AUBAGIO 7 mg tabletki powlekane. Każda tabletka powlekana zawiera 7 mg teryflunomidu. **AUBAGIO 14 mg** tabletki powlekane. Każda tabletka powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu. *Substancja pomocnicza o znanym działaniu:* każda tabletka zawiera 72 mg laktozy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna:** Tabletka powlekana (tabletka). AUBAGIO 7 mg tabletki powlekane: Sześciokątna, 7,5 mm tabletka powlekana, w kolorze od bardzo jasnego zielonkawo-niebieskawo szarego do jasnego zielonkawo-niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („7") i wytłoczonym logo firmy na drugiej. AUBAGIO 14 mg tabletki powlekane: Pięciokątna, 7,5 mm tabletka powlekana, w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14") i wytłoczonym logo firmy na drugiej. **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy AUBAGIO 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. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego. Dawkowanie: *Dorośli:* U dorosłych, zalecana dawka teryflunomidu to 14 mg raz na dobę. *Dzieci i młodzież (w wieku 10 lat i starsze):* U dzieci i młodzieży (w wieku 10 lat i starszych) zalecana dawka zależy od masy ciała: Dzieci i młodzież o masie ciała >40 kg: 14 mg raz na dobę. Dzieci i młodzież o masie ciała ≤40 kg: 7 mg raz na dobę. U dzieci i młodzieży, 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, produkt leczniczy AUBAGIO 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. Teryflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów. *Zaburzenia czynności wątroby*: Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. *Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 10 lat)*: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność teryflunomidu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 10 lat nie zostały ustalone. Dane nie są dostępne. Sposób podawania: Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 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 teryflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży. Kobiety karmiące piersią. Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). Pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością. Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia. Dializowani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów. Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Monitorowanie: *Przed rozpoczęciem leczenia*: Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy ocenić następujące parametry: ciśnienie tętnicze krwi; aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AlAT/SGPT); morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi; *Podczas leczenia*: Podczas leczenia teryflunomidem należy monitorować następujące parametry: ciśnienie tętnicze krwi - sprawdzać okresowo; aktywność aminotransferazy alaninowej/transaminazy pirogronianowo-glutaminowej w surowicy (AlAT/SGPT) - Aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przynajmniej co cztery tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie regularnie. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie, gdy produkt leczniczy AUBAGIO jest podawany 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. Enzymy wątrobowe powinny być oznaczane co dwa tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, a następnie przynajmniej co 8 tygodni przez co

najmniej 2 lata od rozpoczęcia leczenia. W przypadku, gdy wartość AlAT (SGPT) przekracza od dwóch do trzech razy wartość górnej granicy normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień.; morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy, powinny być przeprowadzone na podstawie klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. infekcji) występujących w trakcie leczenia. Procedura przyspieszonej eliminacji: Teryflunomid 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 teryflunomidu. Wpływ na wątrobę: U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. To podwyższenie występowało najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Podczas leczenia teryflunomidem obserwowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (ang. drug-induced liver injury, DILI), niekiedy zagrażające życiu. Większość przypadków DILI wystąpiła po kilku tygodniach lub kilku miesiącach od rozpoczęcia leczenia teryflunomidem, ale DILI może wystąpić również przy długotrwałym stosowaniu. Ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych oraz DILI związanych z teryflunomidem może być większe u pacjentów z wcześniej występującym zaburzeniem czynności wątroby, przy jednoczesnym leczeniu innymi lekami hepatotoksycznymi i (lub) spożywaniu znacznych ilości alkoholu. Dlatego pacjenci powinni być dokładnie monitorowani pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych uszkodzenia wątroby. Należy przerwać terapię teryflunomidem i rozważyć przyspieszoną procedurę eliminacji w przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby. Jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)], należy przerwać leczenie teryflunomidem. W przypadku przerwania leczenia, badania wątroby powinny być kontynuowane do czasu normalizacji stężenia transaminaz. Hipoproteinemia: Ze względu na to, że teryflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albuminy, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teryflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym. Teryflunomidu nie należy stosować u pacjentów z ciężką hipoproteinemią. Ciśnienie tętnicze krwi: Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, a następnie należy je mierzyć okresowo. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem i w trakcie leczenia. Zakażenia: U pacjentów z ciężkim, czynnym zakażeniem rozpoczęcie leczenia teryflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania teryflunomidu. W związku z immunomodulacyjnym działaniem teryflunomidu, jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy jednak rozważyć wstrzymanie stosowania produktu leczniczego AUBAGIO, a przed ponownym rozpoczęciem leczenia ponownie ocenić jego korzyści i związane z nim ryzyko. W związku z wydłużonym okresem półtrwania można rozważyć przyspieszoną eliminację za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywowanego. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy AUBAGIO należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Pacjenci z czynnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami nie powinni rozpoczynać leczenia produktem leczniczym AUBAGIO aż do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń). Bezpieczeństwo stosowania teryflunomidu u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ podczas badań klinicznych nie były systematycznie wykonywane badania przesiewowe w celu rozpoznania gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci, u których wykryto gruźlicę podczas badań przesiewowych, powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Reakcje ze strony układu oddechowego: Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *Interstitial lung disease,* ILD), a także przypadki nadciśnienia płucnego były zgłaszane podczas stosowania teryflunomidu po dopuszczeniu do obrotu. Ryzyko może być większe u pacjentów z ILD stwierdzonym w wywiadzie. ILD może wystąpić nagle w dowolnym momencie terapii, dając zmienny obraz kliniczny. ILD może prowadzić do zgonu. Wystąpienie nowych lub zaostrzenie istniejących objawów płucnych, takich jak uporczywy kaszel i duszność, mogą stanowić powód do przerwania leczenia i w razie konieczności, przeprowadzenia dalszych badań. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, należy wziąć pod uwagę rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji leku. Zaburzenia hematologiczne: Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej. Ze względów bezpieczeństwa przed rozpoczęciem leczenia, powinny być dostępne aktualne wyniki morfologii krwi, z uwzględnieniem

wzoru odsetkowego krwinek białych i liczby płytek krwi; badanie morfologii krwi podczas leczenia należy wykonywać w zależności od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. zakażeń). Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej niedokrwistość, leukopenia i (lub) małopłytkowość oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego, bądź narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego. Jeżeli wystąpi tego rodzaju zaburzenie, należy rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji (patrz powyżej), aby zmniejszyć stężenie teryflunomidu w osoczu. W przypadkach ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, jednoczesne leczenie produktem leczniczym AUBAGIO i jakimkolwiek produktem hamującym czynność szpiku kostnego należy przerwać i rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu. Reakcje skórne: Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, czasami śmiertelnych, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), martwica toksyczno-rozpływna naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), związanych ze stosowaniem produktu leczniczego AUBAGIO. 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 teryflunomidem i wszelkimi innymi powiązanymi produktami musi być przerwane i natychmiast należy rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach, pacjentom nie należy ponownie podawać teryflunomidu. W czasie stosowania teryflunomidu zgłaszano przypadki świeżo rozpoznanej łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej) oraz nasilenia wcześniejszych zmian łuszczycowych. Można rozważyć zaprzestanie leczenia i rozpoczęcie procedury przyspieszonej eliminacji, biorąc pod uwagę chorobę pacjenta i wywiad chorobowy. Neuropatia obwodowa: Wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy AUBAGIO zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej. U większości pacjentów po przerwaniu stosowania produktu leczniczego AUBAGIO nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak szeroki rozrzut ostatecznego stanu zaawansowania neuropatii np.: u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrwaliły się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy AUBAGIO wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie terapii produktem leczniczym AUBAGIO i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji. Szczepienie: W dwóch badaniach klinicznych wykazano, że szczepienia nieaktywnym neoantygenem (pierwsze szczepienie) lub antygenem przypominającym (reekspozycja) w trakcie leczenia produktem leczniczym AUBAGIO były bezpieczne i skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może powodować ryzyko zakażeń i dlatego należy ich unikać. Terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne: Ze względu na to że leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu, jednoczesne podawanie teryflunomidu i leflunomidu nie jest zalecane. Jednoczesne stosowanie z produktami przeciwnowotworowymi lub immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu MS nie zostało ocenione. Badania bezpieczeństwa stosowania, podczas których teryflunomid był jednocześnie podawany z interferonem beta lub octanem glatirameru przez okres do jednego roku, nie dostarczyły żadnych szczególnych danych dotyczących bezpieczeństwa, ale zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do stosowania teryflunomidu w monoterapii. Długotrwałe bezpieczeństwo skojarzonego stosowania tych leków w leczeniu stwardnienia rozsianego nie zostało ustalone. Zmiana terapii na leczenie produktem AUBAGIO lub leczenia produktem AUBAGIO na inną terapię: Na podstawie danych klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania teryflunomidu z interferonem beta lub octanem glatirameru stwierdzono, że nie jest konieczne zachowanie przerwy (odstępu czasowego) przed rozpoczęciem stosowania teryflunomidu po zastosowaniu interferonu beta lub octanu glatirameru, bądź przed rozpoczęciem stosowania interferonu beta albo octanu glatirameru po zastosowaniu teryflunomidu. W związku z długim okresem półtrwania natalizumabu, jednoczesna ekspozycja i tym samym jednoczesny wpływ na układ immunologiczny może trwać do 2–3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania natalizumabu, jeżeli stosowanie produktu leczniczego AUBAGIO zostało rozpoczęte natychmiast. Z tego powodu jest konieczne zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie produktu leczniczego AUBAGIO. 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 AUBAGIO podczas tej przerwy spowoduje

jednoczesną ekspozycję na fingolimod. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny. U pacjentów z MS mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2z}$) wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawek wynoszących 14 mg. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o zakończeniu stosowania produktu leczniczego AUBAGIO 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 AUBAGIO. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny. Zakłócenie w określaniu stężenia jonów wapniowych: Podczas leczenia leflunomidem i (lub) teryflunomidem (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 teryflunomidem 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 badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży, u pacjentów otrzymujących teryflunomid obserwowano przypadki zapalenia trzustki, w tym ostre zapalenie trzustki. Objawy kliniczne obejmowały ból brzucha, nudności i (lub) wymioty. U tych pacjentów aktywność amylazy i lipazy w surowicy była podwyższona. Czas do wystąpienia objawów wahał się od kilku miesięcy do trzech lat. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zbadać enzymy trzustkowe oraz powiązane parametry laboratoryjne. W przypadku potwierdzenia zapalenia trzustki należy przerwać stosowanie teryflunomidu i rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. Laktoza: Produkt leczniczy AUBAGIO zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu". **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących teryflunomid (7 mg i 14 mg) były: ból głowy (17,8%, 15,7%), biegunka (13,1%, 13,6%), zwiększenie aktywności AlAT (13%, 15%), nudności (8%, 10,7%) i łysienie (9,8%, 13,5%). Ból głowy, biegunka, nudności i łysienie były łagodne lub umiarkowane, były przemijające i rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Teryflunomid jest głównym metabolitem leflunomidu. Profil bezpieczeństwa leflunomidu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycowym zapaleniem stawów może być istotny przy przepisywaniu teryflunomidu pacjentom z MS. Wykaz działań niepożądanych: Działanie teryflunomidu oceniano łącznie u 2267 pacjentów, którzy przyjmowali teryflunomid (w tym: 1155 teryflunomid w dawce 7 mg i 1112 teryflunomid w dawce 14 mg) raz na dobę przez okres, którego mediana wynosiła 672 dni, podczas czterech badań kontrolowanych placebo (odpowiednio 1045 i 1002 pacjentów w grupach leczonych teryflunomidem w dawkach 7 mg i 14 mg) oraz jednego badania porównawczego z aktywną kontrolą (110 pacjentów w każdej z grup leczonych teryflunomidem) u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym (ang. Relapsing Multiple Sclerosis, RMS). Poniżej są wymienione działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu produktu leczniczego AUBAGIO podczas badań kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, zgłoszone dla teryflunomidu 7 mg lub 14 mg, pochodzące z badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów. *Bardzo często (≥1/10):* ból głowy, biegunka, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), łysienie. *Często (≥1/100 do <1/10):* grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybica stóp, neutropenia, niedokrwistość, łagodne reakcje alergiczne, lęk, parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zapalenie trzustki (*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*), ból w nadbrzuszu, wymioty, ból zęba, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), wysypka, trądzik, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból stawów, częstomocz, obfite miesiączkowanie, ból, astenia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby krwinek białych,

zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK). *Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)*: ciężkie zakażenia, w tym posocznica, łagodna małopłytkowość (liczba płytek <100G/l), reakcje nadwrażliwości (natychmiastowe lub opóźnione), w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, przeczulica, nerwoból, neuropatia obwodowa, śródmiąższowa choroba płuc, zapalenie jamy ustnej, zapalenie jelita grubego, dyslipidemia, zaburzenia paznokci, łuszczyca (w tym łuszczyca krostkowa), ciężkie reakcje skórne, ból pourazowy. *Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)*: ostre zapalenie wątroby. *Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*: nadciśnienie płucne, polekowe uszkodzenie wątroby (DILI). Opis wybranych działań niepożądanych: *Łysienie*: Łysienie rozumiane jako przerzedzanie włosów, zmniejszenie gęstości włosów i wypadanie włosów (powiązane lub nie ze zmianą struktury włosów) zgłoszono u 13,9% pacjentów leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg w porównaniu do 5,1% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków opisano je jako łysienie rozlane lub uogólnione, występujące na powierzchni owłosionej skóry głowy (nie zgłaszano całkowitej utraty włosów), występujące najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy i ustępujące u 121 z 139 (87,1%) przypadków u pacjentów leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg. Przerwanie stosowania produktu leczniczego z powodu łysienia dotyczyło 1,3% pacjentów w grupie otrzymującej teryflunomid 14 mg, w porównaniu 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), teryflunomid 14 mg (N=1002): *>3 GGN*: placebo 66/994 (6,6%); teryflunomid 80/999 (8,0%); *>5 GGN*: placebo 37/994 (3,7%); teryflunomid 31/999 (3,1%); *>10 GGN*: placebo 16/994 (1,6%), teryflunomid 9/999 (0,9%); *>20 GGN*: placebo 4/994 (0,4%), teryflunomid 3/999 (0,3%); *AlAT >3 GGN i bilirubina całkowita >2 GGN*: placebo 5/994 (0,5%), teryflunomid 3/999 (0,3%). Łagodne zwiększenie aktywności aminotransferaz, AlAT mniejsze lub równe trzykrotnej wartości GGN, występowało częściej w grupach leczonych teryflunomidem w porównaniu do placebo. Częstość występowania zwiększonych wartości przekraczających trzykrotnie wartość GGN oraz większych była podobna w różnych grupach leczenia. Takie zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i ustępowało po jego przerwaniu. Czas powrotu do zakresu prawidłowych wartości wahał się od kilku miesięcy do kilku lat. *Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi*: Podczas badań kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów ustalono co następuje: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >140 mmHg u 19,9% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 15,5% pacjentów otrzymujących placebo; skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >160 mmHg u 3,8% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo; rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >90 mmHg u 21,4% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 13,6% pacjentów otrzymujących placebo. *Zakażenia*: W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów nie obserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń w trakcie stosowania teryflunomidu w dawce 14 mg (2,7%), w porównaniu z placebo (2,2%). Ciężkie zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,2% w każdej z grup. Ciężkie zakażenia z posocznicą włącznie, czasami śmiertelne, opisywano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. *Zaburzenia hematologiczne*: W badaniach kontrolowanych placebo z produktem leczniczym AUBAGIO, z udziałem dorosłych pacjentów zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek (WBC) (<15% w odniesieniu do wartości wyjściowych, głównie zmniejszenie liczby neutrofili i limfocytów), aczkolwiek większy spadek zaobserwowano tylko 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 czerwone krwinki (RBC) (<2%) i płytki krwi (<10%) był mniejszy. *Neuropatia obwodowa*: Podczas badań kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, neuropatia obwodowa uwzględniając zarówno polineuropatię, jak i mononeuropatię (np. zespół cieśni nadgarstka) była zgłaszana częściej u pacjentów przyjmujących teryflunomid niż u pacjentów otrzymujących placebo. Podczas kluczowych kontrolowanych placebo badań częstość występowania neuropatii obwodowej potwierdzonej przez badania przewodnictwa nerwowego wynosiła 1,9% (17 z 898 pacjentów) przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg, w porównaniu do 0,4% (4 z 898 pacjentów) otrzymujących placebo. Leczenie zostało przerwane u 5 pacjentów z neuropatią obwodową przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg. Powrót do normy po zaprzestaniu leczenia został zgłoszony przez 4 z tych pacjentów. *Nowotwory łagodne, złośliwe*

i o nieokreślonej złośliwości (w tym torbiele i polipy): Podczas badań klinicznych nie wykazano, że istnieje zwiększone ryzyko nowotworu złośliwego podczas leczenia teryflunomidem. Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego (a szczególnie zaburzeń limfoproliferacyjnych) jest zwiększone podczas stosowania niektórych innych produktów leczniczych, które wpływają na układ immunologiczny (działanie tej grupy leków). *Ciężkie reakcje skórne*: Po wprowadzeniu teryflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych związanych z jego stosowaniem. *Astenia:* W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów, częstość występowania astenii wynosiła odpowiednio 2%, 1,6% i 2,2% w grupie przyjmującej placebo, teryflunomid w dawce 7 mg i teryflunomid w dawce 14 mg. *Łuszczyca:* W badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania łuszczycy wynosiła odpowiednio 0,3%, 0,3% i 0,4% w grupie przyjmującej placebo, teryflunomid w dawce 7 mg i teryflunomid w dawce 14 mg. *Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:* Po wprowadzeniu do obrotu, u osób dorosłych stosujących teryflunomid rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia zapalenia trzustki, w tym przypadki martwiczego zapalenia trzustki i torbieli trzustki. Podczas leczenia teryflunomidem mogą wystąpić działania niepożądane związane z trzustką, które mogą prowadzić do hospitalizacji i (lub) wymagać leczenia naprawczego. Dzieci i młodzież: Profil bezpieczeństwa obserwowany u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) otrzymujących codziennie teryflunomid był ogólnie zbliżony do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów. Jednak w badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (166 pacjentów: 109 w grupie teryflunomidu i 57 w grupie placebo) w podwójnie zaślepionej fazie badania, zgłoszono przypadki zapalenia trzustki u 1,8% (2/109) pacjentów leczonych teryflunomidem, w porównaniu z brakiem zgłoszeń takich przypadków w grupie placebo. Jedno z tych zdarzeń doprowadziło do hospitalizacji i wymagało leczenia naprawczego. U dzieci i młodzieży leczonych teryflunomidem w otwartej fazie badania, zgłoszono 2 dodatkowe przypadki zapalenia trzustki (jeden został zgłoszony jako ciężkie zdarzenie, drugi nie był ciężki, o łagodnym nasileniu) i jeden przypadek ciężkiej postaci ostrego zapalenia trzustki (z pseudo-brodawczakiem). U dwóch z tych 3 pacjentów zapalenie trzustki doprowadziło do hospitalizacji. Objawy kliniczne obejmowały ból brzucha, nudności i (lub) wymioty, a aktywność amylazy i lipazy w surowicy była podwyższona u tych pacjentów. U wszystkich pacjentów objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia i procedurze przyspieszonej eliminacji oraz leczeniu naprawczym. Następujące działania niepożądane były częściej zgłaszane u dzieci i młodzieży niż u dorosłych: Łysienie zgłoszono u 22,0% pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu do 12,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia zgłoszono u 66,1% pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu do 45,6% u pacjentów otrzymujących placebo. Wśród nich zapalenie jamy nosowo-gardłowej oraz infekcje górnych dróg oddechowych zgłaszano częściej u pacjentów stosujących teryflunomidu. Zwiększenie aktywności CPK zgłoszono u 5,5% pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu do 0% u pacjentów otrzymujących placebo. Większość przypadków była związana z udokumentowanymi ćwiczeniami fizycznymi. Parestezje zgłoszono u 11,0% pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu do 1,8% u pacjentów otrzymujących placebo. Ból brzucha zgłoszono u 11,0% pacjentów leczonych teryflunomidem 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 181 C, 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 07/2021.

Rpz – produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

Podmiot odpowiedzialny: sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Francja.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich nr: EU/1/13/838/001-006. Informacji w Polsce udziela: Sanofi-Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel. (22) 2800000.