

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Teriflunomid Adamed, 14 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 14 mg teriflunomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 72,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Białoniebieskie, obustronnie wypukłe, pięciokątne tabletki powlekane o długości około 7,4 mm, z wytłoczonym oznakowaniem "14" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Teriflunomid Adamed jest wskazany do stosowania u dorosłych 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 rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Dorośli

U osób dorosłych zalecana dawka teriflunomidu wynosi 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.

Produkt leczniczy Teriflunomid Adamed tabletki powlekane 14 mg nie jest odpowiedni dla dzieci i młodzieży o masie ciała ≤ 40 kg. Inne produkty lecznicze zawierające teriflunomid są dostępne w mniejszej dawce (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.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Teriflunomid Adamed należy stosować z ostrożnością u pacjentów w wieku 65 lat i starszych ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku niedializowanych pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie badano pacjentów dializowanych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Teriflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne. Teriflunomid jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 10 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności teriflunomidu u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać 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 skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teriflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu jest większe niż 0,02 mg/L (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę (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 lub znaczną niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością.

Pacjenci z ciężkim, aktywnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek poddawani dializom, ponieważ nie ma wystarczających danych klinicznych 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 następujące parametry:

- ciśnienie tętnicze krwi;
- aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy (ALAT/SGPT);
- pełną morfologię krwi, w tym rozmaz dotyczący białych krwinek i liczbę płytek krwi.

Podczas leczenia

Podczas leczenia teriflunomidem należy monitorować następujące parametry:

- ciśnienie tętnicze krwi;
 - sprawdzać okresowo
- aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy glutaminowo-pirogronowej w surowicy (ALAT/SGPT);
 - aktywność enzymów wątrobowych należy oceniać co najmniej co cztery tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie regularnie.
 - Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie, jeśli produkt leczniczy Teriflunomid Adamed jest podawany pacjentom z rozpoznanymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, z innymi potencjalnie hepatotoksycznymi lekami lub w zależności od wystąpienia klinicznych objawów klinicznych, takich jak nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu. Aktywność enzymów wątrobowych należy oceniać co dwa tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 8 tygodni przez co najmniej 2 lata od rozpoczęcia leczenia.
 - W przypadku 2-3-krotnego zwiększenia aktywności ALAT (SGPT) w porównaniu do górnej granicy normy, badanie należy przeprowadzać co tydzień.
- Podczas leczenia należy wykonywać pełną morfologię krwi na podstawie wystąpienia objawów klinicznych (np. zakażeń).

Przyspieszona procedura eliminacji

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 z powodu różnic osobniczych w klirensie substancji może to zająć do 2 lat. Procedurę przyspieszonej eliminacji można zastosować w dowolnym momencie po zaprzestaniu podawania teriflunomidu (w celu uzyskania informacji o procedurze patrz punkty 4.6 i 5.2).

Wpływ na wątrobę

U pacjentów przyjmujących teriflunomid obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zwiększenie to występowało głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.

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

Ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i wystąpienia DILI w związku ze stosowaniem teriflunomidu może być większe u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, jednocześnie leczonych innymi lekami hepatotoksycznymi i (lub) spożywających znaczne ilości alkoholu. Pacjenci powinni być zatem ściśle monitorowani w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby.

W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby należy przerwać leczenie teriflunomidem i rozważyć zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji. W przypadku stwierdzenia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych (powyżej 3-krotnej wartości GGN) należy przerwać leczenie teriflunomidem.

W przypadku przerwania leczenia należy przeprowadzać badania wątroby do czasu normalizacji stężenia transaminaz.

Hipoproteinemia

Ze względu na to, że teriflunomid silnie wiąże się 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 podwyższenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować ciśnienie krwi przed rozpoczęciem leczenia teriflunomidem, a następnie mierzyć je okresowo. Podwyższone ciśnienie krwi należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia teriflunomidem.

Zakażenia

Rozpoczęcie leczenia teriflunomidem należy opóźnić u pacjentów z ciężkim, aktywnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia.

W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń związanych ze stosowaniem 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, jeśli u pacjenta wystąpi jakiegokolwiek ciężkie zakażenie, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Teriflunomid Adamed oraz ocenić korzyści z leczenia i związane z nim ryzyko przed ponownym rozpoczęciem terapii. Ze względu na wydłużony okres półtrwania można rozważyć przyspieszenie eliminacji za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywowanego.

Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Teriflunomid Adamed należy poinstruować, aby zgłaszali lekarzowi objawy zakażeń. Pacjenci z aktywnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami nie powinni rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Teriflunomid Adamed do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń).

Bezpieczeństwo stosowania teriflunomidu u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ w badaniach klinicznych badania przesiewowe w kierunku gruźlicy nie były systematycznie przeprowadzane. Przed rozpoczęciem terapii 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) oraz przypadki nadciśnienia płucnego były zgłaszane w związku ze stosowaniem teriflunomidu po wprowadzeniu do obrotu. Ryzyko może być zwiększone u pacjentów z ILD w wywiadzie.

ILD może wystąpić nagle w dowolnym momencie terapii i dać zmienny obraz kliniczny.

ILD może prowadzić do zgonu. Ponowne wystąpienie lub nasilenie objawów płucnych, takich jak uporczywy kaszel i duszność, może być powodem do przerwania leczenia i przeprowadzenia dalszych badań. Jeśli odstawienie produktu leczniczego jest konieczne, należy rozważyć rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji.

Zaburzenia hematologiczne

Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do wartości wyjściowej (patrz punkt 4.8). Ze względów bezpieczeństwa, przed rozpoczęciem leczenia powinna zostać określona aktualna liczba krwinek, z uwzględnieniem wzoru odsetkowego białych krwinek i liczby płytek krwi, a morfologię krwi podczas leczenia należy wykonywać w zależności od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. zakażeń).

U pacjentów z istniejącą wcześniej niedokrwistością, leukopenią i (lub) małopłytkowością, a także u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego bądź pacjentów narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego ryzyko wystąpienia zaburzeń hematologicznych jest zwiększone. Jeśli takie

objawy wystąpią, należy rozważyć przeprowadzenie procedury 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 Teriflunomid Adamed i jednocześnie stosowanego leku o działaniu mielosupresyjnym oraz rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teriflunomidu.

Reakcje skórne

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, czasami śmiertelnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), 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), związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Teriflunomid Adamed. Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe (wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), które nasilają podejrzenie ciężkich, uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka - zespół Lyella lub reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi), leczenie teriflunomidem i wszelkimi innymi powiązanymi produktami musi być przerwane i natychmiast należy rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach, pacjentom nie należy ponownie podawać teriflunomidu (patrz punkt 4.3).

Podczas stosowania teriflunomidu zgłaszano przypadki pojawienia się łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej) oraz nasilenia wcześniejszych zmian łuszczycowych. Biorąc pod uwagę chorobę pacjenta i historię choroby można rozważyć przerwanie leczenia i rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących teriflunomid zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów po przerwaniu leczenia teriflunomidem nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak dużą zmienność wyników końcowych, tj. u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u innych objawy utrzymywały się. Jeśli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Teriflunomid Adamed wystąpi potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Teriflunomid Adamed i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.

Szczepienie

Dwa badania kliniczne wykazały, że szczepienia nieaktywnym neoantygenem (pierwsze szczepienie) lub antygenem przypominającym (ponowna ekspozycja) były bezpieczne i skuteczne podczas leczenia teriflunomidem. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może powodować ryzyko zakażeń i dlatego należy ich unikać.

Terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne

Ponieważ leflunomid jest związkiem macierzystym teriflunomidu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania teriflunomidu i leflunomidu.

Nie badano jednoczesnego stosowania z lekami przeciwnowotworowymi lub lekami immunosupresyjnymi podawanymi w leczeniu stwardnienia rozsianego. Badania bezpieczeństwa stosowania, w których teriflunomid podawano jednocześnie z interferonem beta lub octanem glatirameru przez okres do jednego roku, nie wykazały żadnych szczególnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa, ale zaobserwowano większą częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią teriflunomidem. Długotrwałe bezpieczeństwo skojarzonego stosowania tych leków w leczeniu stwardnienia rozsianego nie zostało ustalone.

Zmiana terapii na leczenie produktem leczniczym Teriflunomid Adamed lub leczenia produktem leczniczym Teriflunomid Adamed na inną terapię

Na podstawie danych klinicznych dotyczących podawania teriflunomidu w skojarzeniu z interferonem beta lub octanem glatirameru stwierdzono, że nie jest wymagany okres przerwy w przypadku rozpoczynania podawania teriflunomidu po podaniu interferonu beta lub octanu glatirameru, lub w przypadku rozpoczynania podawania interferonu beta albo octanu glatirameru po podaniu

teriflunomidu.

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 produktu leczniczego Teriflunomid Adamed zostało rozpoczęte natychmiast. Z tego powodu konieczne jest zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie produktu leczniczego Teriflunomid Adamed.

Biorąc pod uwagę okres półtrwania fingolimodu, konieczna jest 6-tygodniowa przerwa w leczeniu w celu usunięcia leku z krążenia oraz okres od 1 do 2 miesięcy po odstawieniu fingolimodu, aby liczba limfocytów powróciła do prawidłowego zakresu. Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Teriflunomid Adamed w tym okresie spowoduje jednoczesną ekspozycję na fingolimod. Może to prowadzić do addytywnego wpływu na układ immunologiczny i dlatego należy zachować ostrożność.

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

Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapnia

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

Dzieci i młodzież

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży u pacjentów otrzymujących teriflunomid obserwowano przypadki zapalenia trzustki, niektóre o ostrym przebiegu (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. Pacjenci powinni zostać poinformowani o charakterystycznych objawach zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zbadać aktywność enzymów trzustkowych i powiązane parametry laboratoryjne. Jeśli zapalenie trzustki zostanie potwierdzone, należy przerwać stosowanie teriflunomidu i rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji (patrz punkt 5.2).

Laktoza

Produkt leczniczy Teriflunomid Adamed zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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 biotransformacji teriflunomidu jest hydroliza, a utlenianie jest szlakiem

drugorzędnym.

Silne induktory cytochromu P450 (CYP) i białek transportowych

Jednoczesne wielokrotne podawanie dawek (600 mg raz na dobę przez 22 dni) ryfampicyny (induktor CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) oraz induktora transportera wyrzutu P-glikoproteiny [P-gp] i białka oporności raka piersi [BCRP] z teriflunomidem (70 mg w pojedynczej dawce) spowodowało około 40% zmniejszenie ekspozycji na teriflunomid. Ryfampicyna i inne znane silne induktory CYP i białek transportowych, takie jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina dziurawiec zwyczajny, 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 znacznego zmniejszenia stężenia teriflunomidu 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 średniej wartości maksymalnego stężenia repaglinidu we krwi (C_{max}) 1,7 razy i pola pod krzywą zależności stężenia we krwi od czasu (AUC) dla repaglinidu 2,4 razy, co sugeruje, że teriflunomid jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Z tego powodu produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C8 (takie jak: repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon) powinny być stosowane ostrożnie podczas leczenia teriflunomidem.

Wpływ teriflunomidu na doustne środki antykoncepcyjne: 0,03 mg etynyloestradolu i 0,15 mg lewonorgestrelu

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

Wpływ teriflunomidu na substrat CYP1A2: kofeinę

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

Wpływ teriflunomidu na warfarynę

Wielokrotnie podawane dawki teriflunomidu nie miały wpływu na właściwości farmakokinetyczne S-warfaryny, co wskazuje, że teriflunomid nie jest inhibitorem ani induktorem CYP2C9.

Zaobserwowano jednak 25% spadek maksymalnej wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International normalised ratio*, INR), gdy teriflunomid był podawany jednocześnie z warfaryną w porównaniu do stosowania samej warfaryny. W związku z tym w przypadku jednoczesnego stosowania warfaryny i teriflunomidu zaleca się ścisłą obserwację i monitorowanie wartości INR.

Wpływ teriflunomidu na substraty transportera anionów organicznych 3 (OAT3)

Zaobserwowano zwiększenie średniej wartości C_{max} i AUC cefakloru (odpowiednio 1,43- i 1,54-krotny) po podaniu wielokrotnych dawek teriflunomidu, co sugeruje, że teriflunomid jest inhibitorem OAT3 *in vivo*. Z tego powodu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania teriflunomidu

z substratami OAT3, takimi jak cefaklor, benzylopenicylina, cyprofloksacyna, indometacyna, ketoprofen, furosemid, cymetydyna, metotreksat, 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. Zwiększone stężenie rozuwastatyny w osoczu nie miało jednak wyraźnego wpływu na aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). W przypadku jednoczesnego podawania rozuwastatyny z teriflunomidem zalecane jest zmniejszenie dawki rozuwastatyny o 50%. W przypadku innych substratów BCRP (np. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazyny, daunorubicyny, doksorubicyny) oraz rodziny polipeptydów OATP, szczególnie inhibitorów reduktazy HMG-Co (np. symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny, metotreksatu, nateglinidu, repaglinidu, ryfampicyny) decyzja o jednoczesnym podawaniu teriflunomidu również powinna być podejmowana ostrożnie. Należy uważnie monitorować pacjentów czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy nadmiernej ekspozycji na te produkty lecznicze oraz rozważyć zmniejszenie ich dawki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u mężczyzn

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

Ciąża

Dane dotyczące stosowania teriflunomidu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Teriflunomid może powodować ciężkie wady wrodzone, jeśli jest podawany w okresie ciąży. Teriflunomid jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i po jego zakończeniu, dopóki stężenie teriflunomidu w osoczu jest większe niż 0,02 mg/L. W tym okresie kobiety powinny omówić z lekarzem prowadzącym wszelkie plany przerwania lub zmiany antykoncepcji. Dziewczynki i (lub) rodzice, bądź opiekunowie dziewczynek powinni zostać poinformowani o konieczności skontaktowania się z lekarzem, gdy u dziewczynki leczonej produktem leczniczym Teriflunomid Adamed wystąpi miesiączka. Nowym pacjentkom w wieku rozrodczym należy udzielić porad dotyczących skutecznej antykoncepcji i poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Należy rozważyć skierowanie pacjentki do ginekologa.

Pacjentkę należy poinformować, że w przypadku jakiegokolwiek opóźnienia miesiączki lub jeżeli pacjentka z jakiegokolwiek innego powodu będzie podejrzewała, że jest w ciąży, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Teriflunomid Adamed i natychmiast powiadomić o tym lekarza w celu wykonania testu ciążowego. Jeśli wynik będzie pozytywny, lekarz i pacjentka muszą omówić ryzyko dla ciąży. Możliwe jest, 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 leczonych teriflunomidem, które chcą zajść w ciążę, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i przeprowadzić procedurę przyspieszonej eliminacji w celu szybszego osiągnięcia stężenia poniżej 0,02 mg/L (patrz poniżej).

Jeśli procedura przyspieszonej eliminacji nie zostanie zastosowana, można przypuszczać, że stężenie teriflunomidu w osoczu będzie większe niż 0,02 mg/L średnio przez 8 miesięcy, jednak u niektórych pacjentów zmniejszenie stężenia teriflunomidu w osoczu poniżej 0,02 mg/L może zająć do 2 lat. W związku z tym stężenie teriflunomidu w osoczu należy oznaczać zanim kobieta podejmie próbę zajścia w ciążę. Po stwierdzeniu, że stężenie teriflunomidu w osoczu wynosi poniżej 0,02 mg/L, należy je ponownie oznaczyć po upływie co najmniej 14 dni. Jeśli w obu przypadkach stężenie w

osoczu będzie mniejsze niż 0,02 mg/L, nie podejrzewa się zagrożenia dla płodu.

W celu uzyskania dalszych informacji na temat badania próbek należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym lub jego miejscowym przedstawicielem (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 cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę, jeśli cholestyramina w dawce 8 g trzy razy na dobę nie jest dobrze tolerowana,
- alternatywnie podaje się 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego co 12 godzin przez okres 11 dni.

Jednak również po zastosowaniu jednej z procedur przyspieszonej eliminacji wymagana jest weryfikacja za pomocą 2 oddzielnych badań w odstępie co najmniej 14 dni i półtoramiesięczny okres oczekiwania między pierwszym wystąpieniem stężenia poniżej 0,02 mg/l w osoczu a zapłodnieniem. Zarówno cholestyramina, jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów i progestagenów tak, że skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może nie być zagwarantowana podczas procedury przyspieszonej eliminacji z użyciem cholestyraminy lub sproszkowanego węgla aktywowanego. Zaleca się stosowanie innych metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie teriflunomidu do mleka ludzkiego. Stosowanie teriflunomidu jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach nie wykazały wpływu teriflunomidu na płodność (patrz punkt 5.3).

Chociaż nie ma danych dotyczących ludzi, nie przewiduje się wpływu na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Teriflunomid Adamed nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W przypadku działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, które zgłaszano w przypadku stosowania leflunomidu, związku macierzystego, zdolność pacjenta do koncentracji i prawidłowego reagowania może być zaburzona. W takich przypadkach pacjenci powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych teriflunomidem (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%). W większości bóle głowy, biegunka, nudności i łysienie były łagodne do umiarkowanych, 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 mieć znaczenie przy przepisywaniu teriflunomidu pacjentom ze stwardnieniem rozsianym.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działanie teriflunomidu oceniano łącznie u 2 267 pacjentów, którzy przyjmowali teriflunomid (w tym 1155 otrzymujących teriflunomid w dawce 7 mg i 1112 pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg) raz na dobę przez okres, którego mediana czasu trwania wynosiła około 672 dni w czterech badaniach kontrolowanych placebo (1045 i 1002 pacjentów otrzymujących odpowiednio teriflunomid w dawce 7 mg i 14 mg) oraz podczas jednego badania porównawczego z aktywną kontrolą (110 pacjentów w każdej z grup leczonych teriflunomidem) u dorosłych pacjentów

ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym (ang. *Relapsing Multiple Sclerosis, RMS*).

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu teriflunomidu podczas badań kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, zgłoszone dla teriflunomidu 7 mg lub 14 mg, pochodzące z badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości występowania działań niepożądanych wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

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, zapalenie krtani, grzybica stóp	Ciężkie zakażenia, w tym posocznica ^a			
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego		Neutropenia ^b , niedokrwistość	Łagodna małopłytkowość (liczba płytek krwi $< 100\text{G/L}$)			
Zaburzenia układu immunologicznego		Łagodne reakcje alergiczne	Reakcje nadwrażliwości (natychmiastowe lub opóźnione), w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy			
Zaburzenia psychiczne		Lęk				
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Paraestezja, 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 gamma-glutamylotransferazy (GGT ^b), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^b		Ostre zapalenie wątroby		Polekowe uszkodzenie wątroby
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Dyslipidemia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Wysypka, trądzik	Zmiany w obrębie paznokci, łuszczyca (w tym łuszczyca krostkowa) ^{a, b} , ciężkie reakcje skórne ^a			
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego 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 fosfokreatynowej (ang. <i>Creatine phosphokinase</i> , CPK)				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			Ból pourazowy			

^a: patrz informacje zawarte w części szczegółowej.

^b: patrz punkt 4.4.

^c: częstość występowania określona jako „często” odnosi się do dzieci na podstawie kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego w populacji dzieci; częstość występowania „niezbyt często” odnosi się do osób dorosłych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Łysienie

Łysienie zgłaszano jako przerzedzenie włosów, zmniejszenie gęstości włosów, utratę włosów połączoną ze zmianą struktury włosów lub nie, u 13,9% pacjentów leczonych 14 mg teriflunomidu w porównaniu z 5,1% pacjentów leczonych placebo. Większość przypadków opisywano jako łysienie rozproszone lub uogólnione na powierzchni owłosionej skóry głowy (nie zgłaszano całkowitej utraty włosów). Występowały one najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy i ustępowały u 121 ze 139 (87,1%) pacjentów leczonych 14 mg teriflunomidu. 1,3% pacjentów w grupie otrzymującej teriflunomid w dawce 14 mg zaprzestało stosowania produktu leczniczego z powodu łysienia, natomiast w grupie przyjmującej placebo było to 0,1% pacjentów.

Wpływ na wątrobę

Podczas badań kontrolowanych z placebo przeprowadzonych u dorosłych pacjentów zaobserwowano:

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

Łagodne zwiększenie aktywności aminotransferaz, AlAT mniejsze lub równe 3-krotnej wartości GGN występowało częściej w grupach leczonych teriflunomidem w porównaniu z placebo. Częstość występowania wartości zwiększonych powyżej 3-krotnej wartości GGN i wyższych była podobna we wszystkich grupach leczenia. Zwiększenie aktywności transaminaz występowało głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i było odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Czas powrotu do zakresu prawidłowych wartości wahał się od kilku miesięcy do kilku lat.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi

W kontrolowanych placebo badaniach z udziałem dorosłych pacjentów ustalono, co następuje:

- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >140 mm Hg u 19,9% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu z 15,5% pacjentów otrzymujących placebo;
- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >160 mm Hg u 3,8% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu z 2,0% pacjentów otrzymujących placebo;
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >90 mm Hg u 21,4% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu z 13,6% pacjentów otrzymujących placebo.

Zakażenia

W kontrolowanych placebo badaniach z udziałem dorosłych pacjentów nie zaobserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń po zastosowaniu teriflunomidu w dawce 14 mg (2,7%) w porównaniu z placebo (2,2%). Ciężkie zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,2% pacjentów w każdej z grup. Po wprowadzeniu teriflunomidu do obrotu zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznice, czasami zakończone zgonem.

Zaburzenia hematologiczne

W kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem teriflunomidu u dorosłych pacjentów obserwowano średni spadek liczby białych krwinek (WBC) (<15% w stosunku do wartości wyjściowych, głównie spadek liczby neutrofili i limfocytów), jednakże u niektórych pacjentów obserwowano większy spadek. Zmniejszenie średniej liczby limfocytów w stosunku do wartości wyjściowej wystąpiło w ciągu pierwszych 6 tygodni, a następnie ustabilizowało się w czasie leczenia, ale na niższym poziomie (spadek o mniej niż 15% w stosunku do wartości wyjściowej). Wpływ na liczbę czerwonych krwinek (RBC) (<2%) i płytek krwi (<10%) był mniejszy.

Neuropatia obwodowa

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

Nowotwory łagodne, złośliwe i o nieokreślonej złośliwości (w tym torbiele i polipy)

Podczas badań klinicznych nie wykazano, aby teriflunomid zwiększał ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w szczególności zaburzeń limfoproliferacyjnych, jest zwiększone w przypadku stosowania niektórych innych leków wpływających 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 wynosiła 2,0%, 1,6% i 2,2% odpowiednio w grupie placebo, 7 mg teriflunomidu i 14 mg teriflunomidu.

Łuszczyca

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Po wprowadzeniu do obrotu, u osób dorosłych stosujących teriflunomid rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia zapalenia trzustki, w tym przypadki martwiczego zapalenia trzustki i torbieli rzekomej trzustki.

Podczas leczenia teriflunomidem mogą wystąpić działania niepożądane związane z trzustką, które mogą prowadzić do hospitalizacji i (lub) wymagać leczenia naprawczego.

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 pacjentów dorosłych. Jednakże w badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (166 pacjentów: 109 w grupie stosującej teriflunomid i 57 w grupie placebo), w fazie podwójnie ślepej próby, przypadki zapalenia trzustki zgłoszono u 1,8% (2/109) pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu do braku zgłoszeń w grupie placebo. W jednym ze zgłoszonych przypadków doszło do hospitalizacji i było wymagane leczenie naprawcze. U dzieci i młodzieży leczonych teriflunomidem w otwartej fazie badania zgłoszono 2 dodatkowe przypadki zapalenia trzustki (jeden zgłoszony jako zdarzenie ciężkie, drugi nie był ciężki o łagodnym nasileniu) i jeden przypadek ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki (z pseudo-brodawczakiem). U dwóch z tych trzech pacjentów zapalenie trzustki doprowadziło do hospitalizacji. Objawy kliniczne obejmowały ból brzucha, nudności i (lub) wymioty, a aktywność amylazy i lipazy w surowicy była podwyższona u tych pacjentów. U wszystkich pacjentów objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia i zastosowaniu procedury przyspieszonej eliminacji (patrz punkt 4.4) oraz leczeniu naprawczym.

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

- Łysienie zgłaszano u 22,0% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu z 12,3% pacjentów otrzymujących placebo.

- Zakażenia zgłaszano u 66,1% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu z 45,6% pacjentów otrzymujących placebo. Wśród nich zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych były częściej zgłaszane w przypadku stosowania teriflunomidu.
- Zwiększenie aktywności CPK zgłaszano u 5,5% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu z 0% pacjentów otrzymujących placebo. Większość przypadków była związana z udokumentowanym wysiłkiem fizycznym.
- Paraestezje zgłaszano u 11,0% pacjentów leczonych teriflunomidem w porównaniu z 1,8% pacjentów otrzymujących placebo.
- Ból brzucha zgłaszano u 11,0% pacjentów leczonych teriflunomidem 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Nie ma danych dotyczących przedawkowania lub zatrucia teriflunomidem u ludzi. Teriflunomid w dawce 70 mg na dobę podawano zdrowym osobom przez okres do 14 dni. Działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa teriflunomidu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

Postępowanie

W przypadku wyraźnego zatrucia lub przedawkowania 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. Jeśli leczenie to nie jest dobrze tolerowane, można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 11 dni. Alternatywnie, jeśli cholestyramina nie jest dostępna, można również stosować węgiel aktywowany w dawce 50 g dwa razy na dobę przez 11 dni. Ponadto, jeśli 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

Teriflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który selektywnie i odwracalnie hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. *Dihydroorotate dehydrogenase*, DHO-DH), która funkcjonalnie łączy się z łańcuchem oddechowym. W wyniku hamowania, teriflunomid ogólnie zmniejsza proliferację szybko

dzielących się komórek, co jest związane z syntezą pirymidyny *de novo*. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teriflunomidu w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest w pełni poznany, ale pośrednio jest związany ze zmniejszoną liczbą limfocytów.

Działanie farmakodynamiczne

Układ immunologiczny

Wpływ na liczbę komórek układu immunologicznego we krwi:

W badaniach kontrolowanych placebo teriflunomid w dawce 14 mg raz na dobę prowadził do łagodnego zmniejszenia średniej liczby limfocytów, o mniej niż $0,3 \times 10^9/L$, które występowało przez pierwsze 3 miesiące leczenia, a jego poziom utrzymywał się do końca leczenia.

Możliwość wydłużenia odstępu QT

W kontrolowanym placebo dokładnym badaniu QT przeprowadzonym u zdrowych osób, teriflunomid w średnich stężeniach w stanie stacjonarnym nie wykazywał żadnego potencjału wydłużania odstępu QTcF w porównaniu z placebo: największa średnia różnica dopasowana czasowo między teriflunomidem a placebo wynosiła 3,45 ms przy górnej granicy 90% przedziału ufności (CI) wynoszącej 6,45 ms.

Wpływ na czynność kanalików nerkowych

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność teriflunomidu wykazano w dwóch badaniach kontrolowanych placebo, badaniu TEMSO i badaniu TOWER, w których oceniano dawki teriflunomidu 7 mg i 14 mg podawane raz na dobę u dorosłych pacjentów z RMS.

Łącznie 1088 pacjentów z RMS podczas badania TEMSO losowo przydzielono do grup otrzymujących 7 mg (n=366) lub 14 mg (n=359) teriflunomidu albo placebo (n=363) przez okres 108 tygodni. Wszyscy pacjenci mieli pewne rozpoznanie stwardnienia rozsianego (wg kryteriów McDonald (2001)) z rzutowym przebiegiem klinicznym z progresją lub bez progresji i mieli przynajmniej 1 rzut w czasie roku poprzedzającego badanie lub przynajmniej 2 rzuty w ciągu 2 lat poprzedzających badanie. Przed badaniem, wyznaczony według rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) wynik punktowy pacjentów wynosił $\leq 5,5$. Średni wiek badanej populacji wynosił 37,9 lat. Większość pacjentów cierpiała na stwardnienie rozsiane z postacią rzutowo-ustępującą (91,5%), ale podgrupa pacjentów miała wtórnie postępującą postać stwardnienia rozsianego (4,7%) lub stwardnienie rozsiane postępująco-rzutowe (3,9%). Średnia liczba rzutów w ciągu roku przed włączeniem do badania wynosiła 1,4, a u 36,2% pacjentów w stanie wyjściowym w badaniu stwierdzono zmiany ulegające wzmocnieniu po podaniu gadolinu. Mediana wyniku EDSS na początku badania wynosiła 2,50; 249 pacjentów (22,9%) miało wynik $>3,5$ w skali EDSS na początku badania. Średni czas trwania choroby od wystąpienia pierwszych objawów wynosił 8,7 roku. Większość pacjentów (73%) nie otrzymywała terapii modyfikującej przebieg choroby w ciągu 2 lat przed przystąpieniem do badania. Wyniki badania przedstawiono w Tabeli 1.

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

Wszystkich 1169 pacjentów z RMS podczas badania TOWER zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących 7 mg (n=408) lub 14 mg (n=372) teriflunomidu albo placebo (n=389) podczas zmiennego okresu leczenia kończącego się po 48 tygodniach od randomizacji ostatniego pacjenta.

Wszyscy pacjenci mieli pewne rozpoznanie MS [wg kryteriów McDonald (2005)], wykazywali rzutowy przebieg kliniczny z progresją lub bez progresji, i mieli przynajmniej 1 rzut w czasie roku poprzedzającego badanie lub przynajmniej 2 rzuty w ciągu 2 lat poprzedzających badanie. Przed badaniem, wynik punktowy pacjentów wyznaczony w rozszerzonej skali EDSS wynosił $\leq 5,5$. Średni wiek pacjentów w badanej populacji wynosił 37,9 lat. Większość pacjentów miała rzutowo-ustępującą postać stwardnienia rozsianego (97,5%), ale były również podgrupy pacjentów z wtórnie postępującą (0,8%), lub postępująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego (1,7%). Średnia liczba rzutów w roku przed włączeniem do badania wynosiła 1,4. Badanie kontrastowe z użyciem gadolinu: brak danych. Średni wynik wyjściowy w skali EDSS wynosił 2,50, w tym 298 pacjentów (25,5%) miało wynik $>3,5$ w skali EDSS. Średni czas trwania choroby, od wystąpienia jej pierwszych objawów wynosił 8 lat. Większość pacjentów (67,2%) nie otrzymało leczenia modyfikującego przebieg choroby w okresie do 2 lat przed włączeniem do badania. Wyniki badania przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1 - Główne wyniki (dla zatwierdzonej dawki, 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
Współczynnik ryzyka (CI95%)	-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 (CI95%)	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 (CI95%)	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 (CI95%)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
Punkty końcowe MRI			Nie zmierzono	
Zmiana BOD w 108. tygodniu ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Zmiana procentowa w stosunku do placebo (CI95%)	67%***			
Średnia ilość zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w 108. tygodniu	0,38	1,18		

Zmiana w stosunku do placebo (CI95%)	-0,80 (-1,20; -0,39)****	
Liczba pojedynczych aktywnych zmian /skan	0,75	2,46
Zmiana procentowa w stosunku do placebo (CI95%)	69% (59%; 77%)****	

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 w porównaniu do placebo

(1) BOD: nasilenie choroby: całkowita objętość zmian (hipointensywnych w obrazach T2 i T1) w mL

Skuteczność u pacjentów z dużą aktywnością choroby:

Zaobserwowano stały wpływ leczenia na liczbę rzutów i czas 3-miesięcznej progresji niepełnosprawności w podgrupie pacjentów z dużą aktywnością choroby w badaniu TEMSO (n=127). Ze względu na plan badania, dużą aktywność choroby określono liczbą dwóch lub więcej rzutów w roku, wraz z jedną zmianą lub większą liczbą zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu (Gd) w badaniu MRI mózgu. Podobnej analizy nie przeprowadzono w podgrupie badania TOWER ze względu na brak danych dotyczących badania MRI. Brak danych dotyczących pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na pełny i odpowiedni cykl leczenia (zwykle co najmniej jeden rok leczenia) interferonem beta, u których wystąpił co najmniej 1 nawrót w poprzednim roku podczas leczenia i co najmniej 9 zmian hiperintensywnych T2-zależnych w MRI głowy lub co najmniej 1 zmianę ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu, lub u pacjentów z niezmienioną lub zwiększoną częstością rzutów w poprzednim roku w porównaniu z poprzednimi 2 latami.

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

Skuteczność teriflunomidu porównano ze skutecznością interferonu beta-1a (w zalecanej dawce 44 µg trzy razy w tygodniu) podawanego podskórnym u 324 randomizowanych pacjentów w badaniu (TENERE) z minimalnym czasem trwania leczenia wynoszącym 48 tygodni (maksymalnie 114 tygodni). Pierwszorzędnym punktem końcowym było ryzyko niepowodzenia (potwierdzony rzut choroby lub trwałe przerwanie leczenia, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej). Liczba pacjentów, u których nastąpiło trwałe przerwanie leczenia w grupie teriflunomidu 14 mg wyniosła 22 ze 111 (19,8%), a przyczynami były działania niepożądane (10,8%), brak skuteczności (3,6%), inna przyczyna (4,5%) i przerwanie obserwacji (0,9%). Liczba pacjentów, którzy trwale zaprzestali leczenia w grupie otrzymującej podskórny interferon beta-1a wyniosła 30 ze 104 (28,8%), a przyczynami były działania niepożądane (21,2%), brak skuteczności (1,9%), inna przyczyna (4,8%) i słaba zgodność z protokołem (1%). Teriflunomid w dawce 14 mg/dobę nie wykazał większej skuteczności od interferonu beta-1a w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego: szacowany metodą Kaplana-Meiera odsetek pacjentów, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem w 96. tygodniu wyniósł 41,1% w porównaniu z 44,4% (teriflunomid 14 mg w porównaniu do grupy interferonu beta-1a, p=0,595).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)

Badanie EFC11759/TERIKIDS było międzynarodowym, podwójnie zaślepieniem, kontrolowanym placebo badaniem z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z rzutowo-remisyjnym

stwardnieniem rozsianym, w którym oceniano dawki teriflunomidu podawane raz na dobę (dostosowane tak, aby osiągnąć ekspozycję równoważną dawce 14 mg u dorosłych) przez okres do 96 tygodni, po którym następowało otwarte rozszerzenie badania. Wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej 1 rzutu w ciągu 1 roku lub co najmniej 2 rzutów w ciągu 2 lat poprzedzających badanie. Oceny neurologiczne przeprowadzano podczas badań przesiewowych i co 24 tygodnie aż do zakończenia badania, a także podczas nieplanowanych wizyt w przypadku podejrzenia rzutu. Pacjenci z klinicznie potwierdzonym rzutem lub wysoką aktywnością choroby w badaniu MRI (co najmniej 5 nowych lub powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych na 2 kolejnych skanach) zostali włączeni przed upływem 96 tygodni do otwartego badania kontynuacyjnego, w celu zapewnienia aktywnego leczenia. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do pierwszego klinicznie potwierdzonego rzutu po randomizacji. Czas do pierwszego potwierdzonego klinicznie rzutu lub wysokiej aktywności choroby w badaniu MRI, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, został wstępnie zdefiniowany jako analiza wrażliwości, ponieważ obejmuje zarówno warunki kliniczne, jak i wyniki badania MRI kwalifikujące do przejścia do okresu otwartej fazy badania.

Łącznie 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 $\leq 5,5$; 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-remisyjną postać SM ze średnim wynikiem w skali EDSS wynoszącym 1,5 w stanie wyjściowym. Średni czas leczenia wyniósł 362 dni w grupie otrzymującej placebo i 488 dni w grupie otrzymującej teriflunomid. Zmiana z okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby na leczenie prowadzone metodą otwartej próby, z powodu wysokiej aktywności choroby w badaniu MRI, była częstsza niż przewidywano, a także częstsza i wcześniejsza w grupie otrzymującej placebo niż w grupie otrzymującej teriflunomid (26% w grupie placebo, 13% w grupie teriflunomidu).

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

Teriflunomid znacząco zmniejszył liczbę nowych i powiększających się zmian w obrazach T2-zależnych o 55% ($p=0,0006$) (analiza post-hoc skorygowana również o wyjściową liczbę zmian w obrazach T2-zależnych: 34%, $p=0,0446$) oraz liczbę zmian w obrazach T1-zależnych ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu 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	0,39 (0,29; 0,48)	0,53 (0,36; 0,68)
<i>Prawdopodobieństwo (95% CI) potwierdzonego rzutu w 48. tygodniu</i>	<i>0,30 (0,21; 0,39)</i>	<i>0,39 (0,30; 0,52)</i>
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,66 (0,39; 1,11) ^	
Czas do pierwszego potwierdzonego klinicznie rzutu lub wysokiej aktywności w trakcie badania MRI, Prawdopodobieństwo (95% CI) potwierdzonego rzutu lub wysokiej aktywności w trakcie badania MRI w 96. tygodniu	0,51 (0,41; 0,60)	0,72 (0,58; 0,82)

Prawdopodobieństwo (95% CI) potwierdzonego rzutu lub wysokiej aktywności w badaniu MRI w 48. tygodniu	0,38 (0,29; 0,47)	0,56 (0,42; 0,68)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,57 (0,37; 0,87) *	
Kluczowe punkty końcowe oceniane w MRI		
Skorygowana liczba nowych lub powiększonych zmian w obrazach T2-zależnych, Estymacja (95% CI)	4,74 (2,12; 10,57)	10,52 (4,71; 23,50)
Estymacja (95% CI), analiza post-hoc skorygowana również o wyjściową liczbę zmian w obrazach T2-zależnych	3,57 (1,97; 6,46)	5,37 (2,84; 10,16)
Ryzyko względne (95% CI)	0,45 (0,29; 0,71) **	
Ryzyko względne (95% CI), analiza post-hoc skorygowana również o wyjściową liczbę zmian w obrazach T2-zależnych	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 96. tydzień był końcem badania (EOT).		

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

Teriflunomid w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99%), prawdopodobnie z albuminą i podlega dystrybucji głównie w osoczu. Objętość dystrybucji wynosi 11 l po pojedynczym podaniu dożylnym. Jest to jednak najprawdopodobniej 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 i sprzęganie z siarczanami.

Eliminacja

Teriflunomid jest wydzielany do przewodu pokarmowego głównie z żółcią, jako substancja czynna w postaci niezmienionej i najprawdopodobniej przez sekrecję bezpośrednią. Teriflunomid jest substratem transportera wyrzutu BCRP, który może brać udział w sekrecji bezpośredniej. W czasie 21 dni 60,1% przyjętej dawki jest wydalane z kałem (37,5%) oraz moczem (22,6%).

Po przeprowadzeniu procedury szybkiej eliminacji z zastosowaniem cholestyraminy odzyskiwano dodatkowo 23,1% teriflunomidu (głównie w kale). Prognozy osobnicze dotyczące parametrów farmakokinetycznych, w których wykorzystano model PoPK teriflunomidu u zdrowych uczestników i pacjentów z MS wskazują, że mediana $t_{1/2z}$ wynosiła w przybliżeniu 19 dni po wielokrotnym zastosowaniu dawki 14 mg. Po dożylnym przyjęciu pojedynczej dawki, 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 za pomocą 8 g cholestyraminy w dawce trzy razy na dobę, cholestyraminy w ilości 4 g trzy razy na dobę lub węgla aktywnego w dawce 50 g dwa razy na dobę po przerwaniu stosowania teriflunomidu wykazały, że te schematy postępowania skutecznie przyspieszały eliminację teriflunomidu, prowadząc do ponad 98% zmniejszenia stężenia teriflunomidu w osoczu, przy czym cholestyramina działa szybciej od węgla aktywnego. Po przerwaniu stosowania teriflunomidu i podaniu cholestyraminy w dawce 8 g trzy razy na dobę stężenie teriflunomidu w osoczu zmniejsza się o 52% na koniec pierwszej doby, o 91% na koniec 3 doby, o 99,2% na koniec 7 doby i o 99,9% po upływie 11 doby. Wybór pomiędzy 3 procedurami eliminacji powinien zależeć od tolerancji pacjenta. Jeżeli cholestyramina w dawce 8 g trzy razy na dobę nie jest dobrze tolerowana, można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę. Alternatywnie można również zastosować węgiel aktywowany (nie musi to być kolejnych 11 dni, chyba że wystąpiła potrzeba szybkiego zmniejszenia stężenia teriflunomidu w osoczu).

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa po doustnym podaniu teriflunomidu w dawce od 7 do 14 mg wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki.

Właściwości w szczególnych grupach pacjentów

Grupy wyodrębnione w zależności od płci oraz pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy PopPK zidentyfikowano kilka źródeł zmienności osobniczej u zdrowych uczestników i pacjentów ze stwardnieniem rozsianym: wiek, masa ciała, płeć, rasa oraz stężenie albuminy i bilirubiny. Niemniej jednak ich wpływ pozostaje ograniczony ($\leq 31\%$).

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na właściwości farmakokinetyczne teriflunomidu. W związku z tym nie przewiduje się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teriflunomid jest jednak przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Ciężkie zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na parametry farmakokinetyczne teriflunomidu. W związku z tym nie przewiduje się dostosowania 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 14 mg raz na dobę.

Obserwowane stężenia minimalne w stanie stacjonarnym były bardzo zróżnicowane u poszczególnych osób, podobnie jak u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wielokrotne doustne podawanie teriflunomidu myszom, szczurom i psom przez okres 3, 6 oraz 12 miesięcy wykazało, że na toksyczne działanie narażone były głównie: szpik kostny, narządy limfatyczne, jama ustna i (lub) przewód pokarmowy, narządy rozrodcze i trzustka. Zaobserwowano również dowody potwierdzające działanie utleniające na czerwone krwinki. Oddziaływanie na szpik kostny i (lub) narządy limfatyczne powiązано z takimi następstwami stosowania jak niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi oraz wpływem na układ immunologiczny (w tym leukopenię, limfopenię i zakażenia wtórne). 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 przy ekspozycji na dawki równoważne ze stężeniami terapeutycznymi u ludzi bądź mniejszymi od nich.

Działanie genotoksyczne i rakotwórcze

Teriflunomid nie wykazywał działania mutagennego w badaniach *in vitro* ani klastogennego w badaniach *in vivo*. Działanie klastogenne zaobserwowane *in vitro* zostało uznane za efekt pośredni związany z brakiem równowagi puli nukleotydów wynikającym z farmakologicznych właściwości hamowania DHO-DH. Podrzędny metabolit TFMA (4-trifluorometyloanilina) powodował mutagenność i klastogenność *in vitro*, ale nie *in vivo*.

U szczurów i myszy nie zaobserwowano dowodów potwierdzających rakotwórczość.

Toksyczny wpływ na rozród

Płodność szczurów nie uległa zmianie pomimo niekorzystnego wpływu teriflunomidu na narządy rozrodcze samców, w tym zmniejszonej liczby plemników. U potomstwa samców szczurów, którym podawano teriflunomid przed kopulacją z nieleczonymi samicami szczurów, nie stwierdzono zewnętrznych wad rozwojowych. Teriflunomid działał embriotoksycznie i teratogennie u szczurów i królików w dawkach mieszczących się w zakresie dawek terapeutycznych dla ludzi. Szkodliwy wpływ na potomstwo zaobserwowano również po podaniu teriflunomidu ciężarnym szczurom w okresie ciąży i laktacji. Ryzyko przenoszenia przez męski układ rozrodczy teriflunomidu, który mógłby wywierać szkodliwy wpływ na zarodek lub płód uznawane jest za niewielkie. Szacuje się, że wartość stężenia teriflunomidu przenoszonego przez nasienie leczonego pacjenta w osoczu u kobiety będzie 100 razy mniejsza od wartości stężenia w osoczu po doustnym przyjęciu teriflunomidu w dawce 14 mg.

Toksyczny wpływ na młode osobniki

U młodych szczurów otrzymujących doustnie teriflunomid przez 7 tygodni od odstawienia od matki do osiągnięcia dojrzałości płciowej nie stwierdzono 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 oraz znacznie zmniejszone stężenia IgM i IgG, co zasadniczo pokrywało się z obserwacjami w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych szczurów. Jednak wzrost liczby limfocytów B obserwowany u młodych nie był odnotowany u dorosłych szczurów. Znaczenie tej różnicy nie jest znane, ale wykazano całkowitą odwracalność, podobnie 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 dla ludzi (ang. *Maximum recommended human dose*, MRHD).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Sodu wodorotlenek
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Talk
Indygotyna, lak glinowy (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PCTFE/Aluminium lub blister Aluminium/PVC/OPA/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 14, 28, 84 lub 98 tabletek powlekanych.

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

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28126

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 grudnia 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.12.2024