CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teriflunomide MSN, 14 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 14 mg teriflunomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka zawiera 79 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Niebieskie, pięciokątne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane (o długości około 7 mm i szerokości około 7 mm), z wytłoczonym oznakowaniem „14” po jednej stronie i „T” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Teriflunomide MSN 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 teriflunomidu 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.

Teriflunomid o mocy 14 mg jest nieodpowiedni dla dzieci i młodzieży o masie ciała ≤ 40 kg; inne produkty lecznicze są dostępne w mniejszej mocy (jako tabletki powlekane 7 mg).

U dzieci i młodzieży, którzy osiągną stabilną masę ciała powyżej 40 kg, należy zmienić dawkę na 14 mg raz na dobę.

Tabletki powlekane można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, teriflunomid powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku niedializowanych pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.
Nie przeprowadzono badań u dializowanych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Teriflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teriflunomid jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci (w wieku poniżej 10 lat)
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność teriflunomidu u dzieci w wieku poniżej 10 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki powlekane są przeznaczone do stosowania doustnego. Tabletki należy połknąć w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha).

Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji, podczas stosowania teriflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki stężenie teriflunomidu 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 stanami niedoboru odporności, np. z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS).

Pacjenci ze znacznymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą 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 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 teriflunomidem należy ocenić:
- Ciśnienie tętnicze krwi
- Aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AlAT/SGPT)
- Pełną morfologię krwi, w tym rozmaz dotyczący krwinek białych i liczbę płytek krwi.

Podczas leczenia
Podczas leczenia teriflunomidem należy monitorować:
- Ciśnienie tętnicze krwi
  - Sprawdzać okresowo
- Aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AlAT/SGPT)
  - Aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać co najmniej co cztery tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie regularnie.
  - Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie, podczas podawania produktu leczniczego Teriflunomide MSN pacjentom z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności wątroby, 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. Aktywność enzymów wątrobowych powinna być oznaczona 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 zwiększenia aktywności AlAT (SGPT) między dwu- a trzy-krotnością górnej granicy normy, monitorowanie należy wykonywać co tydzień.
- Podczas leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. zakażeń).

<u>Procedura przyspieszonej eliminacji</u>

Teriflunomid jest powoli eliminowany z osocza. Bez przeprowadzenia procedury przyspieszonej eliminacji osiągnięcie stężenia w osoczu poniżej 0,02 mg/L zajmuje średnio 8 miesięcy, chociaż ze względu na indywidualne różnice w klirensie substancji może to zająć do 2 lat. Procedurę przyspieszonej eliminacji można zastosować w dowolnym momencie po odstawieniu teriflunomidu (patrz punkty 4.6 i 5.2 w celu uzyskania informacji o procedurze).

<u>Wpływ na wątrobę</u>

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

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

Ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz DILI związanych z teriflunomidem może być większe u pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności wątroby, przy jednoczesnym leczeniu innymi lekami hepatotoksycznymi i (lub) spożywaniu znacznych ilości alkoholu. Dlatego pacjentów należy dokładnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby.

W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby należy przerwać terapię teriflunomidem i rozważyć przyspieszoną procedurę eliminacji. W przypadku potwierdzenia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych [przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)], należy przerwać leczenie teriflunomidem.

W przypadku przerwania leczenia, badania czynnościowe wątroby powinny być kontynuowane do czasu normalizacji aktywności transaminaz.

Hipoproteinemia

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

Ciśnienie tętnicze krwi

Podczas leczenia teriflunomidem może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia teriflunomidem i następnie okresowo należy mierzyć ciśnienie krwi. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować przed i w trakcie leczenia teriflunomidem.

Zakażenia

Rozpoczęcie leczenia teriflunomidem należy opóźnić u pacjentów z ciężkim czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia.
W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń po zastosowaniu teriflunomidu (patrz punkt 4.8).
Zgłaszano przypadki zakażeń wirusem opryszczki, w tym opryszczki wargowej i półpaśca, związanych ze stosowaniem teriflunomidu (patrz punkt 4.8), przy czym niektóre z nich były ciężkie, w tym opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i rozprzestrzenianie opryszczki. Mogą one wystąpić w dowolnym momencie leczenia.
W związku z immunomodulacyjnym działaniem teriflunomidu, jeżeli u pacjenta wystąpi jakiekolwiek ciężkie zakażenie, należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Teriflunomide MSN, a przed ponownym rozpoczęciem leczenia ponownie ocenić korzyści i związane z nim ryzyko. Ze względu na wydłużony okres półtrwania można rozważyć przyspieszoną eliminację za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywowanego.
Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Teriflunomide MSN należy poinstruować, aby zgłaszali lekarzowi objawy zakażenia. Pacjenci z czynnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami nie powinni rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Teriflunomide MSN do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń). Bezpieczeństwo stosowania teriflunomidu u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy jest nieznane, ponieważ podczas badań klinicznych nie przeprowadzono systematycznie badań przesiewowych w kierunku gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia, pacjenci z dodatnim wynikiem badania przesiewowego w kierunku gruźlicy powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Reakcje ze strony układu oddechowego

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

ILD może wystąpić nagle w dowolnym momencie leczenia, ze zmiennym obrazem klinicznym.
ILD może prowadzić do zgonu. Wystąpienie lub nasilenie objawów płucnych, takich jak uporczywy kaszel i duszność, może być powodem przerwania leczenia i, w razie konieczności, przeprowadzenia dalszej diagnostyki. Jeśli konieczne jest odstawienie produktu leczniczego, należy rozważyć rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji.

Zaburzenia hematologiczne

Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do wartości

początkowej (patrz punkt 4.8). Ze względów bezpieczeństwa, przed rozpoczęciem leczenia, należy wykonać badanie pełnej morfologii krwi, w tym rozmaz dotyczący krwinek białych i liczbę płytek krwi. A podczas leczenia należy wykonywać pełną morfologię krwi, w zależności od przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych (np. zakażeń).

Ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, z istniejącą wcześniej niedokrwistością, leukopenią i (lub) małopłytkowością, a także u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego. Jeżeli wystąpią takie zaburzenia, należy rozważyć procedurę przyspieszonej eliminacji (patrz powyżej) w celu zmniejszenia stężenia teriflunomidu w osoczu.
W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Teriflunomide MSN i wszelkich jednocześnie stosowanych leków mielosupresyjnych oraz rozważyć procedurę przyspieszonej eliminacji teriflunomidu.

Reakcje skórne

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

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

W czasie stosowania teriflunomidu zgłaszano nowe przypadki łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej) oraz nasilenia wcześniej istniejącej łuszczycy. Można rozważyć zaprzestanie leczenia i rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji, biorąc pod uwagę chorobę pacjenta i wywiad medyczny.

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

Neuropatia obwodowa

U pacjentów przyjmujących teriflunomid zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów nastąpiła poprawa po odstawieniu teriflunomidu. Obserwowano jednak szeroki rozrzut ostatecznego stanu zaawansowania neuropatii np. u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrwaliły się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Teriflunomide MSN wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Teriflunomide MSN i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.

Szczepienie

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

zakażeń i dlatego należy ich unikać.

Terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

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

Zmiana terapii na leczenie teriflunomidem lub leczenia teriflunomidem na inną terapię

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

W związku z długim okresem półtrwania natalizumabu, jednoczesna ekspozycja, a tym samym jednoczesny wpływ na układ immunologiczny może trwać do 2-3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania natalizumabu, jeżeli stosowanie teriflunomidu rozpoczęto natychmiast. Dlatego konieczne jest zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie teriflunomidu.

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 produktu leczniczego Teriflunomode MSN podczas tej przerwy spowoduje jednoczesną ekspozycję na fingolimod. Może to prowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny, dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

U pacjentów z SM mediana $t_{1/2z}$ (okresu półtrwania w fazie eliminacji) wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawek wynoszących 14 mg. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o przerwaniu stosowania produktu leczniczego Teriflunomode MSN podczas przerwy wynoszącej 5 okresów półtrwania (około 3,5 miesięcy; może być dłuższa u niektórych pacjentów), rozpoczęcie podawania innych produktów leczniczych spowoduje jednoczesną ekspozycję na produkt leczniczy Teriflunomode MSN. Może to prowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny, dlatego wskazane jest zachowanie ostrożności.

Wpływ na oznaczanie stężenia jonów wapniowych

Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teriflunomidem (aktywnym metabolitem leflunomidu) wyniki pomiaru stężenia jonów wapniowych mogą być fałszywie zmniejszone, w zależności od typu zastosowanego analizatora jonów wapniowych (np. analizator gazometryczny krwi). Dlatego też u pacjentów leczonych leflunomidem lub teriflunomidem 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 teriflunomid obserwowano przypadki zapalenia trzustki, w tym ostre (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne

obejmowały ból brzucha, nudności i (lub) wymioty. U tych pacjentów aktywność amylazy i lipazy w surowicy była podwyższona. Czas do wystąpienia objawów wahał się od kilku miesięcy do trzech lat. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy oznaczyć enzymy trzustkowe oraz powiązane parametry laboratoryjne. W przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki należy przerwać stosowanie teriflunomidu i rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji (patrz punkt 5.2).

Laktoza
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy 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 powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne innych substancji z teriflunomidem

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

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

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

Interakcje farmakokinetyczne teriflunomidu z innymi substancjami

Wpływ teriflunomidu na substrat CYP2C8: repaglinid
Po wielokrotnym podaniu dawek teriflunomidu zaobserwowano zwiększenie C_{max} (średniej wartości maksymalnego stężenia repaglinidu we krwi) i AUC (pola pod krzywą zależności stężenia we krwi od czasu) (odpowiednio 1,7- i 2,4-krotnie), co sugeruje, że teriflunomid jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Dlatego podczas leczenia teriflunomidem należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C8, takie jak repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon.

Wpływ teriflunomidu na doustne środki antykoncepcyjne: etynyloestradiol w dawce 0,03 mg i lewonorgestrel w dawce 0,15 mg
Po wielokrotnie podawanych dawkach teriflunomidu obserwowano zwiększenie średniego 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-krotnego) oraz C_{max} i AUC_{0-24} dla lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33- i 1,41-krotnego). Nie oczekuje się, że ta interakcja z teriflunomidem będzie negatywnie wpływać na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Należy jednak wziąć ją pod uwagę podczas wyboru lub dostosowywania leczenia doustnymi środkami antykoncepcyjnymi stosowanymi w skojarzeniu z teriflunomidem.

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

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

Wpływ teriflunomidu 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 razy) po wielokrotnie podanych dawkach teriflunomidu, co sugeruje, że teriflunomid jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Z tego powodu należy zachować ostrożność, gdy teriflunomid jest podawany jednocześnie z substratami OAT3, takimi jak: cefaklor, benzylopenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat i zydowudyna.

Wpływ teriflunomidu na BCRP i (lub) substraty polipeptydów transportujących aniony organiczne B1 i B3 (OATP1B1/B3)
Zaobserwowano zwiększenie średniej wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (odpowiednio 2,65 i 2,51 razy) po wielokrotnie podanych dawkach teriflunomidu. Nie stwierdzono jednak widocznego wpływu tego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę w osoczu na aktywność reduktazy HMG-CoA (3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A). Zaleca się zmniejszenie dawki rozuwastatyny o 50% w przypadku jednoczesnego podawania z teriflunomidem. W przypadku innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz rodziny polipeptydów OATP, zwłaszcza inhibitorów reduktazy HMG-Co (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny) należy również zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania z teriflunomidem. Pacjentów należy ściśle obserwować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych nadmiernej ekspozycji na produkty lecznicze oraz należy rozważyć zmniejszenie dawki tych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u mężczyzn

Ryzyko przenoszenia przez męski układ rozrodczy toksycznego działania teriflunomidu na zarodek i płód jest uważane za niewielkie (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania teriflunomidu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Teriflunomid podawany w okresie ciąży może spowodować występowanie ciężkich wad wrodzonych. Teriflunomid jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i po jego zakończeniu, dopóki stężenie teriflunomidu w osoczu przekracza 0,02 mg/L. W tym okresie kobiety powinny omówić z lekarzem wszelkie plany dotyczące przerwania bądź zmiany metody

antykoncepcji. Dziewczynki i rodzice, bądź opiekunowie dziewczynek powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia miesiączki u dziewczynki leczonej produktem leczniczym Teriflunomide MSN. Nowym pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porad dotyczących skutecznej antykoncepcji i poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy rozważyć skierowanie do ginekologa.

Pacjentkę należy poinformować, że w przypadku opóźnienia wystąpienia miesiączki lub podejrzenia z jakiegokolwiek innego powodu, że jest w ciąży, należy przerwać stosowanie teriflunomidu i natychmiast powiadomić o tym lekarza, w celu wykonania testu ciążowego. A w przypadku uzyskania wyniku dodatniego, lekarz i pacjentka muszą omówić ryzyko dla ciąży. Możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia teriflunomidu we krwi, poprzez zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji opisanej poniżej, przy pierwszym opóźnieniu miesiączki może zmniejszyć ryzyko dla płodu. W przypadku kobiet otrzymujących teriflunomid, które chcą zajść w ciążę, podawanie produktu leczniczego należy przerwać i przeprowadzić zalecaną procedurę przyspieszonej eliminacji, w celu szybszego osiągnięcia stężenia poniżej 0,02 mg/L (patrz poniżej).

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

Procedura przyspieszonej eliminacji

Po przerwaniu leczenia teriflunomidem:
- podaje się cholestyraminę w dawce 8 g trzy razy na dobę przez okres 11 dni, lub można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę, jeżeli cholestyramina w dawce 8 g trzy razy na dobę nie jest dobrze tolerowana,
- alternatywną metodą jest 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 testów przeprowadzonych w odstępie przynajmniej 14 dni oraz odczekania przed zapłodnieniem okresu półtora miesiąca po oznaczeniu po raz pierwszy stężenia teriflunomidu w osoczu poniżej 0,02 mg/L. Zarówno cholestyramina, jak i sproszkowany węgiel aktywowany 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 lub sproszkowanego węgla aktywowanego. Zalecane jest zastosowanie alternatywnych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących teriflunomid (7 mg i 14 mg) były: ból głowy (17,8%, 15,7%), biegunka (13,1%, 13,6%), zwiększenie aktywności AlAT (13%, 15%), nudności (8%, 10,7%) i łysienie (9,8%, 13,5%). Na ogół ból głowy, biegunka, nudności i łysienie były łagodne lub umiarkowane, przemijające i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

Teriflunomid jest głównym metabolitem leflunomidu. Profil bezpieczeństwa leflunomidu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycowym zapaleniem stawów może być istotny przy przepisywaniu teriflunomidu pacjentom z SM.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działanie teriflunomidu oceniano łącznie u 2 267 pacjentów, którzy przyjmowali teriflunomid (1 155 w dawce 7 mg i 1 112 w dawce 14 mg teriflunomidu) raz na dobę przez okres, którego mediana wynosiła 672 dni, podczas czterech badań kontrolowanych placebo (odpowiednio 1 045 i 1 002 pacjentów w grupach leczonych teriflunomidem w dawkach 7 mg i 14 mg) oraz jednego badania porównawczego z aktywną kontrolą (110 pacjentów w każdej z grup leczonych teriflunomidem) u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym (ang. *relapsing multiple sclerosis,* RMS).

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu teriflunomidu podczas badań kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, zgłoszone dla teriflunomidu w dawce 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); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane uszeregowano według malejącego stopnia ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Grypa, Zakażenie górnych dróg oddechowych, Zakażenie dróg moczowych, Zapalenie oskrzeli, Zapalenie zatok, Zapalenie gardła, Zapalenie pęcherza moczowego, Wirusowe zapalenie żołądka i jelit, Zakażenie wirusem opryszczki[b], Zakażenie zęba,	Ciężkie zakażenia, w tym posocznica[a]			

		Zapalenie krtani, Grzybica stóp				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia[b], Niedokrwistość	Łagodna małopłytkowość (liczba płytek < 100 G/L)			
Zaburzenia układu immuno-logicznego		Łagodne reakcje alergiczne	Reakcje nadwrażliwości (natychmiastowe lub opóźnione), w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy			
Zaburzenia psychiczne		Lęk				
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			Nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Nudności	Zapalenie trzustki[b,c], Ból w nadbrzuszu, Wymioty, Ból zęba	Zapalenie jamy ustnej, Zapalenie jelita grubego			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)[b]	Zwiększenie aktywności gammaglutamylo-transferazy (GGT)[b], Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej[b]		Ostre zapalenie wątroby		Polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Dyslipidemia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Wysypka, Trądzik	Zmiany w obrębie paznokci, Łuszczyca (w tym 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 miesiączki				
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 fosfokinazy kreatynowej we krwi				
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 zgłaszano jako przerzedzanie włosów, zmniejszenie gęstości włosów i wypadanie włosów, powiązane lub nie ze zmianą struktury włosów, u 13,9% pacjentów leczonych teriflunomidem w dawce 14 mg w porównaniu do 5,1% pacjentów przyjmujących placebo.
W większości przypadków opisywano je jako rozporoszone lub uogólnione na skórze głowy (nie odnotowano całkowitej utraty włosów) i występowały one najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy i ustąpiły u 121 ze 139 (87,1%) pacjentów leczonych teriflunomidem w dawce 14 mg. Przerwanie leczenia z powodu łysienia dotyczyło 1,3% pacjentów w grupie otrzymującej teriflunomid w dawce 14 mg, w porównaniu do 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)	Teriflunomid 14 mg (n=1002)
> 3 GGN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
> 5 GGN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
> 10 GGN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
> 20 GGN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
AlAT > 3 GGN i bilirubina całkowita > 2 GGN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Łagodne zwiększenie aktywności aminotransferaz, AlAT mniejsze lub równe trzykrotnej wartości GGN, było częściej obserwowane w grupach leczonych teriflunomidem w porównaniu do placebo. Częstość występowania zwiększonych wartości powyżej 3-krotności wartość GGN oraz większych, była podobna w grupach terapeutycznych. Takie zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i ustępowało po zaprzestaniu leczenia.

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 teriflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 15,5% pacjentów otrzymujących placebo;
- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło > 160 mmHg u 3,8% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo;
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło > 90 mmHg u 21,4% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 13,6% pacjentów otrzymujących placebo.

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

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

Neuropatia obwodowa
Podczas kontrolowanych placebo badaniach u dorosłych pacjentów, neuropatię obwodową w tym zarówno polineuropatię, jak i mononeuropatię (np. zespół cieśni nadgarstka) zgłaszano częściej u pacjentów przyjmujących teriflunomid 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) w grupie przyjmującej teriflunomid w dawce 14 mg, w porównaniu do 0,4% (4 pacjentów z 898 pacjentów) w grupie placebo. Leczenie zostało przerwane u 5 pacjentów z neuropatią obwodową przyjmujących teriflunomid w dawce 14 mg. Powrót do normy po zaprzestaniu leczenia odnotowano u 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 teriflunomidem. Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego, zwłaszcza zaburzeń limfoproliferacyjnych, jest zwiększone podczas stosowania niektórych innych produktów leczniczych, które wpływają na układ immunologiczny (działanie tej grupy leków).

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

Astenia
W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, częstość występowania astenii w grupie przyjmującej placebo, teriflunomid w dawce 7 mg i teriflunomid w dawce 14 mg wynosiła odpowiednio 2%, 1,6% i 2,2%.

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

dawce 14 mg.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Po wprowadzeniu teriflunomidu do obrotu, u osób dorosłych stosujących teriflunomid rzadko zgłaszano zapalenie trzustki, w tym przypadki martwiczego zapalenia trzustki i torbieli rzekomej trzustki. Działania niepożądane dotyczące trzustki mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia teriflunomidem, co może 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 teriflunomid był ogólnie zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Jednak w badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (166 pacjentów: 109 w grupie teriflunomidu i 57 w grupie placebo) zgłoszono przypadki zapalenia trzustki u 1,8% (2/109) pacjentów leczonych teriflunomidem, w porównaniu z brakiem zgłoszeń takich przypadków w grupie placebo, w podwójnie zaślepionej fazie badania. Jedno z tych zdarzeń doprowadziło do hospitalizacji i wymagało leczenia korygującego. U dzieci i młodzieży leczonych teriflunomidem w otwartej fazie badania, zgłoszono 2 dodatkowe przypadki zapalenia trzustki (jeden zgłoszono jako ciężkie zdarzenie, drugi jako zdarzenie niecięższe, o łagodnym nasileniu) i jeden przypadek ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki (z pseudo-brodawczakiem). U dwóch z tych 3 pacjentów zapalenie trzustki doprowadziło do hospitalizacji. Objawy kliniczne obejmowały ból brzucha, nudności i (lub) wymioty oraz zwiększenie aktywności amylazy i lipazy w surowicy u tych pacjentów. U wszystkich pacjentów objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia i procedurze przyspieszonej eliminacji (patrz punkt 4.4) oraz leczeniu korygującym.

Następujące działania niepożądane były częściej zgłaszane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych:
- Łysienie zgłoszono u 22,0% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 12,3% u pacjentów otrzymujących placebo.
- Zakażenia zgłoszono u 66,1% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 45,6% u pacjentów otrzymujących placebo. Wśród nich zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych zgłaszano częściej u pacjentów stosujących teriflunomid.
- Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (ang. *creatine phosphokinase*, CPK) odnotowano u 5,5% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 0% u pacjentów otrzymujących placebo. Większość przypadków była związana z udokumentowanymi ćwiczeniami fizycznymi.
- Parestezje zgłoszono u 11,0% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo.
- Ból brzucha zgłoszono u 11,0% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak danych odnośnie przedawkowania lub zatrucia teriflunomidem u ludzi. Teriflunomid w dawce

70 mg na dobę był podawany zdrowym uczestnikom przez okres do 14 dni. Działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa teriflunomidu u pacjentów z SM.

Postępowanie

W przypadku istotnego przedawkowania lub toksyczności, zaleca się podanie cholestyraminy lub węgla aktywowanego w celu przyspieszenia eliminacji. Zalecana procedura eliminacji polega na podawaniu cholestyraminy w dawce 8 g trzy razy na dobę przez 11 dni. Jeżeli dawka ta nie jest dobrze tolerowana, można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 11 dni. Alternatywnie, gdy cholestyramina jest niedostępna, 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, inhibitory dehydrogenazy dihydroorotanowej (DHODH), kod ATC: L04AK02.

Mechanizm działania

Teriflunomid jest środkiem 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, teriflunomid ogólnie zmniejsza proliferację szybko dzielących się komórek, które zależą od syntezy pirymidyny *de novo*. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teriflunomidu w leczeniu SM nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Ogółem 1 088 pacjentów z RMS podczas badania TEMSO losowo przydzielono do grup otrzymujących 7 mg (n=366) lub 14 mg (n=359) teriflunomidu albo placebo (n=363) przez okres 108 tygodni. Wszyscy pacjenci mieli pewne rozpoznanie SM [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 badanej populacji wynosił 37,9 lat. Większość pacjentów miała rzutowo-ustępującą (91,5%) postać stwardnienia rozsianego, ale podgrupa pacjentów miała wtórnie postępującą (4,7%), lub postępująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego (3,9%). Średnia liczba rzutów w roku poprzedzającym włączenie do badania wynosiła 1,4, przy czym u 36,2% pacjentów zmiany chorobowe ulegające wzmocnieniu po podaniu gadolinu wystąpiły na początku badania. Średni wynik wyjściowy w skali EDSS wynosił 2,50; 249 pacjentów (22,9%) miało wynik > 3,5 w skali EDSS na początku badania. Średni czas trwania choroby, od wystąpienia jej pierwszych objawów wynosił 8,7 roku. Większość pacjentów (73%) nie otrzymało leczenia modyfikującego przebieg choroby w okresie do 2 lat przed włączeniem do badania. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 1.

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

Ogółem 1169 pacjentów z RMS zostało podczas badania TOWER losowo przydzielonych do grup otrzymujących 7 mg (n=408) lub 14 mg (n=372) teriflunomidu albo placebo (n=389) w ciągu zmiennego okresu leczenia kończącego się po 48 tygodniach od randomizacji ostatniego pacjenta. Wszyscy pacjenci mieli pewne rozpoznanie SM [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**	
	Teriflunomid 14 mg	**Placebo**	**Teriflunomid 14 mg**	**Placebo**
N	**358**	**363**	**370**	**388**
Kliniczne punkty końcowe				
Roczna częstość występowania rzutów	0,37	0,54	0,32	0,50
Różnica ryzyka ($CI_{95\%}$)	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Procent pacjentów, u których nie wystąpił rzut w 108. tygodniu	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%

Współczynnik ryzyka ($CI_{95\%}$)	0,72 (0,58; 0,89)**		0,63 (0,50; 0,79)****	
Procent progresji niepełnosprawności utrzymującej się przez 3 miesiące w 108. tygodniu	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Współczynnik ryzyka ($CI_{95\%}$)	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
Procent progresji niepełnosprawności utrzymującej się przez 6 miesięcy w 108. tygodniu	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Współczynnik ryzyka ($CI_{95\%}$)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
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 dotyczących 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 głowy 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 teriflunomid 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) teriflunomidu lub placebo (n = 197). Ryzyko drugiego ataku klinicznego w ciągu 2 lat wynosiło 35,9% w grupie otrzymującej placebo i 24,0% w grupie leczonej teriflunomidem w dawce 14 mg (współczynnik ryzyka: 0,57; 95% przedział ufności: 0,38 do 0,87; p = 0,0087). Wyniki badania TOPIC potwierdziły skuteczność teriflunomidu w RRMS (w tym wczesnych RRMS z pierwszym zdarzeniem klinicznym demielinizacji i zmianami w obrazie MRI rozsianymi w czasie i przestrzeni).

Skuteczność teriflunomidu porównywano ze skutecznością podskórnie podawanego interferonu beta-1a (w zalecanej dawce 44 µg trzy razy w tygodniu) 324 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 teriflunomid 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%). Teriflunomid stosowany w dawce 14 mg na dobę nie wykazał większej skuteczności od interferonu beta-1a w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego: szacowany odsetek pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem w 96. tygodniu metodą Kaplana-Meiera wyniósł 41,1% versus 44,4% (teriflunomid 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 teriflunomid 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 teriflunomid (n = 109) lub placebo (n = 57). Przed badaniem wynik w skali EDSS wynosił ≤ 5,5; średni wiek wynosił 14,6 lat; średnia masa ciała wynosiła 58,1 kg; średni czas trwania choroby od rozpoznania wynosił 1,4 roku; średnia ilość zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu MRI, w stanie wyjściowym wynosiła 3,9. Wszyscy pacjenci mieli rzutowo-ustępującą postać SM ze średnim wynikiem w skali EDSS wynoszącym 1,5 w stanie wyjściowym. Średni czas leczenia wyniósł 362 dni w grupie otrzymującej placebo i 488 dni w grupie otrzymującej teriflunomid. Zmiana z okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby na leczenie prowadzone metodą otwartej próby z powodu dużej aktywności choroby w badaniu MRI była częstsza niż przewidywano, a także częstsza i wcześniejsza w grupie otrzymującej placebo niż w grupie otrzymującej teriflunomid (26% w grupie placebo, 13% w grupie teriflunomidu).

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

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

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

EFC11759 populacja ITT	Teriflunomid (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 teriflunomid 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 teriflunomidu, przy dużej biodostępności (około 100%).

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

Ze średnich przewidywanych parametrów farmakokinetycznych obliczonych na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (ang. *population pharmacokinetic*, PopPK) z wykorzystaniem danych dotyczących zdrowych uczestników i pacjentów z SM 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

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Teriflunomid jest wydalany do przewodu pokarmowego głównie z żółcią jako substancja czynna w postaci niezmienionej i najprawdopodobniej przez sekrecję bezpośrednią. Teriflunomid jest substratem transportera wyrzutu BCRP, który może brać udział w sekrecji bezpośredniej. W 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% teriflunomidu (głównie w kale). Prognozy osobnicze dotyczące parametrów farmakokinetycznych wykorzystujące model PopPK teriflunomidu u zdrowych uczestników i pacjentów z SM wskazują, że mediana t1/2z wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawki 14 mg. Po podaniu pojedynczej dawki dożylnie całkowity klirens teriflunomidu wynosił 30,5 mL/h.

Procedura przyspieszonej eliminacji: cholestyramina i węgiel aktywowany
Eliminacja teriflunomidu z krążenia może być przyspieszona po podaniu cholestyraminy lub węgla aktywowanego, przypuszczalnie wskutek przerwania procesów wchłaniania zwrotnego na poziomie jelit. Stężenia teriflunomidu mierzone podczas 11-dniowej procedury mającej na celu przyspieszenie eliminacji teriflunomidu (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 teriflunomidu wykazały, że te schematy postępowania skutecznie przyspieszały eliminację teriflunomidu, prowadząc do ponad 98% zmniejszenia stężenia teriflunomidu w osoczu, przy czym cholestyramina działa szybciej od węgla aktywowanego. Po przerwaniu stosowania teriflunomidu i podaniu cholestyraminy w dawce 8 g trzy razy na dobę stężenie teriflunomidu w osoczu zmniejsza się o 52% na koniec pierwszej doby, o 91% na koniec 3 doby, o 99,2% na koniec 7 doby i o 99,9% po upływie 11 doby. Wybór pomiędzy 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 teriflunomidu w osoczu).

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa wzrasta proporcjonalnie do dawki po doustnym podaniu teriflunomidu 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 SM: 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 teriflunomidu. Z tego powodu nie oczekuje się konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Jednak teriflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).

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

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 teriflunomidu 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 teriflunomidu niż ludzie. W rezultacie toksyczne działanie u zwierząt stwierdzano po dawkach równoważnych stężeniom terapeutycznym u ludzi lub mniejszych od nich.

Działanie genotoksyczne i rakotwórcze

Teriflunomid 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

Teriflunomid nie wpływał na płodność u szczurów pomimo działań niepożądanych teriflunomidu na męskie narządy rozrodcze, w tym na zmniejszenie liczby plemników. U potomstwa samców szczurów, którym podawano teriflunomid przed kopulacją z nieleczonymi samicami, nie występowały zewnętrzne wady rozwojowe. Teriflunomid 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 teriflunomid był podawany samicom szczurów podczas ciąży i laktacji. Ryzyko przenoszenia przez męski układ rozrodczy teriflunomidu, który mógłby wywierać szkodliwy wpływ na zarodek lub płód, uznawane jest za niewielkie. Oczekuje się, że szacowane stężenie teriflunomidu przenoszonego przez nasienie leczonego pacjenta, będzie w osoczu u kobiety

100 razy mniejsze niż stężenie w osoczu po doustnym podaniu teriflunomidu w dawce 14 mg.

Toksyczny wpływ na młode osobniki

U młodych szczurów otrzymujących doustnie teriflunomid 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 teriflunomid 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
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 6000
Indygotyna, lak aluminiowy (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry kalendarzowe z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 14, 28, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Jednodawkowe blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 10 x 1 tabletka powlekana.

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

MSN Labs Europe Limited
KW20A, Corradino Park
Paola, PLA 3000
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 27909

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2023-07-05

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-10-17