest zwiększone podczas stosowania niektórych innych produktów leczniczych, które wpływają na układ immunologiczny (działanie grupy leków).

Ciężkie reakcje skórne
Po wprowadzeniu teryflunomidu 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 w grupie przyjmującej placebo, teryflunomid w dawce 7 mg i teryflunomid w dawce 14 mg wynosiła odpowiednio 2%, 1,6% i 2,2%.

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

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

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa obserwowany u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) otrzymujących codziennie teryflunomid był ogólnie zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Jednak w badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (166 pacjentów: 109 w grupie teryflunomidu i 57 w grupie placebo) w podwójnie zaślepionej fazie badania zgłoszono przypadki zapalenia trzustki u 1,8% (2/109) pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu z brakiem zgłoszeń takich przypadków w grupie placebo. Jedno z tych zdarzeń doprowadziło do hospitalizacji i wymagało leczenia korygującego. U dzieci i młodzieży leczonych teryflunomidem w otwartej fazie badania zgłoszono 2 dodatkowe przypadki zapalenia trzustki (jeden został zgłoszony jako ciężkie zdarzenie, drugi był niecięższym zdarzeniem o łagodnym nasileniu) i jeden przypadek ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki (z pseudobrodawczakiem). 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 pacjenców objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia i procedurze przyspieszonej eliminacji (patrz punkt 4.4) oraz leczeniu korygującym.

Następujące działania niepożądane były zgłaszane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych:

- Łysienie zgłoszono u 22,0% pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu z 12,3% pacjentów otrzymujących placebo.
- Zakażenia zgłoszono u 66,1% pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu z 45,6% pacjentów otrzymujących placebo. Wśród nich zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz infekcje górnych dróg oddechowych zgłaszano częściej u pacjentów stosujących teryflunomid.
- Zwiększenie aktywności CPK zgłoszono u 5,5% pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących placebo. Większość przypadków była związana z udokumentowanymi ćwiczeniami fizycznymi.
- Parestezje zgłoszono u 11,0% pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu z 1,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- Ból brzucha zgłoszono u 11,0% pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu z 1,8% 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak danych dotyczących przedawkowania lub zatrucia teryflunomidem u ludzi. Teryflunomid w dawce 70 mg na dobę był podawany przez okres do 14 dni zdrowym osobom. Zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa teryflunomidu u pacjentów z MS.

Postępowanie

W przypadku istotnego przedawkowania lub toksyczności w celu przyspieszenia eliminacji teryflunomidu zaleca się zastosowanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego. 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. Gdy cholestyramina nie jest dostępna, można także zastosować węgiel aktywowany w dawce 50 g dwa razy na dobę przez 11 dni. Ponadto, jeżeli jest to konieczne ze względu na tolerancję, podawanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego nie musi się odbywać w dni następujące po sobie (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA31.

Mechanizm działania

Teryflunomid jest lekiem immunomodulującym 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 teryflunomid ogólnie zmniejsza proliferację szybko dzielących się komórek, które zależą od syntezy pirymidyny *de novo*. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować zmniejszenie liczby limfocytów T.

Działanie farmakodynamiczne

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

Możliwość wydłużenia odstępu QT
Podczas kontrolowanego placebo dokładnego badania QT przeprowadzonego na zdrowych uczestnikach teryflunomid przy średnich stężeniach stacjonarnych nie wykazywał potencjalnych zdolności do wydłużenia odstępu QTcF w porównaniu z placebo; największa średnia różnica między grupą teryflunomidu 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 u pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu z przyjmującymi placebo, zaobserwowano średni spadek stężenia kwasu moczowego w surowicy w zakresie od 20% do 30%. Stężenie fosforu w surowicy zmniejszyło się średnio o 10% w grupie pacjentów otrzymujących teryflunomid w porównaniu z przyjmującymi 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 teryflunomidu wykazano podczas dwóch badań kontrolowanych placebo, TEMSO oraz TOWER, w których oceniano stosowanie teryflunomidu 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) teryflunomidu albo placebo (n = 363) przez okres 108 tygodni. Wszyscy pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie MS [wg kryteriów McDonald (2001)], wykazywali rzutowy przebieg kliniczny z progresją lub bez progresji i mieli przynajmniej 1 rzut w ciągu roku poprzedzającego badanie, lub przynajmniej 2 rzuty w ciągu 2 lat poprzedzających badanie. Przed badaniem wynik punktowy pacjentów wyznaczony według rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (ang. *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 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) teryflunomidu albo placebo (n = 389) w ciągu zmiennego okresu leczenia kończącego się po 48 tygodniach od randomizacji ostatniego pacjenta. Wszyscy pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie MS [wg kryteriów McDonald (2005)], wykazywali rzutowy przebieg kliniczny z progresją lub bez progresji i mieli przynajmniej 1 rzut w ciągu 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

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, populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention-To-Treat,* ITT)]

	Badanie TEMSO		**Badanie TOWER**	
	Teryflunomid 14 mg	**Placebo**	**Teryflunomid 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)	
Punkty końcowe MRI			Nie były mierzone	
Zmiana w 108. tygodniu w BOD(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 z placebo
(1) BOD: Nasilenie choroby (ang. *burden of disease*, BOD): całkowita objętość zmian (hipointensywnych w obrazach T2- i T1-zależnych) 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 ilością 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.
Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów, którzy nie zareagowali na pełny i odpowiedni cykl (zazwyczaj co najmniej jeden rok) leczenia beta-interferonem i którzy mieli w trakcie leczenia co najmniej 1 rzut choroby w poprzednim roku, co najmniej 9 hiperintensywnych zmian w obrazach T2-zależnych w MRI czaszki lub co najmniej 1 zmianę ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu lub pacjentów mających niezmieniony lub zwiększony wskaźnik rzutów w poprzednim roku w porównaniu z 2. poprzednimi latami.

Badanie TOPIC było podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem, w którym oceniano teryflunomid podawany raz na dobę 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 zostało randomizowanych do otrzymywania 7 mg (n = 205) lub 14 mg (n = 216) teryflunomidu 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 teryflunomidem w dawce 14 mg (współczynnik ryzyka: 0,57; 95% przedział ufności: 0,38 do 0,87; p = 0,0087). Wyniki badania TOPIC potwierdziły skuteczność teryflunomidu w RRMS (w tym wczesnych RRMS z pierwszym zdarzeniem klinicznym demielinizacji i zmianami w obrazie MRI rozsianymi w czasie i przestrzeni).

Skuteczność teryflunomidu porównywano ze skutecznością podskórnie podawanego interferonu beta-1a (w zalecanej dawce 44 μg trzy razy w tygodniu) 324 pacjentom zrandomizowanym w badaniu (TENERE) z minimalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 48 tygodni (maksymalnie 114 tygodni). Ryzyko niepowodzenia (potwierdzony rzut choroby lub trwałe zakończenie leczenia – w zależności co było pierwsze) było głównym punktem końcowym. Liczba pacjentów, którzy zakończyli leczenie na stałe, w grupie otrzymującej teryflunomid w dawce 14 mg wynosiła 22 z 111 (19,8%) z następujących przyczyn: zdarzenia niepożądane (10,8%), brak skuteczności (3,6%), z innego powodu (4,5%) i z braku kontynuacji obserwacji (0,9%). Liczba pacjentów, którzy na stałe zakończyli leczenie w grupie podskórnie podawanego interferonu beta-1a, wynosiła 30 z 104 (28,8%) z następujących przyczyn: zdarzenia niepożądane (21,2%), brak skuteczności (1,9%), inny powód (4,8 %) i brak zgodności z protokołem (1%). Teryflunomid 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% versus 44,4% (teryflunomid 14 mg w porównaniu z grupą interferonu beta-1a, p = 0,595).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (od 10. do 17. roku życia)
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 teryflunomid podawany raz na dobę (dostosowany tak, aby osiągnąć ekspozycję odpowiadającą dawce 14 mg u dorosłych) przez okres do 96 tygodni, a nastepnie 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 dużą 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 dużej 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 w okres badania prowadzonego metodą otwartej próby.

Ogółem 166 pacjentów losowo przydzielono w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej teryflunomid (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 MS 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 teryflunomid. Zmiana z okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby na leczenie prowadzone metodą otwartej próby z powodu dużej aktywności choroby w badaniu MRI była częstsza niż przewidywano, a także częstsza i wcześniejsza w grupie otrzymującej placebo niż w grupie otrzymującej teryflunomid (26% w grupie placebo, 13% w grupie teryflunomidu).

Teryflunomid 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 teryflunomid osiągnął statystycznie istotne zmniejszenie łącznego ryzyka klinicznie potwierdzonego rzutu lub dużej aktywności w badaniu MRI o 43% w porównaniu z placebo (p = 0,04) (Tabela 2).

Teryflunomid 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 i MRI z badania EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 populacja ITT	**Teryflunomid (N = 109)**	**Placebo (N = 57)**
Kliniczne punkty końcowe		
Czas do pierwszego potwierdzonego klinicznie rzutu Prawdopodobieństwo (95% CI) potwierdzonego rzutu w 96. tygodniu *Prawdopodobieństwo (95% CI potwierdzonego rzutu w 48. tygodniu*	 0,39 (0,29; 0,48) *0,30 (0,21; 0,39)*	 0,53 (0,36; 0,68) *0,39 (0,30; 0,52)*
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,66 (0,39; 1,11)^	
Czas do pierwszego potwierdzonego klinicznie rzutu lub duża aktywność w badaniu MRI, Prawdopodobieństwo (95% CI) potwierdzonego rzutu lub duża aktywność w badaniu MRI w 96. tygodniu *Prawdopodobieństwo (95% CI) potwierdzonego rzutu lub duża aktywność w badaniu MRI w 48. tygodniu*	 0,51 (0,41; 0,60) *0,38 (0,29; 0,47)*	 0,72 (0,58; 0,82) *0,56 (0,42; 0,68)*
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Najważniejsze punkty końcowe oceniane w MRI		
Skorygowana liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych, Estymacja (95% CI) *Estymacja (95% CI), analiza post-hoc także skorygowana o liczbę wyjściowych zmian w obrazach T2-zależnych*	 4,74 (2,12; 10,57) *3,57 (1,97; 6,46)*	 10,52 (4,71; 23,50) *5,37 (2,84; 10,16)*
Ryzyko względne (95% CI) Ryzyko względne (95% CI), *analiza post-hoc także skorygowana o liczbę wyjściowych zmian w obrazach T2-zależnych*	0,45 (0,29; 0,71) ** *0,67 (0,45; 0,99)**	
Skorygowana liczba zmian w obrazach T1-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 z placebo, * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001 Prawdopodobieństwo na podstawie estymatora Kaplana-Meiera, a tydzień 96. był końcem badania (ang. *end of treatment*, EOT).		

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Przyjmowany pokarm nie ma klinicznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne teryflunomidu.

Ze średnich przewidywanych parametrów farmakokinetycznych obliczonych na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (ang. *population pharmacokinetic*, PopPK) z wykorzystaniem danych dotyczących zdrowych uczestników i pacjentów z MS wynika, że osiągnięcie stężenia stanu stacjonarnego jest procesem powolnym [tj. osiągnięcie 95% stężenia w stanie stacjonarnym następuje po około 100 dniach (3,5 miesiącach)], a szacowany współczynnik kumulacji AUC jest około 34-krotny.

Dystrybucja

Teryflunomid 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. Najprawdopodobniej jednak jest to wartość niedoszacowana, ponieważ u szczurów zaobserwowano znaczną dystrybucję do narządów.

Metabolizm

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

Eliminacja

Teryflunomid jest wydalany do przewodu pokarmowego głównie z żółcią jako substancja czynna w postaci niezmienionej i najprawdopodobniej przez sekrecję bezpośrednią. Teryflunomid jest substratem transportera wyrzutu BCRP, który może brać udział w sekrecji bezpośredniej. W ciągu 21 dni 60,1% podanej dawki jest wydalane z kałem (37,5%) i moczem (22,6%). Po przeprowadzeniu procedury przyspieszonej eliminacji z użyciem cholestyraminy odzyskiwano dodatkowo 23,1% teryflunomidu (głównie w kale). Prognozy osobnicze dotyczące parametrów farmakokinetycznych wykorzystujące model PopPK teryflunomidu u zdrowych uczestników i pacjentów z MS wskazują, że mediana $t_{1/2z}$ wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawki 14 mg. Po podaniu pojedynczej dawki dożylnie całkowity klirens teryflunomidu wynosił 30,5 ml/h.

Procedura przyspieszonej eliminacji: cholestyramina i węgiel aktywowany
Eliminacja teryflunomidu z krążenia może być przyspieszona po podaniu cholestyraminy lub węgla aktywowanego, przypuszczalnie wskutek przerwania procesów wchłaniania zwrotnego na poziomie jelit. Stężenia teryflunomidu mierzone podczas 11-dniowej procedury mającej na celu przyspieszenie eliminacji teryflunomidu (przy użyciu 8 g cholestyraminy trzy razy na dobę, 4 g cholestyraminy trzy razy na dobę lub 50 g węgla aktywowanego dwa razy na dobę) po przerwaniu stosowania teryflunomidu wykazały, że te schematy postępowania skutecznie przyspieszały eliminację teryflunomidu, prowadząc do ponad 98% zmniejszenia stężenia teryflunomidu w osoczu, przy czym cholestyramina działa szybciej od węgla aktywowanego. Po przerwaniu stosowania teryflunomidu i podaniu cholestyraminy w dawce 8 g trzy razy na dobę stężenie teryflunomidu 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 tymi 3 procedurami eliminacji powinien zależeć od tolerancji 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. Można także zastosować węgiel aktywowany (nie musi to być 11 kolejnych dni, chyba że wystąpiła potrzeba szybkiego zmniejszenia stężenia teryflunomidu w osoczu).

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa wzrasta proporcjonalnie do dawki po doustnym podaniu teryflunomidu w dawce od 7 mg do 14 mg.

Właściwości w szczególnych grupach pacjentów

Płeć i 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%).

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

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

Dzieci i młodzież
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 (w oparciu o ograniczone dane kliniczne i symulacje) 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

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wielokrotne doustne podawanie teryflunomidu myszom, szczurom i psom przez okres odpowiednio do 3, 6 i 12 miesięcy wykazało, że głównymi narządami docelowymi toksycznego działania był szpik kostny, narządy limfatyczne, jama ustna i (lub) przewód pokarmowy, narządy rozrodcze i trzustka. Zaobserwowano również dowody utleniającego działania na czerwone krwinki. Niedokrwistość, zmniejszoną liczbę płytek krwi oraz wpływ na układ immunologiczny (w tym leukopenię, limfopenię i zakażenia wtórne) wiązano z działaniem na szpik kostny i (lub) narządy limfatyczne. Większość działań odzwierciedla podstawowy mechanizm działania związku (hamowanie podziału komórek). Zwierzęta są bardziej wrażliwe na działanie farmakologiczne, a zatem na toksyczność teryflunomidu niż ludzie. W rezultacie toksyczne działanie u zwierząt stwierdzano po dawkach równoważnych stężeniom terapeutycznym u ludzi lub mniejszych od nich.

Działanie genotoksyczne i rakotwórcze

Teryflunomid nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* ani klastogennego *in vivo*. Działanie klastogenne obserwowane *in vitro* uznano za pośredni efekt związany z nierównowagą puli nukleotydów,

wynikającą z farmakologicznych właściwości hamowania DHO-DH. Metabolit podrzędny, TFMA (4-trifluorometyloanilina), powodował mutagenność i działania klastogenne *in vitro*, ale nie *in vivo*.

U szczurów i myszy nie zaobserwowano dowodów na rakotwórczość.

Toksyczny wpływ na rozród

Teryflunomid nie wpływał na płodność u szczurów pomimo działań niepożądanych teryflunomidu na męskie narządy rozrodcze, w tym na zmniejszenie liczby plemników. U potomstwa samców szczurów, którym podawano teryflunomid przed kopulacją z nieleczonymi samicami, nie występowały zewnętrzne wady rozwojowe. Teryflunomid działał embriotoksycznie oraz teratogennie u szczurów i królików w dawkach, które są w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi. Działania niepożądane u potomstwa obserwowano również, gdy teryflunomid był podawany samicom szczurów podczas ciąży i laktacji. Ryzyko przenoszenia przez męski układ rozrodczy teryflunomidu, który mógłby wywierać szkodliwy wpływ na zarodek lub płód, uznawane jest za niewielkie. Oczekuje się, że szacowane stężenie teryflunomidu przenoszonego przez nasienie leczonego pacjenta, będzie w osoczu kobiety 100 razy mniejsze niż stężenie w osoczu po doustnym podaniu teryflunomidu w dawce 14 mg.

Toksyczny wpływ na młode osobniki

U młodych szczurów otrzymujących doustnie teryflunomid przez 7 tygodni od odstawienia od matki do osiągnięcia dojrzałości płciowej, nie wykazano niekorzystnego wpływu na wzrost, rozwój fizyczny lub neurologiczny, uczenie się i pamięć, aktywność lokomotoryczną, rozwój płciowy ani płodność. Działania niepożądane obejmowały niedokrwistość, zmniejszenie odpowiedzi limfoidalnej, zależne od dawki zmniejszenie odpowiedzi przeciwciał zależnych od limfocytów T i znacznie zmniejszone stężenia przeciwciał IgM i IgG, co na ogół zbiegało się z obserwacjami w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych szczurów. Zaobserwowano jednak wzrost liczby limfocytów B u młodych szczurów, który nie był obserwowany u dorosłych szczurów. Znaczenie tej różnicy nie jest znane, ale wykazano całkowitą odwracalność, tak jak w przypadku większości innych obserwacji.
Ze względu na dużą wrażliwość zwierząt na teryflunomid młode szczury były narażone na mniejsze stężenia niż te stosowane u dzieci i młodzieży przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Sodu karboksymetyloskrobia (typ A)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Magnezu stearynian (E470b)
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000 (E1521)
Talk (E553b)
Indygotyna, lak aluminiowy (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/aluminium/PCV-aluminium zawierające 14, 28 lub 84 tabletki oraz blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze zawierające 14 x 1, 28 × 1, 84 × 1 lub 98 ×1 tabletek oraz blistry kalendarzowe zawierające 14, 28, 84 lub 98 tabletek.

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (ang. *high density polyethylene,* HDPE) z zakrętką z polipropylenu (ang. *polypropylene*, PP), zawierające 84 lub 98 tabletek.

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1698/001 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 28 tabletek
EU/1/22/1698/002 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 84 tabletki
EU/1/22/1698/003 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 28 x 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/22/1698/004 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 84 x 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/22/1698/005 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 98 x 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/22/1698/006 butelka (HDPE) 84 tabletki
EU/1/22/1698/007 butelka (HDPE) 98 tabletek
EU/1/22/1698/008 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 14 tabletek
EU/1/22/1698/009 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 14 x 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/22/1698/010 blister kalendarzowy (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 14 tabletek
EU/1/22/1698/011 blister kalendarzowy (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 28 tabletek
EU/1/22/1698/012 blister kalendarzowy (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 84 tabletki
EU/1/22/1698/013 blister kalendarzowy (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 98 tabletek

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 listopada 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii
Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Węgry

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad
Homburg Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Höhe
61352
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem na teren każdego państwa członkowskiego podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić program edukacyjny z właściwymi władzami krajowymi.
Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, po rozmowach i w uzgodnieniu z władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim, w którym teryflunomid znajduje się w obrocie, zarówno w chwili wprowadzenia do obrotu oraz później, że wszyscy lekarze, którzy będą stosować teryflunomid otrzymają:
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)

- Przewodnik dla lekarzy
- Kartę dla Pacjenta

Przewodnik dla lekarzy będzie zawierał następujące kluczowe elementy:

1. Lekarze powinni omówić z pacjentami wyszczególnione poniżej dane dotyczące bezpieczeństwa, w tym badania oraz środki ostrożności niezbędne do bezpiecznego stosowania teryflunomidu przy pierwszym przepisaniu i regularnie podczas leczenia:
    - Ryzyko wpływu na wątrobę
        - należy wykonać testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia;
        - przeszkolić pacjenta w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych chorób wątroby oraz poinstruować go o konieczności zgłaszania lekarzowi o wystąpieniu któregokolwiek z nich.
    - Potencjalne ryzyko teratogenne
        - przypomnieć kobietom w wieku rozrodczym (ang. *women of child-bearing potential*, WOCP), w tym nastolatkom/ich rodzicom-opiekunom, że teryflunomid jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących w trakcie i po leczeniu skutecznej antykoncepcji;
        - regularnie oceniać możliwość zajścia w ciążę u pacjentek, w tym pacjentek w wieku poniżej 18 lat;
        - poinformować dziewczynki i (lub) rodziców/opiekunów dziewczynek o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy dziewczynka leczona teryflunomidem zacznie miesiączkować. Nowym pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porad dotyczących antykoncepcji i poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu;
        - wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia;
        - przeszkolić pacjentki w wieku rozrodczym na temat konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie i po zakończeniu leczenia teryflunomidem;
        - przypomnieć pacjentkom, aby natychmiast poinformowały lekarza, jeśli zaprzestaną stosowania antykoncepcji lub planują zamianę środków antykoncepcyjnych.;
        - jeśli pacjentka zajdzie w ciążę pomimo stosowania środków antykoncepcyjnych, powinna zaprzestać przyjmowania teryflunomidu i natychmiast skontaktować się z lekarzem, który powinien:
            - rozważyć i przedyskutować procedurę przyspieszonej eliminacji,
            - poinformować o ciąży Mylan Pharmaceuticals Limited – telefonicznie, dzwoniąc pod numer +48 22 546 64 00, lub za pośrednictwem strony internetowej https://www.viatris.pl/pl-pl/o-nas/skontaktuj-się-z-nami – bez względu na to, czy wystąpiły działania niepożądane.
    - Ryzyko nadciśnienia
        - sprawdzić, czy u pacjenta występowało nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, ponieważ ciśnienie krwi musi być właściwie prowadzone w trakcie leczenia;
        - konieczność kontrolowania ciśnienia przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia.
    - Ryzyko zaburzeń hematologicznych
        - przedyskutować ryzyko zmniejszenia liczby krwinek (wpływ głównie na białe krwinki) i konieczność wykonania pełnej morfologii krwi przed rozpoczęciem leczenia, i okresowo w trakcie leczenia na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych.
    - Ryzyko infekcji /ciężkich infekcji
        - przedyskutować z pacjentem konieczność kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów infekcji lub stosowania produktów leczniczych wpływających na układ immunologiczny. Jeśli dojdzie do ciężkiej infekcji, należy rozważyć procedurę przyspieszonej eliminacji.
2. Dostarczyć pacjentom/przedstawicielom prawnym Kartę dla Pacjenta i przypomnieć o uzupełnieniu danych kontaktowych oraz zapewnić wymianę Karty dla Pacjenta w razie potrzeby.
3. Przypomnieć, że należy regularnie omawiać z pacjentem/przedstawicielem prawnym treść Karty dla Pacjenta na każdej konsultacji, przynajmniej raz w roku podczas leczenia.

4. Zachęcić pacjentów do skontaktowania się z lekarzem specjalistą zajmującym się MS i (lub) lekarzem ogólnym, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów przedmiotowych i podmiotowych opisanych w Karcie dla Pacjenta.
5. Przy ponownym przepisaniu leku należy sprawdzić, czy wystąpiły zdarzenia niepożądane, omówić bieżące zagrożenia i sposoby zapobiegania, przeprowadzić kontrolę, aby upewnić się, że zapewnione jest odpowiednie monitorowanie.

Karta dla Pacjenta jest zgodna z drukami informacyjnymi i zawiera następujące elementy kluczowe:

1. Przypomnienie, zarówno pacjentom, jak i wszystkim pracownikom fachowego personelu medycznego zaangażowanym w leczenie, o tym, że pacjent jest leczony teryflunomidem, produktem leczniczym który:
    - nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży,
    - wymaga jednoczesnego stosowania skutecznej metody antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym,
    - wymaga sprawdzenia czy pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia,
    - wpływa na czynność wątroby,
    - wpływa na liczbę krwinek i układ odpornościowy.
2. Informacje szkoleniowe dla pacjenta na temat ważnych działań niepożądanych:
    - zwrócenie uwagi na pewne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które mogą wskazywać na chorobę wątroby lub zakażenie, a jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów – o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem i (lub) pracownikiem fachowego personelu medycznego;
    - przypomnienie pacjentkom o poinformowaniu lekarza jeśli kobieta karmi piersią;
    - przypomnienie kobietom w wieku rozrodczym, w tym dziewczynkom i ich rodzicom/opiekunom o:
        - stosowaniu skutecznej metody antykoncepcji w czasie oraz po zakończeniu leczenia teryflunomidem;
        - uzyskaniu od lekarza porady dotyczącej potencjalnych zagrożeń dla płodu i konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji;
        - w razie podejrzenia zajścia w ciążę, pacjentka powinna natychmiast zaprzestać leczenia teryflunomidem i natychmiast skontaktować się z lekarzem;
    - jeśli kobieta w wieku rozrodczym zajdzie w ciążę:
        - przypomnienie pacjentkom i pracownikom fachowego personelu medycznego o procedurze przyspieszonej eliminacji;
    - przypomnienie pacjentom o przedstawieniu Karty dla Pacjenta lekarzom i (lub) pracownikom fachowego personelu medycznego związanym z ich opieką medyczną [w szczególności w przypadku nagłym lub gdy są zaangażowani nowi lekarze i (lub) pracownicy fachowego personelu medycznego];
    - zapisanie daty pierwszego przepisania leku oraz danych kontaktowych lekarza, który przepisał lek.
3. Zachęcenie pacjentów do dokładnego zapoznania się ulotką informacyjną dla pacjenta dołączoną do opakowania.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teriflunomide Viatris 14 mg tabletki powlekane
teryflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

14 tabletek
28 tabletek
84 tabletki
98 tabletek
14 x 1 tabletka
28 × 1 tabletka
84 × 1 tabletka
98 × 1 tabletka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1698/001 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 28 tabletek
EU/1/22/1698/002 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 84 tabletki
EU/1/22/1698/003 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 28 x 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/22/1698/004 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 84 x 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/22/1698/005 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 98 x 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/22/1698/008 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 14 tabletek
EU/1/22/1698/009 blister (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 14 x 1 tabletka (dawka pojedyncza)
EU/1/22/1698/010 blister kalendarzowy (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 14 tabletek
EU/1/22/1698/011 blister kalendarzowy (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 28 tabletek
EU/1/22/1698/012 blister kalendarzowy (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 84 tabletki
EU/1/22/1698/013 blister kalendarzowy (aluminium/OPA/PVC/aluminium) 98 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

teriflunomide viatris 14 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA (W PUDEŁKU TEKTUROWYM LUB BEZ NIEGO)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teriflunomide Viatris 14 mg tabletki powlekane
teryflunomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.
Więcej informacji, patrz ulotka dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

84 tabletki
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1698/006 butelka (HDPE) 84 tabletki
EU/1/22/1698/007 butelka (HDPE) 98 tabletek

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

teriflunomide viatris

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teriflunomide Viatris 14 mg tabletki
teryflunomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (OPAKOWANIE KALENDARZOWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teriflunomide Viatris 14 mg tabletki
teryflunomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Podanie doustne

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Teriflunomide Viatris 14 mg tabletki powlekane
teryflunomid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Teriflunomide Viatris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Teriflunomide Viatris
3. Jak przyjmować lek Teriflunomide Viatris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Teriflunomide Viatris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Teriflunomide Viatris i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Teriflunomide Viatris
Lek Teriflunomide Viatris zawiera substancję czynną teryflunomid, który jest lekiem immunomodulującym regulującym układ odpornościowy w celu ograniczenia jego ataku na układ nerwowy.

W jakim celu stosuje się lek Teriflunomide Viatris
Teryflunomid jest stosowany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) w leczeniu stwardnienia rozsianego o przebiegu rzutowo-ustępującym.

Czym jest stwardnienie rozsiane
Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą, która wpływa na ośrodkowy układ nerwowy. Ośrodkowy układ nerwowy składa się z mózgu i rdzenia kręgowego. W stwardnieniu rozsianym stan zapalny niszczy ochronną osłonkę (nazywaną mieliną) wokół nerwów w ośrodkowym układzie nerwowym. Proces ten nazywa się demielinizacją. Uniemożliwia to nerwom prawidłowe funkcjonowanie.

U osób ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym występują powtarzające się ataki (rzuty) objawów fizycznych spowodowane nieprawidłowym funkcjonowaniem nerwów. Objawy te różnią się u poszczególnych pacjentów, ale zwykle obejmują:
- trudności z chodzeniem,
- zaburzenia widzenia,
- problemy z utrzymaniem równowagi.

Objawy te mogą całkowicie zniknąć po ustąpieniu rzutu, ale z czasem niektóre problemy mogą utrzymywać się pomiędzy rzutami. Może to spowodować niepełnosprawność fizyczną utrudniającą wykonywanie codziennych czynności.

Jak działa lek Teriflunomide Viatris
Lek Teriflunomide Viatris pomaga chronić ośrodkowy układ nerwowy przed działaniem układu odpornościowego, ograniczając zwiększenie liczby niektórych białych krwinek (limfocytów). Ogranicza to stan zapalny, który u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym prowadzi do uszkodzenia nerwów.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Teriflunomide Viatris

Kiedy nie przyjmować leku Teriflunomide Viatris:
- jeśli pacjent ma uczulenie na teryflunomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek po zastosowaniu teryflunomidu lub leflunomidu wystąpiła ciężka wysypka skórna lub łuszczenie się skóry, pęcherze i (lub) owrzodzenie jamy ustnej;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy karmi piersią;
- jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek ciężkie choroby wpływające na układ odpornościowy np. zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS);
- jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek ciężkie zaburzenia szpiku kostnego lub pacjent ma małą liczbę czerwonych bądź białych krwinek albo zmniejszoną liczbę płytek krwi;
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie;
- jeżeli u pacjenta występują ciężkie choroby nerek, które wymagają dializowania;
- jeśli pacjent ma bardzo małe stężenie białek we krwi (hipoproteinemia).

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Teriflunomide Viatris należy omówić z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:
- pacjent ma zaburzenia czynności wątroby i (lub) pacjent pije duże ilości alkoholu; lekarz może przeprowadzić badania krwi, aby sprawdzić, czy czynność wątroby jest prawidłowa przed leczeniem i w trakcie leczenia. Jeśli wyniki badań pacjenta wykażą zaburzenia czynności wątroby, lekarz może zakończyć stosowanie leku Teriflunomide Viatris. Należy zapoznać się z treścią punktu 4.
- pacjent ma zwiększone ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie), bez względu na to, czy jest ono kontrolowane za pomocą leków, czy nie. Lek Teriflunomide Viatris może spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Lekarz będzie sprawdzać ciśnienie tętnicze krwi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie po jego rozpoczęciu. Należy zapoznać się z treścią punktu 4.
- u pacjenta występuje zakażenie. Przed przyjęciem leku Teriflunomide Viatris przez pacjenta lekarz upewni się, czy pacjent ma we krwi wystarczającą liczbę białych krwinek i płytek krwi. Ze względu na to, że lek Teriflunomide Viatris zmniejsza liczbę białych krwinek we krwi, może to wpływać na zdolność do zwalczania zakażeń. Jeżeli pacjent uważa, że występuje u niego jakiekolwiek zakażenie lekarz może zlecić przeprowadzenie badania krwi pacjenta, aby sprawdzić liczbę białych krwinek. Podczas leczenia teryflunomidem mogą wystąpić zakażenia wirusem opryszczki, w tym opryszczka wargowa lub półpasiec. W niektórych przypadkach wystąpiły poważne powikłania. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku podejrzenia wystąpienia jakichkolwiek objawów zakażenia wirusem opryszczki. Należy zapoznać się z treścią punktu 4.
- u pacjenta występują ciężkie reakcje skórne
- u pacjenta występują objawy ze strony układu oddechowego
- u pacjenta występuje osłabienie, drętwienie i ból rąk i stóp
- pacjent ma zamiar poddać się szczepieniu
- pacjent przyjmuje leflunomid razem z lekiem Teriflunomide Viatris
- pacjent zmienia dotychczas stosowany lek na lek Teriflunomide Viatris lub lek Teriflunomide Viatris na inny lek
- pacjent ma mieć wykonane specjalne badanie krwi (oznaczenie stężenia wapnia). Wyniki badania stężenia wapnia mogą być fałszywie zmniejszone.

Reakcje ze strony układu oddechowego
Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje kaszel o niewyjaśnionym pochodzeniu oraz duszności (problemy z oddychaniem). Lekarz może wykonać dodatkowe badania.

Dzieci i młodzież
Lek Teriflunomide Viatris nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku mniej niż 10 lat, ponieważ nie był badany u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w tej grupie wiekowej.
Ostrzeżenia i środki ostrożności wymienione powyżej odnoszą się również do dzieci. Poniższe informacje są ważne dla dzieci i ich opiekunów:
- u pacjentów otrzymujących teryflunomid obserwowano przypadki zapalenia trzustki. Lekarz prowadzący dziecka może zlecić przeprowadzenie badania krwi, jeśli podejrzewa zapalenie trzustki.

Lek Teriflunomide Viatris a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym również o lekach wydawanych bez recepty.
W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
- leflunomid, metotreksat i inne leki wpływające na układ odpornościowy (często nazywane lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi);
- ryfampicynę (stosowaną w leczeniu gruźlicy i innych zakażeń);
- karbamazepinę, fenobarbital, fenytoinę, stosowane w leczeniu padaczki;
- dziurawiec zwyczajny (lek ziołowy stosowany w leczeniu depresji);
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid lub rozyglitazon stosowane w leczeniu cukrzycy;
- daunorubicynę, doksorubicynę, paklitaksel lub topotekan, stosowane w leczeniu nowotworów;
- duloksetynę stosowaną w leczeniu depresji, nietrzymania moczu lub chorób nerek u pacjentów z cukrzycą;
- alosetron stosowany w leczeniu ciężkiej biegunki;
- teofilinę stosowaną w leczeniu astmy;
- tyzanidynę (lek zwiotczający mięśnie);
- warfarynę (lek przeciwzakrzepowy) stosowaną do rozrzedzenia krwi (tj. spowodowania, aby była bardziej płynna) w celu uniknięcia zakrzepów;
- doustne środki antykoncepcyjne (zawierające etynyloestradiol i lewonorgestrel);
- cefaklor, benzylopenicylinę (penicylinę G), cyprofloksacynę stosowane w leczeniu zakażeń;
- indometacynę, ketoprofen stosowane w leczeniu stanu zapalnego lub przeciwbólowo;
- furosemid stosowany w leczeniu chorób serca;
- cymetydynę stosowaną w celu ograniczenia wydzielania kwasu żołądkowego;
- zydowudynę stosowaną w leczeniu zakażeń wirusem HIV;
- rozuwastatynę, symwastatynę, atorwastatynę, prawastatynę stosowane w leczeniu hipercholesterolemii (zwiększonego stężenia cholesterolu we krwi);
- sulfasalazynę stosowaną w zapaleniu jelit i reumatoidalnym zapaleniu stawów;
- cholestyraminę stosowaną w razie zwiększonego stężenia cholesterolu we krwi lub świądu w chorobach wątroby;
- węgiel aktywowany stosowany w celu zmniejszenia absorpcji leków lub innych substancji.

Ciąża i karmienie piersią
Nie należy przyjmować leku Teriflunomide Viatris, jeśli pacjentka jest **w ciąży** lub gdy przypuszcza, że może być w ciąży. U pacjentek w ciąży lub tych, które zaszły w ciążę podczas przyjmowania leku Teriflunomide Viatris, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia u dziecka wad wrodzonych. Kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, nie wolno przyjmować tego leku. Jeśli dziewczynka rozpocznie miesiączkowanie podczas przyjmowania teryflunomidu, należy poinformować o tym lekarza, który udzieli specjalistycznej porady dotyczącej antykoncepcji i potencjalnych zagrożeń w przypadku zajścia w ciążę.

Jeśli kobieta planuje zajść w ciążę po zakończeniu stosowania leku Teriflunomide Viatris, powinna poinformować o tym lekarza, ponieważ przed próbą zajścia w ciążę należy koniecznie upewnić się, że lek ten nie znajduje się w organizmie. Eliminacja substancji czynnej może trwać do 2 lat. Okres ten można skrócić do kilku tygodni, przyjmując pewne leki, które przyspieszają usuwanie leku Teriflunomide Viatris z organizmu.

W obu przypadkach należy potwierdzić za pomocą badania krwi, że substancja czynna została w wystarczającym stopniu usunięta z organizmu. Lekarz prowadzący powinien potwierdzić, że stężenie leku Teriflunomide Viatris we krwi jest wystarczająco małe, aby kobieta mogła zajść w ciążę.

Więcej informacji na temat badań laboratoryjnych można uzyskać od lekarza prowadzącego.

W przypadku podejrzenia, że kobieta zaszła w ciążę w trakcie przyjmowania leku Teriflunomide Viatris lub w ciągu dwóch lat po przerwaniu leczenia, należy przerwać stosowanie leku Teriflunomide Viatris i **natychmiast** skontaktować się z lekarzem, aby przeprowadzić test ciążowy. Jeżeli test potwierdzi, że kobieta jest w ciąży, lekarz, aby zmniejszyć ryzyko dla dziecka, może zasugerować zastosowanie pewnych leków w celu szybkiego i wystarczającego usunięcia leku Teriflunomide Viatris z organizmu.

Antykoncepcja

W trakcie przyjmowania leku Teriflunomide Viatris i po jego zakończeniu kobieta powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji.
Teryflunomid pozostaje we krwi przez długi czas po zakończeniu jego przyjmowania. Z tego powodu należy nadal stosować skuteczną metodę antykoncepcji po zakończeniu leczenia.

- Metodę tę należy stosować do czasu, gdy stężenie leku Teriflunomide Viatris we krwi będzie wystarczająco małe (sprawdzi to lekarz).
- Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszej dla pacjentki metody antykoncepcji, a także w przypadku ewentualnej potrzeby zmiany metody antykoncepcji.

Nie należy przyjmować leku Teriflunomide Viatris podczas karmienia piersią, ponieważ teryflunomid przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Teriflunomide Viatris może powodować zawroty głowy, które mogą zaburzać zdolność koncentracji i reagowania. Pacjenci, u których wystąpiły takie objawy nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Teriflunomide Viatris zawiera laktozę
Lek Teriflunomide Viatris zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Teriflunomide Viatris zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Teriflunomide Viatris

Stosowanie leku Teriflunomide Viatris będzie nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dorośli
Zalecana dawka to jedna tabletka 14 mg teryflunomidu na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku 10 lat i starsze)
Dawka zależy od masy ciała:
- Dzieci o masie ciała większej niż 40 kg: jedna tabletka 14 mg na dobę.
- Dzieci o masie ciała mniejszej lub równej 40 kg: jedna tabletka 7 mg na dobę.

Firma Viatris Limited nie wprowadziła do obrotu teryflunomidu w dawce 7 mg, ale dawka ta może być oferowana przez inne podmioty odpowiedzialne.

Dzieci i młodzież, którzy osiągną stabilną masę ciałą powyżej 40 kg, zostaną poinformowani przez lekarza o zmianie dawki na jedną tabletkę 14 mg na dobę.

Droga i sposób podawania
Lek Teriflunomide Viatris jest do podania doustnego. Lek Teriflunomide Viatris przyjmuje się codziennie o dowolnej porze jako pojedyncza dawka dobowa.
Tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
Lek Teriflunomide Viatris można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Teriflunomide Viatris
W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Teriflunomide Viatris należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Mogą wystąpić działania niepożądane podobne do tych opisanych w punkcie 4 poniżej.

Pominięcie przyjęcia leku Teriflunomide Viatris
Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki. Należy przyjąć kolejną dawkę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania.

Przerwanie przyjmowania leku Teriflunomide Viatris
Nie należy przerywać przyjmowania leku Teriflunomide Viatris ani zmieniać dawki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Po zastosowaniu tego leku mogą wystąpić wymienione poniżej działania niepożądane.

Ciężkie działania niepożądane

Niektóre działania niepożądane mogą być lub mogą stać się ciężkie, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy natychmiast powiadomić lekarza**.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)
- zapalenie trzustki, które może powodować objawy takie jak ból brzucha, nudności lub wymioty (częstość występowania to często u dzieci i młodzieży i niezbyt często u pacjentów dorosłych).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)
- reakcje alergiczne, które mogą powodować objawy takie jak wysypka, pokrzywka, obrzęk warg, języka lub twarzy lub nagłe trudności w oddychaniu;
- ciężkie reakcje skórne, które mogą powodować objawy takie jak wysypka skórna, pęcherze na skórze, gorączka lub owrzodzenie w jamie ustnej;
- ciężkie zakażenia lub posocznica (rodzaj zakażenia potencjalnie zagrażającego życiu pacjenta), które mogą wywoływać objawy takie jak wysoka gorączka, drgawki, dreszcze, zmniejszony przepływ moczu lub dezorientacja;
- zapalenie płuc, które może objawiać się skróceniem oddechu lub uporczywym kaszlem.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- ciężkie schorzenie wątroby, które może powodować objawy takie jak zażółcenie skóry lub białkówek oczu, ciemniejsza niż zwykle barwa moczu, nudności i wymioty o niewyjaśnionym pochodzeniu lub ból brzucha.

Inne działania niepożądane mogą wystąpić z poniższą częstością:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)
- ból głowy;
- biegunka, nudności;
- zwiększenie aktywności AlAT (zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych we krwi) wykazane w badaniach;
- przerzedzenie włosów.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)
- grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, ból gardła i uczucie dyskomfortu podczas przełykania, zapalenie pęcherza, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybicze zakażenie stopy;
- zakażenia wirusem opryszczki, w tym opryszczka wargowa i półpasiec z objawami, takimi jak pęcherze, pieczenie, swędzenie, drętwienie lub ból skóry, zwykle po jednej stronie górnej części ciała lub twarzy oraz z innymi objawami, takimi jak gorączka i osłabienie;
- w wynikach badań laboratoryjnych: zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), zmiany w wątrobie i w wynikach badań białych krwinek (patrz punkt 2), obserwowano także zwiększenie aktywności enzymów mięśniowych (kinazy kreatynowej);
- łagodne reakcje alergiczne;
- uczucie niepokoju;
- uczucie mrowienia, uczucie osłabienia, drętwienie, mrowienie lub ból w dolnej części pleców lub nodze (rwa kulszowa), uczucie drętwienia, pieczenia, mrowienia lub bólu w dłoniach i palcach (zespół cieśni nadgarstka);
- uczucie „bicia serca”;
- zwiększone ciśnienie tętnicze krwi;
- wymioty, ból zęba, ból w nadbrzuszu;
- wysypka, trądzik;
- ból ścięgien, stawów, kości, ból mięśni (ból mięśniowo-szkieletowy);
- potrzeba częstszego niż zwykle oddawania moczu;
- obfite miesiączki;
- ból;
- brak energii lub uczucie osłabienia (astenia);
- zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)
- zmniejszenie liczby płytek krwi (łagodna małopłytkowość);
- zwiększona wrażliwość (zwłaszcza skóry), kłujący lub pulsujący ból wzdłuż jednego lub większej liczby nerwów, zaburzenia nerwów ramion lub nóg (neuropatia obwodowa);
- zaburzenia paznokci, ciężkie reakcje skórne;
- ból pourazowy;
- łuszczyca;
- zapalenie jamy ustnej/warg;
- nieprawidłowe stężenia tłuszczów (lipidów) we krwi;
- zapalenie jelita grubego.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób)
- zapalenie lub uszkodzenie wątroby.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- nadciśnienie płucne.

Dzieci (w wieku 10 lat i starsze) i młodzież
Wymienione powyżej działania niepożądane dotyczą również dzieci i młodzieży. Poniższe dodatkowe informacje są ważne dla dzieci, młodzieży oraz ich opiekunów:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zapalenie trzustki.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Teriflunomide Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Teriflunomide Viatris
Substancją czynną leku jest teryflunomid.

- Każda tabletka zawiera 14 mg teryflunomidu.
- Pozostałe składniki to:
  Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna (E460i), sodu karboksymetyloskrobia (typ A), hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E470b), krzemionka koloidalna bezwodna;
  Otoczka tabletki: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), makrogol 6000 (E1521), indygotyna, lak aluminiowy (E132).

Jak wygląda lek Teriflunomide Viatris i co zawiera opakowanie
Tabletki powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo błękitnego, okrągłe, obustronnie wypukłe (wypukłe po obu stronach) z wytłoczoną literą „T" na jednej stronie i „1" na drugiej stronie, o średnicy około 7,6 mm.

Lek Teriflunomide Viatris jest dostępny w blistrach zawierających 14, 28 lub 84 tabletki; blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 14 x 1, 28 × 1, 84 × 1 lub 98 × 1 tabletek; blistrach kalendarzowych zawierających 14, 28, 84 lub 98 tabletek oraz w butelkach zawierających 84 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Irlandia

Wytwórca
Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Węgry

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad
Homburg Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Höhe
61352
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: +36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: +351 214 127 2 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: +386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.