

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AUBAGIO 14 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera 72 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Pięciokątne tabletki powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14”) i wytłoczonym logo firmy na drugiej.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt AUBAGIO jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. Multiple Sclerosis, MS) o przebiegu rzutowo-ustępującym ( celu uzyskania ważnych informacji dotyczących populacji, dla której została określona skuteczność, patrz punkt 5.1)

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu AUBAGIO to 14 mg raz na dobę.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt 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 (patrz punkt 4.3).

##### *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 (patrz punkt 4.3).

##### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Augabio u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat nie zostały ustalone. Nie ustalono odpowiedniego schematu dawkowania teryflunomidu u dzieci w wieku od urodzenia do wieku poniżej 10 roku życia w leczeniu stwardnienia rozsianego.  
Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt AUBAGIO można przyjmować niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali 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 (patrz punkt 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży (patrz punkt 4.6).

Kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z AIDS.

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

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

Dializowani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Monitorowanie

##### *Przed rozpoczęciem leczenia*

Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy ocenić następujące parametry:

- ciśnienie tętnicze krwi;
- aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT);
- morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi;

##### *Podczas leczenia*

Podczas leczenia teryflunomidem należy monitorować następujące parametry:

- ciśnienie tętnicze krwi;
- wartość AlAT;

- morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy powinny być przeprowadzone na podstawie 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 (patrz punkt 4.6 i 5.2 w celu uzyskania informacji o procedurach).

#### Wpływ na wątrobę

U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). To podwyższenie występowało najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, co dwa tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni lub w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt czy żółtaczkę i (lub) ciemne zabarwienie moczu. W przypadku, gdy wartość ALAT przekracza od dwóch do trzech razy wartość górnej granicy normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień. Leczenie teryflunomidem należy przerwać, jeżeli jest podejrzewane uszkodzenie wątroby; należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [(przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)]. U pacjentów z wcześniej występującą chorobą wątroby, ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w trakcie przyjmowania teryflunomidu może być większe i należy ich poddawać ścisłej obserwacji w celu wykrycia objawów choroby wątroby.

Niniejszy produkt leczniczy należy ostrożnie stosować u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu.

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.

#### Ciężnienie tętnicze krwi

Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz punkt 4.8). Ciężnienie 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 aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania teryflunomidu (patrz punkt 4.8). W związku z immunomodulacyjnym działaniem produktu AUBAGIO, jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy jednak rozważyć wstrzymanie stosowania produktu 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 AUBAGIO należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Pacjenci z czynnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami nie powinni rozpoczynać leczenia produktem AUBAGIO aż do ustąpienia zakażenia (zakażeń).

Bezpieczeństwo stosowania produktu AUBAGIO u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ podczas badań klinicznych nie były systematycznie wykonywane badania przesiewowe w celu rozpoznania gruźlicy. Pacjentów, u których wykryto gruźlicę podczas badań przesiewowych, przed rozpoczęciem stosowania produktu AUBAGIO należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

#### Reakcje ze strony układu oddechowego

Podczas badań klinicznych z wykorzystaniem teryflunomidu nie zgłaszano przypadków śródmiąższowych chorób płuc (ang. Interstitial lung disease, ILD). Występowanie ILD, potencjalnie śmiertelnego zaburzenia, zgłaszano jednak podczas stosowania leflunomidu (związku macierzystego). ILD może wystąpić nagle w trakcie leczenia, jego ryzyko jest większe u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ILD w trakcie leczenia leflunomidem.

Objawy płucne, takie jak uporczywy kaszel i duszność, mogą stanowić powód do przerwania leczenia i, w razie konieczności, przeprowadzenia dalszych badań.

#### Zaburzenia hematologiczne

Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej (patrz punkt 4.8). Ze względów bezpieczeństwa przed rozpoczęciem stosowania produktu AUBAGIO powinny być dostępne aktualne wyniki morfologii krwi, z uwzględnieniem wzoru odsetkowego krwinek białych i liczby płytek krwi; badanie morfologii krwi podczas stosowania produktu AUBAGIO 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 AUBAGIO i jakimkolwiek produktem hamującym czynność szpiku kostnego należy przerwać i rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu.

#### Reakcje skórne

Podczas badań klinicznych z wykorzystaniem teryflunomidu nie zgłaszano przypadków ciężkich reakcji skórnych. U pacjentów leczonych leflunomidem (związkiem macierzystym) bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona lub martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka.

W przypadku wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać podawanie teryflunomidu. Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe, które nasilają podejrzenie ciężkich, uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplywna naskórka - zespół Lyella), leczenie teryflunomidem i wszelkimi innymi powiązаныmi produktami musi być przerwane i natychmiast rozpoczęta procedura przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach pacjentom nie należy ponownie podawać teryflunomidu (patrz punkt 4.3).

#### Neuropatia obwodowa

Wśród pacjentów przyjmujących produkt AUBAGIO zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów po przerwaniu stosowania produktu AUBAGIO nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak szeroki rozrzut ostatecznego stanu zaawansowania neuropatii np.: u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrwały się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego produkt AUBAGIO wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie terapii produktem AUBAGIO i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji.

#### Szczepienie

Podczas badania klinicznego pacjenci leczeni teryflunomidem wykazywali właściwą odpowiedź immunologiczną na szczepienie przeciw grypie sezonowej, odpowiadającą odpowiedzi uzyskiwanej po podaniu dawki przypominającej szczepionki. Po szczepieniu pacjenci uzyskali poziom przeciwciał zapewniający seroprotekcję. Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepień w odniesieniu do pierwotnej odpowiedzi immunologicznej na nowe patogeny. 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 AUBAGIO zostało rozpoczęte natychmiast. Z tego powodu jest konieczne zachowanie ostrożności przy zmianie terapii natalizumabem na stosowanie produktu AUBAGIO.

W związku z okresem półtrwania fingolimodu do jego usunięcia z krążenia jest niezbędna 6-tygodniowa przerwa w terapii, natomiast powrót liczby limfocytów do prawidłowego zakresu wymaga okresu od 1 do 2 miesięcy przerwy w terapii po odstawieniu fingolimodu. Rozpoczęcie stosowania produktu 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 będzie podjęta decyzja o zakończeniu stosowania produktu AUBAGIO podczas przerwy wynoszącej 5 okresów półtrwania (około 3,5 miesięcy; może być dłuższa u niektórych pacjentów), rozpoczęcie podawania innych leków spowoduje jednoczesną ekspozycję na produkt AUBAGIO. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny.

### Laktoza

Tabletki AUBAGIO zawierają laktozę, dlatego pacjenci z rzadkimi schorzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lappa lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Interakcje farmakokinetyczne innych substancji z teryflunomidem

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

### *Cholestyramina lub węgiel aktywowany*

Zaleca się, aby pacjenci otrzymujący teryflunomid nie byli leczeni cholestyraminą ani węglem aktywowanym, ponieważ prowadzi to do szybkiego i istotnego zmniejszenia stężenia teryflunomidu w

osoczu, chyba że pożądana jest przyspieszona eliminacja. Mechanizm ten polega na przerwaniu krążenia jelitowo-wątrobowego i (lub) usuwaniu teryflunomidu ze światła przewodu pokarmowego.

#### Interakcje farmakokinetyczne teryflunomidu z innymi substancjami

##### *Wpływ teryflunomidu na substrat CYP2C8: repaglinid*

Po wielokrotnym podaniu dawek teryflunomidu zaobserwowano zwiększenie średniej wartości maksymalnego stężenia repaglinidu we krwi ( $C_{max}$ ) 1,7 razy i pola pod krzywą zależności stężenia we krwi od czasu (AUC) dla repaglinidu 2,4 razy, co sugeruje, że teryflunomid jest inhibitorem CYP2C8 *in vivo*. Z tego powodu produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C8 (takie jak repaglinid, paklitaksel, pioglitazon lub rozyglitazon) powinny być stosowane ostrożnie podczas leczenia teryflunomidem.

##### *Wpływ teryflunomidu na doustne środki antykoncepcyjne: etynyloestradiol w dawce 0,03 mg i lewonorgestrel w dawce 0,15 mg*

Zaobserwowano zwiększenie średniej wartości  $C_{max}$  i pola pod krzywą zależności stężenia we krwi od czasu w ciągu 24 godzin ( $AUC_{0-24}$ ) dla etynyloestradiolu (odpowiednio 1,58 i 1,54 razy) oraz wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24}$  dla lewonorgestrelu (odpowiednio 1,33 i 1,41 razy) po wielokrotnie podanych dawkach teryflunomidu. Nie oczekuje się, że ta interakcja z teryflunomidem będzie negatywnie wpływać na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, należy jednak rozważyć jaki doustny środek antykoncepcyjny należy zastosować w skojarzeniu z teryflunomidem i w jakiej dawce.

##### *Wpływ teryflunomidu na substrat CYP1A2: kofeinę*

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

##### *Wpływ teryflunomidu na warfarynę*

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

##### *Wpływ teryflunomidu na substraty transportera anionów organicznych 3 (ang. Organic anion transporter 3, OAT3)*

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

##### *Wpływ teryflunomidu na BCRP i (lub) substraty polipeptydów transportujących aniony organiczne B1 i B3 (OATP1B1/B3)*

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Stosowanie u mężczyzn

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

### Ciąża

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

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

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną podczas stosowania teryflunomidu i po zakończeniu jego stosowania, dopóki stężenie teryflunomidu w osoczu przekracza 0,02 mg/l. W tym okresie kobiety powinny omówić z lekarzem prowadzącym wszelkie plany dotyczące zaprzestania stosowania antykoncepcji bądź zmiany metody antykoncepcyjnej.

Pacjentka musi być pouczona, że jeżeli wystąpi jakiegokolwiek opóźnienie miesiączki lub pacjentka z jakiegokolwiek innego powodu będzie podejrzewała że jest w ciąży, powinna natychmiast powiadomić o tym lekarza, w celu przeprowadzenia testu ciążowego. Jeżeli wynik testu będzie dodatni, lekarz i pacjentka muszą omówić ryzyko dla ciąży. Możliwe, że szybkie zmniejszenie stężenia teryflunomidu we krwi, poprzez zastosowanie procedury przyspieszonej eliminacji opisanej poniżej, przy pierwszym opóźnieniu miesiączki może zmniejszyć ryzyko dla płodu.

W przypadku kobiet otrzymujących teryflunomid, które chcą zająć w ciąży, podawanie leku należy przerwać i przeprowadzić zalecaną procedurę przyspieszonej eliminacji, aby szybciej osiągnąć stężenie poniżej 0,02 mg/l (patrz poniżej).

Bez zastosowania procedury przyspieszonej eliminacji można oczekiwać, że stężenie teryflunomidu w osoczu będzie przekraczać 0,02 mg/l średnio przez 8 miesięcy, jednakże u niektórych pacjentów zmniejszenie stężenia teryflunomidu w osoczu poniżej 0,02 mg/l może zająć do 2 lat. Z tego powodu należy oznaczyć stężenie teryflunomidu w osoczu zanim kobieta podejmie próbę zajścia w ciążę. Po ustaleniu, że stężenie teryflunomidu w osoczu jest mniejsze niż 0,02 mg/l, należy je ponownie oznaczyć po upływie przynajmniej 14 dni. Jeżeli w obu przypadkach stężenie w osoczu będzie mniejsze niż 0,02 mg/l, nie podejrzewa się ryzyka dla płodu.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji na temat badania próbek należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego lub jego lokalnego przedstawiciela (patrz punkt 7).

### Procedura przyspieszonej eliminacji

Po przerwaniu leczenia teryflunomidem:

- Podaje się cholestyraminę w dawce 8 g 3 razy na dobę przez okres 11 dni. Jeżeli cholestyramina w dawce 8 g trzy razy na dobę nie jest dobrze tolerowana, można zastosować cholestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę.
- Alternatywną metodą jest doustne podawanie 50 g węgla aktywowanego w proszku co 12 godzin przez okres 11 dni.

Po zastosowaniu jednej z procedur przyspieszonej eliminacji jest jednak konieczna weryfikacja za pomocą 2 osobnych badań przeprowadzonych w odstępie przynajmniej 14 dni oraz odczekanie przed zapłodnieniem okresu półtora miesiąca po oznaczeniu po raz pierwszy stężenia teryflunomidu w osoczu poniżej 0,02 mg/l. Zarówno cholestyramina, jak i węgiel aktywowany w proszku mogą wpłynąć na wchłanianie estrogenów i progestagenów tak, że skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może nie być zagwarantowana podczas procedury przyspieszonej eliminacji przeprowadzonej z użyciem cholestyraminy i węgla aktywowanego. Zalecane jest zastosowanie alternatywnych metod antykoncepcyjnych.

### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie teryflunomidu do mleka matki. Z tego powodu kobietom karmiącym piersią nie wolno przyjmować teryflunomidu.



## Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

W przypadku działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, które były zgłaszane w odniesieniu do leflunomidu (związku macierzystego), pogorszeniu może ulec zdolność do koncentracji i prawidłowego reagowania pacjenta. W takich przypadkach pacjenci powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogółem 1064 pacjentów przyjmowało teryflunomid (w tym: 539 teryflunomid w dawce 7 mg i 525 teryflunomid w dawce 14 mg) raz na dobę przez okres, którego mediana wynosiła 2 lata, podczas dwóch badań kontrolowanych placebo (odpowiednio 429 i 415 pacjentów w grupach leczonych teryflunomidem w dawkach odpowiednio 7 mg i 14 mg) oraz jednego badania z czynną substancją porównawczą (110 pacjentów w każdej z grup leczonych teryflunomidem) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym (ang. Relapsing Multiple Sclerosis, RMS).

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.

Analiza zbiorcza badań kontrolowanych placebo obejmowała 844 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym leczonych teryflunomidem podawanym raz na dobę. W tej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania leku, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących teryflunomid były: grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, parestezje, biegunka, zwiększenie aktywności ALAT, nudności i łysienie. Biegunka, nudności i łysienie były łagodne lub umiarkowane, były przemijające i rzadko prowadziły do przerwania leczenia.

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu produktu AUBAGIO podczas badań kontrolowanych placebo wymieniono poniżej. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>               | <b>Bardzo często</b>  | <b>Często</b>  | <b>Niezbyt często</b>   | <b>Rzadko</b> | <b>Bardzo rzadko</b> |
|--|---|--|-------------------------|---------------|----------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (patrz punkt 4.4) | 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 |                         |               |                      |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                   |   | Neutropenia (patrz punkt 4.4)  | Niedokrwistość, łagodna |               |                      |

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Bardzo często   | Często   | Niezbyt często                         | Rzadko | Bardzo rzadko               |
|--|---|--|--|--------|-----------------------------|
|  |   |  | małopłytkowość (liczba płytek <100G/l) |        |                             |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |   | Łagodne reakcje alergiczne   |  |        |                             |
| Zaburzenia psychiczne  |   | Lęk  |  |        |                             |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Parestezje  | Rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, przeczulica, nerwoból, neuropatia obwodowa   |  |        |                             |
| Zaburzenia naczyniowe  |   | Nadciśnienie (patrz punkt 4.4)   |  |        |                             |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |   |  |  |        | Śródmiąższowa choroba płuc* |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka, nudności  | Wymioty, ból zęba  |  |        | Zapalenie trzustki*         |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Łysienie  | Wysypka, trądzik   |  |        |                             |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              |   | Ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni  |  |        |                             |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              |   | Częstomocz   |  |        |                             |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                         |   | Obfite miesiączkowanie   |  |        |                             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    |   | Ból  |  |        |                             |
| Badania diagnostyczne  | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.4) | Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) (patrz punkt 4.4),<br>zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (patrz punkt 4.4),<br>zmniejszenie masy ciała,<br>zmniejszenie liczby neutrofilii (patrz punkt 4.4),<br>zmniejszenie liczby krwinek białych |  |        |                             |

| Klasyfikacja układów i narządów           | Bardzo często | Często            | Niezbyst często | Rzadko | Bardzo rzadko |
|---|---------------|-------------------|-----------------|--------|---------------|
|   |               | (patrz punkt 4.4) |                 |        |               |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach |               | Ból pourazowy     |                 |        |               |

\*: Na podstawie danych dotyczących wyłącznie leflunomidu

### 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 15,2% pacjentów leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg w porównaniu do 4,3% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków opisano je jako rozlane lub uogólnione, występujące na powierzchni owłosionej skóry głowy (nie zgłaszano całkowitej utraty włosów), występujące najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy i ustępujące w 57 na 63 (90%) przypadków u pacjentów leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg. Przerwanie stosowania leku z powodu łysienia dotyczyło 1,4% pacjentów w grupie otrzymującej teryflunomid 14 mg, w porównaniu do 0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

#### *Wpływ na wątrobę*

Podczas badań kontrolowanych placebo zaobserwowano:

| <b>Zwiększenie AIAT (na podstawie danych laboratoryjnych) w odniesieniu do stanu wyjściowego –bezpieczeństwa stosowania w badaniach kontrolowanych placebo</b> |                            |                                       |
|--|----------------------------|---------------------------------------|
|  | <b>Placebo<br/>(N=420)</b> | <b>Teryflunomid 14 mg<br/>(N=413)</b> |
| od >1 do ≤3 GGN  | 124/420 (29,5%)            | 205/413 (49,6%)                       |
| od >3 do ≤5 GGN  | 15/420 (3,6%)              | 16/413 (3,9%)                         |
| >3 GGN   | 26/420 (6,2%)              | 25/413 (6,1%)                         |
| >5 GGN   | 11/420 (2,6%)              | 9/413 (2,2%)                          |
| >10 GGN  | 6/420 (1,4%)               | 4/413 (1,0%)                          |
| od >5 do ≤20 GGN   | 9/420 (2,1%)               | 7/413 (1,7%)                          |
| > 20 GGN   | 2/420 (0,5%)               | 2/413 (0,5%)                          |
| AIAT > 3 GGN i bilirubina całkowita > 2 GGN  | 1                          | 1                                     |

Łagodne zwiększenia aktywności aminotransferaz, AIAT mniejsze lub równe trzykrotnej wartości GGN, występowały częściej w grupach leczonych teryflunomidem w porównaniu do placebo. Częstość występowania wzrostów przekraczających trzykrotnie wartość GGN i 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 ustalono co następuje:

- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >140 mmHg u 18,6% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 17,8% pacjentów otrzymujących placebo;
- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >160 mmHg u 4,1% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 2,6% pacjentów otrzymujących placebo;
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło >90 mmHg u 20,3% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 17,1% pacjentów otrzymujących placebo.

#### *Zakażenia*

W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń w trakcie stosowania teryflunomidu w dawce 14 mg (2,2%), w porównaniu z placebo (2,1%). Ciężkie zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,2% w każdej z grup.

#### *Zaburzenia hematologiczne*

W badaniach kontrolowanych placebo z produktem leczniczym AUBAGIO zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek (WBC) (<15% w odniesieniu do wartości wyjściowych, głównie zmniejszenie liczby neutrofilów 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 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 2,2% (15 z 685 pacjentów) przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg w porównaniu do 0,6% (4 z 708 pacjentów) otrzymujących placebo. Leczenie zostało przerwane u 7 pacjentów z neuropatią obwodową — i u 4 przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg. Powrót do normy po zaprzestaniu leczenia został zgłoszony przez 3 z tych pacjentów.

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

Podczas badań klinicznych nie wskazano, że istnieje zwiększone ryzyko nowotworu złośliwego podczas leczenia teryflunomidem. Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego (a szczególnie zaburzeń limfoproliferacyjnych) jest zwiększone podczas stosowania niektórych innych leków, które wpływają na układ immunologiczny.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### *Objawy*

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

#### *Postępowanie*

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

## Mechanizm działania

Teryflunomid jest środkiem immunomodulującym o właściwościach przeciwzapalnych, który w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność mitochondrialnego enzymu - dehydrogenazy dihydroorotanowej (ang. Dihydroorotate dehydrogenase, DHO-DH), wymaganego do syntezy pirymidyny de novo. W rezultacie teryflunomid zmniejsza proliferację podzielonych komórek, które do ekspansji potrzebują syntezy pirymidyny de novo. Dokładny mechanizm terapeutycznego działania teryflunomidu w leczeniu MS nie jest do końca wyjaśniony, ale może on obejmować redukcję liczby limfocytów.

## Działanie farmakodynamiczne

### *Układ immunologiczny*

Wpływ na liczbę komórek układu immunologicznego we krwi:

Podczas badań kontrolowanych placebo teryflunomid w dawce 14 mg raz na dobę powodował łagodne zmniejszenie średniej liczby limfocytów (poniżej  $0,3 \times 10^9/l$ ). Następowoło to w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia, po czym poziom ten utrzymywał się do zakończenia leczenia.

### *Możliwość wydłużenia odstępu QT*

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

### *Wpływ na czynność kanalików nerkowych*

Podczas badań kontrolowanych placebo średni spadek stężenia kwasu moczowego w surowicy (w zakresie od 20% do 30%) zaobserwowano u pacjentów leczonych teryflunomidem w porównaniu do przyjmujących placebo. Stężenie fosforu w surowicy zmniejszyło się średnio o 10% w grupie pacjentów otrzymujących teryflunomid 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 produktu AUBAGIO wykazano podczas dwóch kontrolowanych placebo badań, TEMSO oraz TOWER w których oceniano stosowanie teryflunomidu raz na dobę w dawkach 7 mg i 14 mg u pacjentów z RMS.

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

Ogółem 1169 pacjentów z RMS zostało podczas badania TOWER losowo przydzielonych do grup otrzymujących 7 mg (n=408) lub 14 mg (n=372) teryflunomidu albo placebo (n=389) w ciągu zmiennego okresu leczenia kończącego się po 48 tygodniach od randomizacji ostatniego pacjenta. Wszyscy pacjenci mieli pewne rozpoznanie MS [wg. kryteriów McDonald (2005)], wykazywali rzutowy przebieg kliniczny z

progresją lub bez progresji, i mieli przynajmniej 1 rzut w ciągu roku poprzedzającego badanie lub przynajmniej 2 rzuty w ciągu 2 lat poprzedzających badanie. Przed badaniem, wynik punktowy pacjentów wyznaczony w rozszerzonej skali EDSS wynosił  $\leq 5,5$ . Średni wiek pacjentów w badanej populacji wynosił 37,9 lat. Większość pacjentów miała rzutowo-ustępującą (97,5%) postać stwardnienia rozsianego, ale były podgrupy pacjentów z wtórnie postępującą (0,8%), lub postępująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego (1,7%). Średnia liczba rzutów w roku przed włączeniem do badania wynosiła 1.4. Badanie kontrastowe z użyciem gadolinu: brak danych. Średni wynik wyjściowy w skali EDSS wynosił 2,50, w tym 298 pacjentów (25,5%) miało wynik  $> 3,5$  w skali EDSS. Średni czas trwania choroby, od wystąpienia jej pierwszych objawów wynosił 8 lat. Większość pacjentów (67,2%) nie otrzymało leczenia modyfikującego przebieg choroby w okresie do 2 lat przed włączeniem do badania. Wyniki badania przedstawiono w tabeli 1.

**Table 1 - Główne wyniki (dla zatwierdzonej dawki, w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention-To-Treat, ITT))**

|   | Badanie TEMSO                 |                | Badanie TOWER                 |                |
|---|-------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
|   | Teryflunomide<br>14 mg<br>358 | Placebo<br>363 | Teryflunomide<br>14 mg<br>370 | Placebo<br>388 |
| <b>N</b>  |                               |                |                               |                |
| <b>Kliniczne punkty końcowe</b>   |                               |                |                               |                |
| Roczna częstość występowania rzutów   | 0,37                          | 0,54           | 0,32                          | 0,50           |
| <i>Różnica ryzyka (CI<sub>95%</sub>)</i>  | -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%          |
| <i>Ryzyko względne (CI<sub>95%</sub>)</i>   | 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%          |
| <i>Ryzyko względne (CI<sub>95%</sub>)</i>   | 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%          |
| <i>Ryzyko względne (CI<sub>95%</sub>)</i>   | 0,75 (0,50, 1,11)             |                | 0,84 (0,53, 1,33)             |                |
| <b>MRI-punkty końcowe</b>   |                               |                |                               |                |
| Zmiana w 108 tygodniu w BOD <sup>(1)</sup>  | 0,72                          | 2,21           |                               |                |
| <i>Zmiana procentowa w stosunku do placebo</i>  | 67%***                        |                |                               |                |
| Średnia ilość zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w 108 tygodniu        | 0,38                          | 1,18           | Nie były mierzone             |                |
| <i>Zmiana w stosunku do placebo (CI<sub>95%</sub>)</i>                                | -0,80 (-1,20, -0,39)****      |                |                               |                |
| Liczba pojedynczych i aktywnych zmian/skan  | 0,75                          | 2,46           |                               |                |
| <i>Zmiana procentowa w stosunku do placebo (CI<sub>95%</sub>)</i>                     | 69%, (59%; 77%)****           |                |                               |                |

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

(1) BOD: Nasilenie choroby (ang. Burden of disease, BOD): całkowita objętość zmian (hipotensywnych w obrazach T2- i T1-zależnych) w ml.

### Skuteczność u pacjentów z wysoką aktywnością choroby:

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

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

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

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączenia wyników badań AUBAGIO u dzieci od urodzenia do wieku poniżej 10. roku życia w leczeniu stwardnienia rozsianego (patrz punkt 4.2 informacje dotyczące stosowania u dzieci).

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań produktu AUBAGIO w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze stwardnieniem rozsianym (patrz punkt 4.2 informacje dotyczące stosowania u dzieci).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

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

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

### Dystrybucja

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

## Metabolizm

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

## Eliminacja

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

### *Procedura przyspieszonej eliminacji: cholestyramina i węgiel aktywowany*

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

## Liniowość lub nieliniowość

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

## Właściwości w szczególnych grupach pacjentów

### *Grupy wyodrębnione w zależności od płci, osoby w podeszłym wieku, dzieci i młodzież*

Na podstawie analizy PopPK zidentyfikowano kilka źródeł zmienności międzyosobniczej u zdrowych uczestników i pacjentów z MS: wiek, masa ciała, płeć, rasa, a także stężenie albuminy i bilirubiny. Niemniej jednak ich wpływ pozostaje ograniczony ( $\leq 31\%$ ).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wielokrotne doustne podawanie teryflunomidu myszom, szczurom i psom przez okres odpowiednio do 3, 6 i 12 miesięcy wykazało, że głównymi narządami docelowymi toksycznego działania był szpik kostny, narządy limfatyczne, jama ustna i (lub) przewód pokarmowy, narządy rozrodcze i trzustka. Zaobserwowano również



dowody utleniającego działania na czerwone krwinki. Niedokrwistość, zmniejszoną liczbę płytek krwi oraz wpływ na układ immunologiczny (w tym leukopenię, limfopenię i zakażenia wtórne) wiązano z działaniem na szpik kostny i (lub) narządy limfatyczne. Większość działań odzwierciedla podstawowy mechanizm działania związku (hamowanie podziału komórek). Zwierzęta są bardziej wrażliwe na działanie farmakologiczne (i dlatego też na szkodliwość) teryflunomidu niż ludzie. W rezultacie toksyczne działanie u zwierząt stwierdzano po dawkach równoważnych stężeniom terapeutycznym u ludzi lub mniejszych od nich.

Teryflunomid nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* ani klastogennego *in vivo*. Działanie klastogenne obserwowane *in vitro* uznano za pośredni efekt związany z nierównowagą puli nukleotydów, wynikającą z farmakologicznych właściwości hamowania DHO-DH. Metabolit podrzędny, TFMA (4-trifluorometyloanilina), powodował mutagenność i działania klastogenne *in vitro*, ale nie *in vivo*.

U szczurów i myszy nie zaobserwowano dowodów na rakotwórczość.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
celuloza mikrokrystaliczna  
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
hydroksypropyloceluloza  
magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

hypromeloza  
tytanu dwutlenek (E171)  
talk  
makrogol 8000  
indygotyna, lak aluminiowy (E132)

### **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**

Blistry Aluminium/Aluminium wkładane w opakowania składane (zawierające po 14 i 28 tabletek powlekanych) i zapakowane w pudełko kartonowe zawierające 14, 28, 84 (3 opakowania składane po 28) oraz 98 (7 opakowań składanych po 14) tabletek powlekanych.  
Każde opakowanie składane jest umieszczone w ochronnym etui.

10 x 1 tabletek powlekanych w perforowanym blistrze Aluminium-Aluminium podzielonym na pojedyncze dawki, umieszczonych w pudełkach kartonowych.

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**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paryż  
Francja

## **8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/838/001  
EU/1/13/838/002  
EU/1/13/838/003  
EU/1/13/838/004  
EU/1/13/838/005

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **ANEKS II**

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAW I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI ORAZ WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

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

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sanofi Winthrop Industrie  
56, Route de Choisy au Bac  
F-60205 Compiègne Cedex  
Francja

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAW I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI ORAZ WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu, zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w artykule 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

### **• Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)**

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

### **• Dodatkowe środki mające na celu minimalizację ryzyka**

Przed wprowadzeniem na teren każdego państwa członkowskiego Podmiot odpowiedzialny (MAH) powinien uzgodnić program edukacyjny z właściwymi władzami krajowymi.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że po rozmowach i uzgodnieniu z władzami krajowymi w każdym państwie członkowskim, w którym Aubagio znajduje się w obrocie, zarówno w chwili wprowadzenia na rynek jak później, wszyscy lekarze, którzy będą wykorzystywać Aubagio w swojej praktyce otrzymają :

- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL)
- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Karty edukacyjne dla pacjentów

Materiały edukacyjne dla lekarzy będą zawierały następujące kluczowe elementy:

1. Lekarze powinni omówić z pacjentami wyszczególnione poniżej dane dotyczące bezpieczeństwa, w tym badania oraz środki ostrożności niezbędne do bezpiecznego stosowania Aubagio:
  - Ryzyko oddziaływania na wątrobę
    - wykonać próby czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia,
    - przeszkolić pacjenta w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych chorób wątroby i konieczności zgłaszania ich lekarzowi w razie wystąpienia któregokolwiek z nich.
  - Potencjalne ryzyko teratogenne
    - wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia,
    - przeszkolić pacjentki w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia teryflunomidem
    - kobiety natychmiast poinformują lekarza, jeśli zaprzestaną stosowania antykoncepcji, lub planują zmianę środków antykoncepcyjnych. Lekarz powinien:
      - rozważyć i przedyskutować procedurę przyspieszonej eliminacji,
      - zachęcić kobietę do zgłoszenia się do rejestru ciążowego (dotyczy to krajów w których taki rejestr jest prowadzony).
  - Ryzyko nadciśnienia
    - sprawdzić, czy u pacjenta występowało nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, ponieważ ciśnienie krwi musi być właściwie prowadzone w trakcie leczenia,
    - konieczność kontrolowania ciśnienia przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie trwania leczenia.
  - Ryzyko zaburzeń hematologicznych
    - konieczność wykonania morfologii krwi wraz z rozmazem przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie trwania leczenia.
  - Ryzyko infekcji i (lub) ciężkich infekcji
    - przedyskutować z pacjentem konieczność kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji, lub stosowania leków mających wpływ na układ immunologiczny.
2. Zapewnić pacjentom karty edukacyjne pacjenta oraz przypomnieć im o uzupełnieniu danych kontaktowych, dostarczyć dodatkowe edukacyjne karty pacjenta jeżeli jest to konieczne.
3. Zachęcić pacjentów do skontaktowania się z lekarzem specjalistą zajmującym się MS i (lub) lekarzem ogólnym, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów opisanych w karcie edukacyjnej pacjenta.
4. Poinformować pacjenta o możliwości otrzymania opcjonalnej usługi, polegającej na otrzymywaniu przypomnień o konieczności utrzymania skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia.

Karta edukacyjna dla pacjentów będzie zawierała następujące elementy kluczowe:

1. Przypomnienie, zarówno pacjentom jak i wszystkim pracownikom służby zdrowia zaangażowanym w leczenie, o tym że pacjent jest leczony teryflunomidem, lekiem który:
  - wymaga jednoczesnego stosowania skutecznej antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym,
  - wymaga sprawdzenia czy pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia,
  - wpływa na czynność wątroby,
  - wpływa na liczbę krwinek i układ odpornościowy,
2. Następujące informacje szkoleniowe dla pacjenta:
  - Zwrócenie uwagi na pewne objawy przedmiotowe i podmiotowe, które mogą wskazywać na chorobę wątroby lub zakażenie, a jeśli cokolwiek z nich wystąpi o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem i (lub) pracownikiem służby zdrowia,
  - Konieczność przestrzegania procedur i (lub) wykonywania badań przed i podczas leczenia teryflunomidem.
  - Przypomnienie pacjentkom, żeby poinformowały lekarza w razie karmienia piersią.
  - W przypadku kobiet w wieku rozrodczym
    - podkreślić konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia teryflunomidem,
    - w razie podejrzenia zajścia w ciążę, pacjentka powinna natychmiast zaprzestać leczenia teryflunomidem i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

- Przypomnienie pacjentom o przedstawieniu karty edukacyjnej pacjenta lekarzom i (lub) pracownikom służby zdrowia związanym z ich opieką medyczną [w szczególności w przypadku nagłym lub gdy są zaangażowani nowi lekarze i (lub) pracownicy służby zdrowia].
  - Zapisanie daty pierwszego przepisania leku oraz danych kontaktowych lekarza, który przepisał lek.
3. Zachęcić pacjentów do dokładnego zapoznania się ulotką dołączoną do opakowania
  4. W przypadku zajścia w ciążę:
    - przypominać pacjentom i pracownikom służby zdrowia o procedurze przyspieszonej eliminacji,
    - przypominać pacjentom i lekarzom o rejestrowaniu ciąży (w krajach, gdzie rejestr ciąży jest prowadzony).

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AUBAGIO 14 mg, tabletki powlekane  
Teryflunomid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każda tabletkę zawiera 14 mg teryflunomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również: laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką..

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
84 (3 opakowania składane zawierające po 28) tabletek powlekanych  
98 (7 opakowań składanych zawierające po 14) tabletek powlekanych  
10 x 1 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F – 75008 Paryż  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/13/838/001 14 tabletek  
EU/1/13/838/002 28 tabletek  
EU/1/13/838/003 84 tabletek  
EU/1/13/838/004 98 tabletek  
EU/1/13/838/005 10 x 1 tabletek

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

AUBAGIO

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH****OCHRONNE ETUI ZAWIERAJĄCE OPAKOWANIE SKŁADANE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AUBAGIO 14 mg, tabletki powlekane  
Teryflunomid

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ ( SUBSTANCJI CZYNNYCH)**

Każda tabletkę zawiera 14 mg teryflunomidu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również: laktozę.  
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA**

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F – 75008 Paryż  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

### OPAKOWANIE SKŁADANE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AUBAGIO 14 mg, tabletki powlekane  
Teryflunomid

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletkę zawiera 14 mg Teryflunomidu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: laktozę.  
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

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

##### Dni kalendarzowe

Pon  
Wt  
Śr  
Czw  
Pt  
Sob  
Ndz

Tydzień 1 (opakowania zawierające po 14 i 28 tabletek)  
Tydzień 2 (opakowania zawierające po 14 i 28 tabletek)  
Tydzień 3 (opakowania zawierające po 28 tabletek)  
Tydzień 4 (opakowania zawierające po 28 tabletek)

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F – 75008 Paryż  
Francja

**12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER PODZIELNY NA POJEDYNCZE DAWKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AUBAGIO 14 mg, tabletki  
Teryflunomid

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

sanofi-aventis groupe

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER DO OPAKOWANIA SKŁADANEGO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AUBAGIO 14 mg

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### AUBAGIO 14 mg, tabletki powlekane Teryflunomid

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### Spis treści ulotki

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

#### 1. Co to jest lek AUBAGIO i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek Augabio

Lek AUBAGIO zawiera substancję czynną, teryflunomid.

##### W jakim celu stosuje się lek AUBAGIO

Lek AUBAGIO jest stosowany w leczeniu dorosłych ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowo-ustępującym.

##### Czym jest stwardnienie rozsiane

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

U osób ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym występują powtarzające się ataki (rzuty) objawów fizycznych powodowanych nieprawidłowym funkcjonowaniem nerwów. Objawy te różnią się w zależności od pacjenta, ale zwykle obejmują:

- trudności z chodzeniem,
- zaburzenia widzenia,
- problemy z utrzymaniem równowagi.

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

##### Jak działa Aubagio

Aubagio pomaga ochronić ośrodkowy układ nerwowy przed działaniem układu odpornościowego, ograniczając zwiększenie liczby niektórych białych krwinek (limfocyty). Ogranicza to stan zapalny, który u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym prowadzi do uszkodzenia nerwów.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AUBAGIO

### **Kiedy nie przyjmować leku AUBAGIO:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjentka jest **w ciąży**, gdy istnieje podejrzenie że jest w ciąży lub w okresie karmienia piersią;
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek ciężkie choroby wpływające na układ odpornościowy (np. AIDS);
- jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek ciężkie problemy ze szpikiem kostnym lub pacjent ma małą liczbę czerwonych bądź białych krwinek albo zmniejszoną liczbę płytek krwi;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zakażenie;
- jeżeli u pacjenta występują ciężkie choroby nerek, które wymagają dializowania;
- jeśli pacjent ma bardzo małe stężenie białek we krwi (hipoproteinemia).

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

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AUBAGIO należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli:

- pacjent ma zaburzenia czynności wątroby; lekarz może przeprowadzić badania krwi, aby sprawdzić czy czynność wątroby jest prawidłowa przed leczeniem i w trakcie leczenia. Jeśli wyniki badań pacjenta wykażą zaburzenia czynności wątroby, lekarz może przerwać stosowanie leku AUBAGIO. Należy zapoznać się z treścią punktu 4.
- Pacjent ma zwiększone ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie), bez względu na to, czy jest ono kontrolowane za pomocą leków, czy nie. Lek AUBAGIO może spowodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Lekarz będzie regularnie sprawdzać ciśnienie tętnicze krwi pacjenta w trakcie leczenia. Należy zapoznać się z treścią punktu 4.
- Pacjent ma zamiar poddać się szczepieniu.
- U pacjenta występuje zakażenie. Przed przyjęciem leku AUBAGIO przez pacjenta lekarz upewni się, czy pacjent ma we krwi wystarczającą liczbę białych krwinek i płytek krwi. Ze względu na to, że lek Augabio zmniejsza liczbę białych krwinek we krwi, może on wpływać na zdolność do zwalczania zakażeń. Lekarz może przeprowadzić badanie krwi, aby sprawdzić liczbę białych krwinek, jeżeli pacjent uważa, że występuje u niego zakażenie. Należy zapoznać się z treścią punktu 4.

Lek AUBAGIO może niekiedy wywoływać pewne problemy z płucami lub nerwami ramion bądź nóg. Więcej informacji na ich temat znajduje się w punkcie 4.

Jeśli występuje którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub on ma co do tego wątpliwości), przed przyjęciem leku AUBAGIO należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Dzieci i młodzież**

Leku AUBAGIO nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Wynika to z tego, że skutki stosowania leku w tej grupie wiekowej nie są znane.

### **Inne leki i AUBAGIO**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym również o lekach wydawanych bez recepty.

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę szczególnie o przyjmowaniu któregokolwiek z następujących leków:

- leflunomidu, metotreksatu i innych leków, które wpływają na układ odpornościowy (często nazywanych lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi);
- ryfampicyny (leku stosowanego w leczeniu gruźlicy i innych zakażeń);
- karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny stosowanych w leczeniu padaczki;
- dziurawca zwyczajnego (leku ziołowego na depresję);
- repaglinidu, pioglitazonu, nateglinidu lub rozyglitazonu stosowanych w leczeniu cukrzycy;
- daunorubicyny, doxorubicyny, paklitakselu lub topotekanu stosowanych w leczeniu nowotworów;
- duloksetyny stosowanej w leczeniu depresji, nietrzymaniu moczu, lub chorobach nerek u pacjentów z cukrzycą;
- alosetronu stosowanego w leczeniu ciężkiej biegunki;
- teofiliny stosowanej w leczeniu astmy;
- tyzanidyny (leku zwiotczającego mięśnie);

- warfaryny, (leku przeciwzakrzepowego) stosowanego do rozrzedzenia krwi (tj. spowodowania aby była bardziej płynna) w celu uniknięcia zakrzepów;
- doustnych środków antykoncepcyjnych (zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel);
- cefakloru, benzylopenicyliny (penicyliny G), cyprofloksacyny stosowanych w leczeniu zakażeń;
- indometacyny, ketoprofenu stosowanych w leczeniu stanu zapalnego lub przeciwbólowo;
- furosemidu stosowanego w leczeniu chorób serca;
- cymetydyny stosowanej w celu ograniczenia wydzielania kwasu żołądkowego;
- zydowudyny stosowanej w leczeniu zakażeń wirusem HIV;
- rozuwastatyny, symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii (zwiększonego stężenia cholesterolu we krwi);
- sufasalazyny stosowanej w zapaleniu jelit i reumatoidalnym zapaleniu stawów;
- cholestyraminy stosowanej w razie zwiększonego stężenia cholesterolu we krwi, lub świądu w chorobach wątroby;
- węgiel aktywowany stosowany w celu zmniejszenia absorpcji leków lub innych substancji.

### **Ciąża i karmienie piersią**

**Nie należy** przyjmować leku AUBAGIO w ciąży ani gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży. U pacjentek w ciąży lub tych, które zaszły w ciążę podczas przyjmowania leku AUBAGIO, istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia u dziecka wad wrodzonych. Kobietom w wieku rozrodczym nie wolno przyjmować leku AUBAGIO, jeśli nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych.

Jeśli kobieta planuje zajść w ciążę po zakończeniu stosowania leku AUBAGIO, powinna o tym poinformować lekarza, ponieważ przed próbą zajścia w ciążę należy konieczne upewnić się, że lek AUBAGIO nie znajduje się w organizmie. Eliminacja leku może trwać do 2 lat. Okres ten można skrócić do kilku tygodni, przyjmując pewne leki, które przyspieszają usuwanie leku AUBAGIO z organizmu. W obu przypadkach należy potwierdzić za pomocą badania krwi, że lek AUBAGIO został w wystarczającym stopniu usunięty z organizmu. Lekarz prowadzący powinien potwierdzić, że stężenie leku AUBAGIO we krwi jest wystarczająco małe, aby kobieta mogła zajść w ciążę.

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

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

### Antykoncepcja

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

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

Nie należy przyjmować leku AUBAGIO podczas karmienia piersią, ponieważ teryflunomid przenika do mleka matki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Lek AUBAGIO zawiera laktozę**

Lek AUBAGIO zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli lekarz poinformował pacjenta o nietolerancji pewnych cukrów, należy skontaktować się z nim przed zażyciem tego leku.

### 3. Jak przyjmować lek AUBAGIO

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

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

Zalecana dawka to jedna tabletką powlekana (14 mg) na dobę.

#### Droga i sposób podawania

Lek AUBAGIO jest podawany doustnie. Lek AUBAGIO przyjmuje się codziennie o dowolnej porze w postaci pojedynczej dawki dobowej.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

Lek AUBAGIO można przyjmować niezależnie od posiłków.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku AUBAGIO**

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku AUBAGIO**

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

#### **Przerwanie przyjmowania leku AUBAGIO**

Nie należy przerywać przyjmowania leku AUBAGIO ani zmieniać dawki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

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

### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Po zastosowaniu tego leku mogą wystąpić wymienione poniżej działania niepożądane.

#### **Ciężkie działania niepożądane**

**Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:**

- zażółcenie skóry lub białkówki oczu, ciemniejsza niż zwykle barwa moczu lub nudności i wymioty o niewyjaśnionym pochodzeniu (mogą być objawami problemów z wątrobą i wymagać przeprowadzenia badania krwi);
- zakażenie, w tym m.in. grypa (gorączka lub objawy grypopodobne), zakażenie zatok lub gardła, zakażenie układu moczowego (zakażenie dróg moczowych lub zapalenie pęcherza), zakażenie dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli), biegunka lub wymioty (objawy zapalenia żołądka i jelit), opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani lub grzybicze zakażenie stopy.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek z powyższych działań niepożądanych.

#### **Inne działania niepożądane obejmują**

**Bardzo częste** działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych;
- uczucie mrowienia;
- biegunka, nudności;

- zwiększenie wartości AlAT (zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych we krwi) wykazany przez badania;
- rozrzedzenie włosów.

**Częste** działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, ból gardła i uczucie dyskomfortu podczas przełykania, zapalenie pęcherza, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtani, grzybicze zakażenie stopy;
- mała liczba białych krwinek (wykazana w badaniach);
- łagodne reakcje alergiczne;
- uczucie lęku;
- uczucie osłabienia, drętwienie, mrowienie lub ból w dolnej części pleców lub nodze (rwa kulszowa), uczucie drętwienia, pieczenia, mrowienia lub bólu w dłoniach i palcach (zespół cieśni nadgarstka), zwiększona wrażliwość (zwłaszcza skóry), kłujący lub pulsujący ból wzdłuż jednego lub większej liczby nerwów, zaburzenia nerwów ramion lub nóg (neuropatia obwodowa);
- podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi;
- wymioty, ból zęba;
- wysypka, trądzik;
- ból ścięgien, stawów, kości (ból mięśniowo-szkieletowy), ból mięśni;
- potrzeba częstszego niż zwykle oddawania moczu;
- obfite miesiączki;
- ból;
- zmiany w wynikach badań wątroby i białych krwinek (patrz punkt 2);
- zmniejszenie masy ciała.

**Niezbyt częste** działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość) i zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość).

**Bardzo rzadkie** działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 osób):

- zapalenie płuc (śródmiaższowa choroba płuc);
- zapalenie trzustki.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 5. Jak przechowywać lek AUBAGIO

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu kartonowym, ochronnym etui i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek AUBAGIO**

- Substancją czynną leku jest teryflunomid. Każda tabletkę zawiera 14 mg teryflunomidu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), hydroksypropyloceluloza, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, makrogol 8000 oraz indygotyna, lak aluminiowy (E132).

**Jak wygląda lek AUBAGIO i co zawiera opakowanie**

Lek AUBAGIO 14 mg, tabletkę powlekane (tabletkę) to pięciokątne tabletkę powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14”) i wytłoczonym logo firmy na drugiej.

Lek AUBAGIO jest dostępny w pudełkach kartonowych zawierających:

- 14, 28, 84 i 98 tabletek w aluminiowych blistrach, umieszczonych w opakowaniach składanych,
- 10 x 1 tabletek w perforowanych blistrach aluminiowych, podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

**Podmiot odpowiedzialny:**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paryż  
Francja

**Wytwórca:**

Sanofi Winthrop Industrie  
56, route de Choisy au Bac  
60205 Compiègne  
Francja

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

**België/Belgique/Belgien**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Genzyme Europe B.V.  
тел: +359 2 9705300

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +0800-0436996

**Deutschland**

Genzyme GmbH  
Tel: +49 61 023 6740

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

Genzyme, S.L.U.  
Tel: +34 93 485 94 00  
sanofi-aventis S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Genzyme S.A.S.  
Tél: +33 (0) 825 825 863

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)  
Tel: +44 (0) 1865 405200

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Genzyme Srl  
Tel: +39 059 349 811

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi-Aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 35 699 1200

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

Genzyme Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 280 81 00

**Portugal**

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 42 20 100

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

sanofi-aventis Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300



**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Sverige**

sanofi-aventis AB  
Tel: +46 (0) 8 634 5000

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**United Kingdom**

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)  
Tel: +44 (0) 1865 405200

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

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