ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Teriflunomide Viatris 14 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 14 mg di teriflunomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascuna compressa contiene 85,4 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse rivestite con film di colore da azzurro chiaro ad azzurro pastello, di forma rotonda, biconvesse, con inciso "T" su un lato e "1" sull'altro lato, di circa 7,6 mm di diametro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Teriflunomide Viatris è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 10 anni affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante remittente (si prega di far riferimento al paragrafo 5.1 per informazioni importanti sulla popolazione per la quale è stata stabilita l'efficacia).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla.

Posologia

Adulti
Negli adulti, la dose raccomandata di teriflunomide è di 14 mg una volta al giorno.

Popolazione pediatrica (almeno 10 anni)
Nei pazienti pediatrici (di età pari o superiore a 10 anni), la dose raccomandata dipende dal peso corporeo:
- Pazienti pediatrici con peso corporeo >40 kg: 14 mg una volta al giorno.
- Pazienti pediatrici con peso corporeo ≤40 kg: 7 mg una volta al giorno.

I pazienti pediatrici che raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg devono passare a 14 mg una volta al giorno.

Teriflunomide Viatris è disponibile solo come compresse rivestite con film da 14 mg. Quindi, non è possibile somministrare Teriflunomide Viatris a pazienti che richiedono una dose inferiore a quella completa di 14 mg. Se è necessaria una dose alternativa, si devono utilizzare altri prodotti contenenti teriflunomide.

Popolazioni particolari

Anziani
In considerazione dei dati insufficienti di sicurezza ed efficacia, teriflunomide deve essere usata con cautela nei pazienti di età pari e superiore a 65 anni.

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa non sottoposti a dialisi.
I pazienti con compromissione renale severa sottoposti a dialisi non sono stati valutati. Teriflunomide è controindicata in questa popolazione (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. Teriflunomide è controindicata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica (meno di 10 anni di età)
La sicurezza e l'efficacia di teriflunomide nei bambini di età inferiore a 10 anni non sono state stabilite.
Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film sono per uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C).

Donne in stato di gravidanza o in età fertile che non utilizzano una contraccezione affidabile durante il trattamento con teriflunomide e successivamente finché i suoi livelli plasmatici sono superiori a 0,02 mg/L (vedere paragrafo 4.6). Occorre escludere la presenza di una gravidanza prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti in stati di immunodeficienza severa, ad es. la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

Pazienti con funzionalità del midollo osseo compromessa in modo significativo o con forme significative di anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia.

Pazienti con infezione severa in atto fino alla risoluzione (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale severa sottoposti a dialisi, perché l'esperienza clinica in questa popolazione di pazienti è insufficiente.

Pazienti con ipoproteinemia severa, ad es. in sindrome nefrosica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio

Prima del trattamento
Prima di iniziare il trattamento con teriflunomide è necessario valutare:
- Pressione arteriosa
- Alanina aminotransferasi/transaminasi sierica glutammico piruvica (ALT/SGPT)
- Emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica.

Durante il trattamento
Durante il trattamento con teriflunomide è necessario monitorare:
- Pressione arteriosa
  - Controllare periodicamente
- Alanina aminotransferasi/transaminasi sierica glutammico piruvica (ALT/SGPT)
  - Gli enzimi epatici devono essere valutati almeno ogni 4 settimane durante i primi 6 mesi di trattamento e successivamente con regolarità
  - Considerare un monitoraggio aggiuntivo quando Teriflunomide Viatris viene somministrato a pazienti con patologie epatiche preesistenti, somministrato con altri farmaci potenzialmente epatotossici oppure sulla base di segni e sintomi clinici come episodi inesplicabili di nausea, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia o ittero e/o urine scure. Gli enzimi epatici devono essere valutati ogni due settimane durante i primi 6 mesi di trattamento e successivamente almeno ogni 8 settimane per almeno 2 anni dall'inizio del trattamento.
  - In caso di aumento di ALT (SGPT) tra 2 e 3 volte il limite superiore di normalità, il monitoraggio deve essere effettuato settimanalmente.
- L'emocromo completo deve essere effettuato in base ai segni e ai sintomi clinici (ad es. infezioni) durante il trattamento.

Procedura di eliminazione accelerata

Teriflunomide viene eliminata lentamente dal plasma. Senza una procedura di eliminazione accelerata, sono necessari in media 8 mesi affinché vengano raggiunte concentrazioni plasmatiche inferiori a 0,02 mg/L, sebbene in considerazione della variabilità individuale la clearance della sostanza può richiedere anche 2 anni. È possibile utilizzare una procedura di eliminazione accelerata in qualsiasi momento dopo l'interruzione della somministrazione di teriflunomide (vedere paragrafi 4.6 e 5.2 per i dettagli procedurali).

Effetti epatici

Si sono osservati aumenti degli enzimi epatici in pazienti trattati con teriflunomide (vedere paragrafo 4.8). Questi aumenti si sono verificati prevalentemente nei primi 6 mesi di trattamento.

Durante il trattamento con teriflunomide sono stati osservati casi di danno epatico indotto da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI), a volte pericolosi per la vita. La maggior parte dei casi di DILI si è verificata con tempo di insorgenza di diverse settimane o diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con teriflunomide, ma DILI può verificarsi anche con un uso prolungato.
Il rischio di aumenti degli enzimi epatici e DILI con teriflunomide può essere maggiore nei pazienti con patologie epatiche preesistenti, trattamento concomitante con altri farmaci epatotossici e/o consumo di notevoli quantità di alcool. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di danno epatico.

Il trattamento con teriflunomide deve essere interrotto e si deve prendere in considerazione una procedura di eliminazione accelerata se si sospetta una lesione al fegato. In caso di conferma di enzimi epatici elevati (oltre tre volte l'ULN), il trattamento con teriflunomide deve essere interrotto.

In caso di interruzione del trattamento, è necessario eseguire esami del fegato fino alla normalizzazione dei livelli di transaminasi.

Ipoproteinemia

Poiché teriflunomide ha un elevato legame con le proteine e poiché il legame dipende dalle concentrazioni di albumina, ci si attende che le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide non legata siano maggiori nei pazienti con ipoproteinemia, ad es. nella sindrome nefrosica. Teriflunomide non deve essere usata in pazienti con condizioni di ipoproteinemia severa.

Pressione arteriosa

Durante il trattamento con teriflunomide può verificarsi un aumento della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.8). Controllare la pressione arteriosa prima dell'inizio del trattamento con teriflunomide e successivamente a intervalli regolari. L'aumento della pressione arteriosa deve essere gestito in modo adeguato prima e durante il trattamento con teriflunomide.

Infezioni

Nei pazienti con infezione severa in atto, l'inizio del trattamento con teriflunomide deve essere posticipato fino alla risoluzione dell'infezione.
Nel corso di studi controllati con placebo, non si è osservato un aumento delle infezioni severe con teriflunomide (vedere paragrafo 4.8).
Con teriflunomide sono stati segnalati casi di infezioni da virus dell'herpes, inclusi herpes orale e herpes zoster (vedere paragrafo 4.8), alcuni dei quali gravi, incluse meningoencefalite erpetica e diffusione dell'herpes. Possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento.
In base all'effetto immunomodulante di teriflunomide, se un paziente sviluppa qualsiasi infezione grave, si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento con il farmaco e, prima della ripresa della terapia, si devono rivalutare i benefici e i rischi. In considerazione dell'emivita prolungata, è possibile effettuare l'eliminazione accelerata con colestiramina o carbone attivo.
I pazienti trattati con teriflunomide devono essere informati della necessità di segnalare i sintomi di infezioni al medico. I pazienti con infezioni acute o croniche in atto non devono iniziare il trattamento con teriflunomide fino alla risoluzione delle infezioni.
La sicurezza di teriflunomide negli individui con tubercolosi latente non è nota, perché negli studi clinici non è stato condotto sistematicamente uno screening per la tubercolosi. I pazienti che risultano positivi allo screening per la tubercolosi devono essere trattati in base alla pratica clinica standard prima di iniziare la terapia.

Reazioni respiratorie

Malattia polmonare interstiziale (ILD) così come casi di ipertensione polmonare sono stati riportati con teriflunomide dopo l'immissione in commercio del medicinale.
Il rischio potrebbe essere maggiore nei pazienti con una storia di ILD.

ILD può verificarsi in maniera acuta in qualsiasi momento durante la terapia con una presentazione clinica variabile.
ILD può essere fatale. Sintomi polmonari di nuova insorgenza o in peggioramento, quali tosse persistente e dispnea, possono essere motivi di interruzione della terapia e di ulteriori esami diagnostici, se necessario. Se è necessaria l'interruzione del medicinale, si deve considerare l'avvio di una procedura di eliminazione accelerata.

Effetti ematologici

È stata osservata una riduzione della conta leucocitaria media inferiore al 15% rispetto ai livelli basali (vedere paragrafo 4.8). A titolo precauzionale, prima dell'inizio del trattamento deve essere disponibile un emocromo completo recente con formula leucocitaria e conta delle piastrine;

l'emocromo completo deve essere inoltre valutato durante la terapia se indicato da segni e sintomi clinici (ad es. infezioni).

Nei pazienti con anemia, leucopenia e/o trombocitopenia pre-esistenti, nonché nei pazienti con compromissione della funzionalità del midollo osseo o quelli a rischio di soppressione del midollo osseo, il rischio di disturbi ematologici è maggiore. Se si manifestano questi effetti, si deve prendere in considerazione la procedura di eliminazione accelerata (vedere sopra) per ridurre i livelli plasmatici di teriflunomide.
In caso di reazioni ematologiche severe, compresa la pancitopenia, il trattamento con teriflunomide e con qualsiasi terapia mielosoppressiva concomitante deve essere interrotto e deve essere presa in considerazione una procedura di eliminazione accelerata della teriflunomide.

Reazioni cutanee

Con teriflunomide sono stati segnalati casi di gravi reazioni cutanee, a volte fatali, incluse sindrome di Stevens Johnson (SJS) e necrolisi tossica epidermica (TEN), e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS).

Se si osservano reazioni cutanee e/o mucosali (stomatite ulcerosa) che suscitano il sospetto di reazioni cutanee severe maggiori generalizzate (sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica-sindrome di Lyell o reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici), la somministrazione di teriflunomide e di altri trattamenti eventualmente associati deve essere interrotta e deve essere iniziata immediatamente una procedura di eliminazione accelerata. In questi casi, i pazienti non devono essere nuovamente esposti alla teriflunomide (vedere paragrafo 4.3).

Durante l'uso di teriflunomide sono stati segnalati nuova insorgenza di psoriasi (inclusa psoriasi pustolosa) e peggioramento della psoriasi preesistente. La sospensione del trattamento e l'avvio di una procedura di eliminazione accelerata possono essere presi in considerazione tenendo conto della patologia e dell'anamnesi del paziente.

Neuropatia periferica

Sono stati segnalati casi di neuropatia periferica in pazienti trattati con teriflunomide (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione di teriflunomide. Tuttavia si è osservata un'ampia variabilità del risultato finale, ovvero in alcuni pazienti la neuropatia periferica si è risolta mentre in altri si sono registrati sintomi persistenti. Se un paziente trattato con teriflunomide sviluppa una neuropatia periferica confermata, devono essere prese in considerazione l'interruzione della terapia con teriflunomide e l'esecuzione di una procedura di eliminazione accelerata.

Vaccinazione

Due studi clinici hanno mostrato che le vaccinazioni con neoantigene inattivato (prima vaccinazione) o vaccinazioni di richiamo (riesposizione) erano sicure ed efficaci durante la terapia con teriflunomide. L'uso di vaccini vivi attenuati può comportare un rischio di infezioni e pertanto deve essere evitato.

Terapie immunosoppressive o immunomodulanti

Poiché la leflunomide è il composto di origine della teriflunomide, la somministrazione concomitante di teriflunomide e leflunomide non è raccomandata. La somministrazione concomitante con terapie antineoplastiche o immunosoppressive per il trattamento della SM non è stata valutata. Studi di sicurezza, nel corso dei quali teriflunomide è stata somministrata in concomitanza con interferone beta o con glatiramer acetato per un massimo di un anno, non hanno rivelato preoccupazioni specifiche per la sicurezza, tuttavia si è osservato un tasso più elevato di reazioni avverse rispetto alla somministrazione di teriflunomide in monoterapia. La sicurezza a lungo termine di queste associazioni nel trattamento della sclerosi multipla non è stata stabilita.

Passaggio al trattamento o dal trattamento con teriflunomide

In base ai dati clinici relativi alla somministrazione concomitante di teriflunomide con interferone beta o con glatiramer acetato, non è necessario un periodo di attesa quando si inizia il trattamento con teriflunomide dopo l'interferone beta o il glatiramer acetato o quando si inizia il trattamento con l'interferone beta o il glatiramer acetato dopo teriflunomide.

In considerazione della lunga emivita del natalizumab, si può avere un'esposizione concomitante, e di conseguenza effetti immunitari concomitanti, anche per 2-3 mesi dopo l'interruzione del natalizumab se teriflunomide è stata iniziata immediatamente. Pertanto, occorre prestare cautela quando la terapia dei pazienti viene cambiata dal natalizumab a teriflunomide.

In base all'emivita del fingolimod, sono necessari un intervallo di 6 settimane senza terapia per garantire la clearance dalla circolazione e un periodo di 1-2 mesi affinché i linfociti ritornino all'intervallo normale dopo l'interruzione del fingolimod. L'inizio di teriflunomide durante questo intervallo determinerà un'esposizione concomitante al fingolimod, che può indurre un effetto aggiuntivo sul sistema immunitario. È pertanto indicata cautela.

Nei pazienti affetti da SM, il $t_{1/2z}$ mediano è risultato di circa 19 giorni dopo dosi ripetute di 14 mg. Se viene presa la decisione di interrompere il trattamento con teriflunomide, l'inizio di altre terapie durante l'intervallo di 5 emivite della teriflunomide (circa 3,5 mesi sebbene possa essere più lungo in alcuni pazienti) determinerà un'esposizione concomitante a teriflunomide, che può indurre un effetto additivo sul sistema immunitario. È pertanto indicata cautela.

Interferenza nella determinazione dei livelli di calcio ionizzato

La misurazione dei livelli di calcio ionizzato può indicare dei valori falsamente ridotti durante il trattamento con leflunomide e/o teriflunomide (il metabolita attivo di leflunomide) a seconda del tipo di strumento utilizzato per l'analisi del calcio ionizzato (ad es. emogasanalizzatore). Di conseguenza deve essere messa in questione la plausibilità della riduzione dei livelli di calcio ionizzato osservata nei pazienti sottoposti al trattamento con leflunomide o teriflunomide. In caso di misurazioni dubbiose, si raccomanda di determinare la calcemia totale corretta in base all'albumina.

Popolazione pediatrica

Pancreatite
Nella sperimentazione clinica pediatrica sono stati osservati casi di pancreatite, alcuni di essi acuti, nei pazienti che ricevevano teriflunomide (vedere paragrafo 4.8). I sintomi clinici includevano dolore addominale, nausea e/o vomito. In questi pazienti, l'amilasi e la lipasi nel siero risultavano elevate. Il tempo di insorgenza variava da alcuni mesi fino a tre anni. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite. In caso di sospetta pancreatite, è necessario misurare i valori degli enzimi pancreatici e dei parametri di laboratorio correlati. Se la pancreatite è confermata, teriflunomide deve essere interrotta e deve essere avviata una procedura di eliminazione accelerata (vedere paragrafo 5.2).

Eccipienti con effetti noti

Lattosio
Le compresse di Teriflunomide Viatris contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche di altre sostanze sulla teriflunomide

La via di biotrasformazione primaria per teriflunomide è l'idrolisi, mentre l'ossidazione è una via minore.

Induttori potenti del citocromo P450 (CYP) e induttori dei trasportatori
La somministrazione concomitante di dosi ripetute (600 mg una volta al giorno per 22 giorni) di rifampicina (un induttore del CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), così come quella di un induttore dei trasportatori di efflusso P-glicoproteina [P-gp] e proteina di resistenza al carcinoma mammario [BCRP] con teriflunomide (dose singola di 70 mg) ha determinato una riduzione di circa il 40% dell'esposizione alla teriflunomide. La rifampicina e altri induttori potenti noti del CYP e dei trasportatori, quali carbamazepina, fenobarbital, fenitoina e iperico, devono essere usati con cautela durante il trattamento con teriflunomide.

Colestiramina o carbone attivo
A meno che non si desideri un'eliminazione accelerata, si raccomanda di non trattare i pazienti che assumono teriflunomide con colestiramina o carbone attivo perché ciò determina una riduzione rapida e significativa della concentrazione plasmatica della teriflunomide. Si ritiene che il meccanismo sia dovuto all'interruzione del ricircolo enteroepatico e/o la dialisi gastrointestinale della teriflunomide.

Interazioni farmacocinetiche di teriflunomide su altre sostanze

Effetto di teriflunomide sul substrato del CYP2C8: repaglinide
Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC della repaglinide (rispettivamente di 1,7 e 2,4 volte), a indicare che teriflunomide è un inibitore del CYP2C8 *in vivo*. Pertanto, i medicinali metabolizzati dal CYP2C8, quali repaglinide, paclitaxel, pioglitazone o rosiglitazone, devono essere usati con cautela durante il trattamento con teriflunomide.

Effetto di teriflunomide sui contraccettivi orali: 0,03 mg etinilestradiolo e 0,15 mg levonorgestrel
Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC_{0-24} dell'etinilestradiolo (rispettivamente di 1,58 e di 1,54 volte) e della C_{max} e dell'AUC_{0-24} del levonorgestrel (rispettivamente di 1,33 e di 1,41 volte). Sebbene non ci si aspetti che questa interazione della teriflunomide influisca negativamente sull'efficacia dei contraccettivi orali, se ne deve tenere conto nella scelta o nell'aggiustamento del trattamento contraccettivo orale usato in associazione con teriflunomide.

Effetto di teriflunomide sul substrato del CYP1A2: caffeina
Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservata una diminuzione dei valori medi della C_{max} e dell'AUC della caffeina (substrato del CYP1A2), rispettivamente del 18% e del 55%, a indicare che teriflunomide può essere un debole induttore del CYP1A2 *in vivo*. Pertanto, i medicinali metabolizzati dal CYP1A2 (quali duloxetina, alosetron, teofillina e tizanidina) devono essere usati con cautela durante il trattamento con teriflunomide in quanto questa può determinare una riduzione dell'efficacia di tali prodotti medicinali.

Effetto di teriflunomide sul warfarin
La somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide non ha determinato alcun effetto sulla farmacocinetica di S-warfarin, a indicare che teriflunomide non è un inibitore o un induttore del CYP2C9. Si è tuttavia osservata una riduzione del 25% nel picco del rapporto internazionale normalizzato (INR) quando teriflunomide è stata somministrata in concomitanza con il warfarin rispetto al warfarin in monoterapia. Pertanto, quando il warfarin è somministrato in concomitanza con teriflunomide, si raccomanda un attento monitoraggio dell'INR.

Effetto di teriflunomide sui substrati del trasportatore anionico organico 3 (OAT3)
Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC del cefaclor (rispettivamente di 1,43 e di 1,54 volte), a indicare che teriflunomide è un inibitore dell'OAT3 *in vivo*. Si raccomanda pertanto cautela quando si somministra teriflunomide in concomitanza con substrati dell'OAT3, quali cefaclor, benzilpenicillina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofene, furosemide, cimetidina, metotrexato e zidovudina.

Effetto di teriflunomide sui substrati della BCRP e/o dei polipeptidi B1 e B3 di trasporto anionico organico (OATP1B1/B3)
Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC della rosuvastatina (rispettivamente di 2,65 e di 2,51 volte). Tuttavia, questo aumento dell'esposizione plasmatica alla rosuvastatina non ha apparentemente influito sull'attività della HMG-CoA reduttasi. Si raccomanda di ridurre la dose della rosuvastatina del 50% quando la si somministra in concomitanza con teriflunomide. Per altri substrati della BCRP (ad es. metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) e della famiglia OATP, in particolare gli inibitori della HMG-Co reduttasi (ad es. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinide, repaglinide, rifampicina), si deve prestare cautela in caso di somministrazione concomitante con teriflunomide. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di un'esposizione eccessiva ai medicinali e si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso nei soggetti di sesso maschile

Il rischio di tossicità embrio-fetale maschio-mediata indotto dal trattamento con teriflunomide è considerato basso (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di teriflunomide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Teriflunomide può causare gravi difetti alla nascita se somministrata durante la gravidanza. Teriflunomide è controindicata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e dopo il trattamento fino a quando le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide sono superiori a 0,02 mg/L. Durante questo periodo le donne devono discutere con il medico di qualsiasi intenzione di interrompere o cambiare il metodo di contraccezione. Le bambine e/o i genitori/caregiver delle bambine devono essere informati della necessità di contattare il medico una volta che la bambina in trattamento con teriflunomide abbia il menarca. Alle pazienti che entrano in età fertile deve essere fornita consulenza sulla contraccezione e sul potenziale rischio per il feto. Deve essere preso in considerazione il rinvio a un ginecologo.

La paziente deve essere informata della necessità di riferire immediatamente al medico qualsiasi ritardo del ciclo mestruale o qualsiasi altro motivo che faccia sospettare una gravidanza; la paziente deve interrompere l'assunzione di teriflunomide, dovrà essere eseguito un test di gravidanza e qualora il risultato fosse positivo, il medico e la paziente dovranno parlare dei rischi per la gravidanza. È possibile che una riduzione rapida del livello ematico di teriflunomide, ottenuta mediante la procedura di eliminazione accelerata descritta di seguito, eseguita al primo ritardo del ciclo mestruale, possa diminuire il rischio per il feto.
Per le donne trattate con teriflunomide, che desiderano iniziare una gravidanza, l'assunzione del medicinale deve essere interrotta e si raccomanda una procedura di eliminazione accelerata per raggiungere in maniera più rapida una concentrazione inferiore a 0,02 mg/L (vedere di seguito).

Senza una procedura di eliminazione accelerata, ci si aspetta che i livelli plasmatici di teriflunomide siano superiori a 0,02 mg/L mediamente per 8 mesi. Tuttavia, in alcuni pazienti possono essere

necessari anche 2 anni per raggiungere una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/L. Pertanto le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide devono essere misurate prima che la donna provi ad iniziare una gravidanza. Una volta determinato che la concentrazione plasmatica di teriflunomide è inferiore a 0,02 mg/L, la concentrazione plasmatica deve essere misurata nuovamente dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/L, non ci si aspetta che ci sia alcun rischio per il feto.
Per ulteriori informazioni sull'analisi dei campioni, contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o il suo rappresentante locale (vedere paragrafo 7).

Procedura di eliminazione accelerata
Dopo l'interruzione del trattamento con teriflunomide:

- somministrare 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni; se la dose di 8 g di colestiramina 3 volte al giorno non è tollerata, si possono somministrare 4 g di colestiramina tre volte al giorno
- in alternativa, somministrare 50 g di carbone attivo in polvere ogni 12 ore per un periodo di 11 giorni.

Tuttavia, anche dopo una delle procedure di eliminazione accelerata, è necessario verificare il valore della concentrazione plasmatica con 2 analisi separate eseguite a un intervallo di almeno 14 giorni e lasciare trascorrere un periodo di un mese e mezzo tra la prima rilevazione di una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/L e la fecondazione.
Sia la colestiramina che il carbone attivo in polvere possono influire sull'assorbimento degli estrogeni e dei progestinici, quindi la contraccezione con contraccettivi orali può non essere affidabile durante la procedura di eliminazione accelerata eseguita con colestiramina o carbone attivo in polvere. Si raccomanda l'uso di metodi contraccettivi alternativi.

Allattamento

Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di teriflunomide nel latte materno. Teriflunomide è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

I risultati degli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Sebbene non siano disponibili dati relativi all'uomo, non si prevedono effetti sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Teriflunomide non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.
In caso di reazioni avverse quali capogiro, che sono state segnalate con il composto di origine leflunomide, la capacità del paziente di concentrarsi e di reagire in modo corretto può essere compromessa. In questi casi, i pazienti devono astenersi dal guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con teriflunomide (7 mg e 14 mg) sono state: cefalea (17,8%, 15,7%), diarrea (13,1%, 13,6%), ALT aumentata (13%, 15%), nausea (8%, 10,7%) e alopecia (9,8%, 13,5%). In generale, cefalea, diarrea, nausea e alopecia sono risultate da lievi a moderate, transitorie e raramente hanno causato l'interruzione del trattamento.

Teriflunomide è il metabolita principale della leflunomide. Il profilo di sicurezza della leflunomide in pazienti affetti da artrite reumatoide o artrite psoriasica può essere pertinente quando si prescriva teriflunomide a pazienti affetti da SM.

Tabella delle reazioni avverse

Teriflunomide è stata valutata in un totale di 2 267 pazienti esposti a teriflunomide (1 155 a teriflunomide 7 mg e 1 112 a teriflunomide 14 mg) una volta al giorno per una durata mediana di circa 672 giorni in quattro studi controllati con placebo (1 045 e 1 002 pazienti per teriflunomide 7 mg e 14 mg, rispettivamente) e uno studio di confronto con farmaco attivo (110 pazienti in ciascuno dei gruppi di trattamento con teriflunomide) in pazienti adulti con forme recidivanti di SM (Sclerosi multipla recidivante, RMS).

Di seguito sono elencate le reazioni avverse segnalate con teriflunomide in studi controllati con placebo, segnalate con teriflunomide 7 mg o 14 mg da studi clinici in pazienti adulti. Le categorie di frequenza erano definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1 000, <1/100), raro (≥1/10 000, <1/1 000), molto raro (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Frequenza non nota**
Infezioni ed infestazioni		Influenza, Infezione delle vie respiratorie superiori, Infezione delle vie urinarie, Bronchite, Sinusite, Faringite, Cistite, Gastroenterite virale, Infezione da virus dell'herpes[b], Infezione dentaria, Laringite, Tinea pedis	Infezioni severe inclusa la sepsi[a]			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia[b], Anemia	Lieve trombocitopenia (piastrine <100 G/L)			
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche lievi	Reazioni di ipersensibilità (immediata o ritardata) incluse anafilassi e angioedema			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Dislipidemia			
Disturbi psichiatrici		Ansia				
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Parestesia, Sciatica, Sindrome del tunnel carpale	Iperestesia, Nevralgia, Neuropatia periferica			
Patologie cardiache		Palpitazioni				
Patologie vascolari		Ipertensione[b]				

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Malattia polmonare interstiziale			Ipertensione polmonare
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea	Pancreatite[b,c], Dolore addominale superiore, Vomito, Mal di denti	Stomatite, Colite			
Patologie epatobiliari	Aumento di alanina aminotransferasi (ALT) [b]	Aumento di gamma-glutamiltransferasi (GGT)[b], Aumento di aspartato aminotransferasi[b]		Epatite acuta		Danno epatico da farmaci (DILI)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Eruzione cutanea, Acne	Patologie delle unghie, Psoriasi (inclusa la forma pustolosa)[a,b], Reazioni cutanee severe[a]			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico, Mialgia, Artralgia				
Patologie renali e urinarie		Pollachiuria				
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore, Astenia[a]				
Esami diagnostici		Calo ponderale, Diminuzione della conta dei neutrofili[b], Diminuzione della conta leucocitaria[b], Creatin fosfochinasi ematica aumentata				
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Dolore post-traumatico			

[a]: fare riferimento alla descrizione dettagliata nella sezione relativa
[b]: vedere paragrafo 4.4
[c]: in base a uno studio clinico controllato condotto in pazienti pediatrici la frequenza è "comune" nei bambini; la frequenza è "non comune" negli adulti

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Alopecia
È stata segnalata alopecia sotto forma di diradamento dei capelli, diminuzione della densità dei capelli, perdita di capelli, associata o meno a variazione della consistenza dei capelli, nel 13,9% dei pazienti trattati con 14 mg di teriflunomide rispetto al 5,1% dei pazienti trattati con placebo. Nella maggior parte dei casi è stata descritta come diffusa o generalizzata sul cuoio capelluto (non è stata segnalata perdita totale dei capelli), si è verificata più spesso durante i primi 6 mesi e si è risolta in 121 dei 139 (87,1%) pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. Il trattamento è stato interrotto a causa di alopecia nell'1,3% dei pazienti nel gruppo teriflunomide 14 mg rispetto allo 0,1% dei pazienti nel gruppo placebo.

Effetti epatici
Nel corso di studi controllati con placebo in pazienti adulti si è osservato:

Aumento dell'ALT (in base ai dati di laboratorio) rispetto allo stato basale - popolazione di sicurezza in studi controllati con placebo		
	Placebo (N=997)	**Teriflunomide 14 mg (N=1 002)**
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 ULN e TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Lievi aumenti della transaminasi, ALT inferiore o uguale a 3 volte l'ULN, si sono osservati più frequentemente nei gruppi trattati con teriflunomide rispetto ai gruppi trattati con placebo. La frequenza di aumenti oltre 3 volte l'ULN e superiori era equilibrata tra i gruppi di trattamento. Questi aumenti delle transaminasi si sono verificati prevalentemente nei primi 6 mesi della terapia e sono stati reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Il tempo di recupero variava da qualche mese a qualche anno.

Effetti sulla pressione arteriosa
Nel corso di studi controllati con placebo in pazienti adulti è stato stabilito che:
- la pressione arteriosa sistolica era >140 mmHg nel 19,9% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 15,5% dei pazienti trattati con placebo;
- la pressione arteriosa sistolica era >160 mmHg nel 3,8% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 2,0% dei pazienti trattati con placebo;
- la pressione arteriosa diastolica era >90 mmHg nel 21,4% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 13,6% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni
Nel corso di studi controllati con placebo in pazienti adulti, non si è osservato un aumento delle infezioni severe con teriflunomide 14 mg (2,7%) rispetto al placebo (2,2%). Sono state contratte infezioni opportunistiche severe nello 0,2% di ciascun gruppo. Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono state segnalate infezioni severe inclusa la sepsi, a volte fatali.

Effetti ematologici
Nel corso di studi controllati con placebo su teriflunomide in pazienti adulti, è stata osservata una riduzione della conta leucocitaria media (<15% rispetto ai livelli basali, diminuzione prevalentemente di neutrofili e linfociti), sebbene in alcuni pazienti sia stata riscontrata una diminuzione maggiore. La riduzione nella conta media rispetto al basale si è verificata durante le prime 6 settimane, quindi i valori si sono stabilizzati nel tempo durante il trattamento, ma a livelli inferiori (una riduzione inferiore al 15% rispetto ai valori basali). L'effetto sui globuli rossi (<2%) e sulla conta piastrinica (<10%) è risultato meno pronunciato.

Neuropatia periferica
Nel corso di studi controllati con placebo in pazienti adulti, è stata segnalata neuropatia periferica, comprese polineuropatia e mononeuropatia (ad es. sindrome del tunnel carpale), con maggiore frequenza nei pazienti trattati con teriflunomide che in quelli che assumevano il placebo. Negli studi registrativi controllati con placebo, l'incidenza di neuropatia periferica confermata mediante esami di conduzione nervosa era del 1,9% (17 pazienti su 898) con 14 mg di teriflunomide e dello 0,4% (4 pazienti su 898) con il placebo. Il trattamento è stato interrotto in 5 pazienti con neuropatia periferica trattati con 14 mg di teriflunomide. In 4 di questi pazienti è stato segnalato un recupero dopo l'interruzione del trattamento.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
Non sembra esserci un aumento nel rischio di malignità con teriflunomide nell'esperienza degli studi clinici. Il rischio di malignità, in particolare di disturbi linfoproliferativi, è aumentato con l'uso di alcuni altri farmaci che agiscono sul sistema immunitario (effetto di classe).

Reazioni cutanee severe
Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati casi di reazioni cutanee severe con teriflunomide (vedere paragrafo 4.4).

Astenia
Nel corso di studi controllati verso placebo in pazienti adulti, le frequenze di comparsa di astenia sono state 2,0%, 1,6% e 2,2% nei gruppi placebo, teriflunomide 7 mg e teriflunomide 14 mg, rispettivamente.

Psoriasi
Negli studi controllati con placebo, la frequenza della psoriasi è stata pari rispettivamente a 0,3%, 0,3% e 0,4% nei gruppi placebo, teriflunomide 7 mg e teriflunomide 14 mg.

Patologie gastrointestinali
La pancreatite è stata segnalata in maniera non frequente successivamente alla commercializzazione di teriflunomide negli adulti, inclusi casi di pancreatite necrotizzante e pseudocisti pancreatica. Gli eventi pancreatici possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con teriflunomide e possono portare al ricovero in ospedale e/o possono richiedere un trattamento correttivo.

<u>Popolazione pediatrica</u>

Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e 17 anni) che ricevevano teriflunomide ogni giorno è risultato simile a quello dei pazienti adulti. Tuttavia, nello studio pediatrico (166 pazienti: 109 nel gruppo teriflunomide e 57 nel gruppo placebo), sono stati segnalati casi di pancreatite nell'1,8% (2/109) dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto all'assenza di casi nel gruppo placebo, nel corso della fase di doppio cieco. Uno di questi eventi ha causato il ricovero in ospedale e ha richiesto un trattamento correttivo. Nei pazienti pediatrici trattati con teriflunomide nella fase in aperto dello studio, sono stati segnalati altri 2 casi di pancreatite (uno di essi come evento grave, l'altro come evento non grave di lieve intensità) e un caso di pancreatite acuta grave (con pseudo-papilloma). In due di questi tre pazienti, la pancreatite ha richiesto il ricovero in ospedale. I sintomi clinici includevano dolore addominale, nausea e/o vomito e i pazienti presentavano livelli elevati di amilasi e lipasi nel siero. Tutti i pazienti si sono ripresi dopo l'interruzione del trattamento, la procedura di eliminazione accelerata (vedere paragrafo 4.4) e il trattamento correttivo.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate più frequentemente nella popolazione pediatrica rispetto alla popolazione adulta:

- È stata segnalata alopecia nel 22,0% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto al 12,3% dei pazienti trattati con placebo.
- Sono state segnalate infezioni nel 66,1% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto al 45,6% dei pazienti trattati con placebo. Tra queste, rinofaringite e infezioni del tratto respiratorio superiore sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con teriflunomide.

- È stato segnalato un aumento della CPK nel 5,5% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte dei casi era associata a esercizio fisico documentato.
- È stata segnalata parestesia nell'11,0% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con placebo.
- È stato segnalato dolore addominale nell'11,0% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non vi è esperienza su sovradosaggio o intossicazione da teriflunomide nell'uomo. Teriflunomide 70 mg al giorno è stata somministrata fino a 14 giorni in soggetti sani e le reazioni avverse erano compatibili con il profilo di sicurezza della teriflunomide nei pazienti affetti da SM.

Gestione

In caso di sovradosaggio o intossicazione rilevante, si raccomanda di somministrare colestiramina o carbone attivo per accelerare l'eliminazione. La procedura di eliminazione raccomandata prevede 8 g di colestiramina tre volte al giorno per 11 giorni. Se questa posologia non è ben tollerata, è possibile somministrare 4 g di colestiramina tre volte al giorno per 11 giorni. In alternativa, qualora la colestiramina non fosse disponibile, è possibile altresì somministrare 50 g di carbone attivo due volte al giorno per 11 giorni. Inoltre, se necessario per motivi di tollerabilità, la somministrazione di colestiramina o di carbone attivo non deve obbligatoriamente avvenire in giorni consecutivi (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressivi, immunosoppressivi ad azione selettiva, codice ATC: L04AA31.

Meccanismo d'azione

La teriflunomide è un farmaco immunomodulante caratterizzato da proprietà antinfiammatorie, che inibisce in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidroorotato deidrogenasi (DHO-DH), che si collega funzionalmente con la catena respiratoria. Come conseguenza dell'inibizione, teriflunomide generalmente riduce la proliferazione delle cellule in rapida divisione che dipendono dalla sintesi *de novo* della pirimidina per espandersi. L'esatto meccanismo con il quale teriflunomide esercita il proprio effetto terapeutico nella SM non è completamente chiaro, ma è mediato da un ridotto numero di linfociti.

Effetti farmacodinamici

Sistema immunitario
Effetti sul numero di cellule immunitarie nel sangue: negli studi controllati con placebo, teriflunomide 14 mg una volta al giorno ha determinato una lieve riduzione media della conta linfocitaria, inferiore a

0,3 x 10^9/L, che si è verificata nei primi 3 mesi di trattamento; i livelli sono stati mantenuti fino alla fine del trattamento.

Potenziale per il prolungamento dell'intervallo QT
In uno studio di valutazione dell'intervallo QT controllato con placebo, condotto in soggetti sani, teriflunomide a concentrazioni medie allo steady state non ha mostrato alcun potenziale di prolungamento dell'intervallo QTcF rispetto al placebo: la differenza media più elevata tra teriflunomide e il placebo a intervalli di tempo equivalenti è stata di 3,45 ms con il limite superiore dell'IC al 90% pari a 6,45 ms.

Effetto sulle funzionalità tubulari renali
Nel corso degli studi controllati con placebo, si sono osservate riduzioni medie dell'acido urico sierico a un intervallo del 20-30% in pazienti trattati con teriflunomide rispetto al placebo. La riduzione media del fosforo sierico era circa del 10% nel gruppo teriflunomide rispetto al placebo. Questi effetti sono considerati correlati all'aumento dell'escrezione tubulare renale e non correlati alle variazioni delle funzionalità glomerulari.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di teriflunomide è stata dimostrata in due studi controllati con placebo, TEMSO e TOWER, nel corso dei quali sono state valutate dosi di teriflunomide di 7 mg e 14 mg una volta al giorno in pazienti adulti affetti da SMR.

Nello studio TEMSO, complessivamente 1 088 pazienti affetti da SMR sono stati randomizzati a 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) di teriflunomide o placebo (n=363) per una durata di 108 settimane. Tutti i pazienti presentavano una diagnosi confermata di SM (definita in base ai criteri di McDonald (2001)), mostravano un andamento clinico recidivante, con o senza progressione, e sono incorsi in almeno 1 recidiva nell'anno precedente allo studio o in almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti allo studio. All'ingresso nello studio, i pazienti avevano un punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤5,5. L'età media della popolazione dello studio era di 37,9 anni. La maggior parte dei pazienti (91,5%) mostrava una forma recidivante-remittente di sclerosi multipla, ma un sottogruppo di pazienti presentava una forma secondaria progressiva (4,7%) o una forma recidivante progressiva (3,9%) di sclerosi multipla. Il numero medio di recidive nel corso dell'anno precedente l'inclusione nello studio era pari a 1,4, con il 36,2% dei pazienti che presentavano lesioni captanti il gadolinio al basale. Il valore di EDSS mediano al basale era di 2,50; 249 pazienti (22,9%) avevano un punteggio EDSS al basale >3,5. La durata media di malattia, dalla comparsa dei primi sintomi, era di 8,7 anni. La maggior parte dei pazienti (73%) non aveva ricevuto una terapia "disease modifying" (in grado di modificare il decorso della malattia) nei due anni precedenti l'ingresso nello studio. I risultati dello studio sono riportati nella Tabella 1.

I risultati del follow-up a lungo termine dello studio di estensione del TEMSO sulla sicurezza (durata mediana complessiva del trattamento circa 5 anni, durata massima del trattamento circa 8,5 anni) non hanno evidenziato alcun dato nuovo o inatteso relativo al profilo di sicurezza.

Nello studio TOWER, complessivamente 1 169 pazienti affetti da SMR sono stati randomizzati a 7 mg (n=408) o 14 mg (n=372) di teriflunomide o placebo (n=389) per una durata variabile del trattamento terminato 48 settimane dopo la randomizzazione dell'ultimo paziente. Tutti i pazienti presentavano una diagnosi confermata di SM (definita in base ai criteri di McDonald (2005)), mostravano un andamento clinico recidivante, con o senza progressione, e sono incorsi in almeno 1 recidiva nell'anno precedente allo studio o in almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti allo studio. All'ingresso nello studio, i pazienti avevano un punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤5,5. L'età media della popolazione dello studio era di 37,9 anni. La maggior parte dei pazienti (97,5%) mostrava una forma recidivante-remittente di sclerosi multipla, ma un sottogruppo di pazienti presentava una forma secondaria progressiva (0,8%) o una forma recidivante progressiva (1,7%) di sclerosi multipla. Il numero medio di recidive nel corso dell'anno precedente l'inclusione nello studio era pari a 1,4. Pazienti che presentavano lesioni captanti il gadolinio al basale: nessun dato. Il valore di EDSS mediano al basale era di 2,50; 298 pazienti (25,5%) avevano un punteggio EDSS al basale >3,5.

La durata media di malattia, dalla comparsa dei primi sintomi, era di 8,0 anni. La maggior parte dei pazienti (67,2%) non aveva ricevuto una terapia "disease modifying" (in grado di modificare il decorso della malattia) nei due anni precedenti l'ingresso nello studio. I risultati dello studio sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1 - Principali risultati (per la dose approvata, popolazione ITT)

	Studio TEMSO		**Studio TOWER**	
	Teriflunomide 14 mg	**Placebo**	**Teriflunomide 14 mg**	**Placebo**
N	**358**	**363**	**370**	**388**
Outcome clinici				
Tasso annualizzato di recidive	0,37	0,54	0,32	0,50
Differenza di rischio ($CI_{95\%}$)	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Assenza di recidive settimana 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Rapporto di rischio ($CI_{95\%}$)	0,72 (0,58; 0,89)**		0,63 (0,50; 0,79)****	
Progressione della disabilità sostenuta per 3 mesi settimana 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Rapporto di rischio ($CI_{95\%}$)	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
Progressione della disabilità sostenuta per 6 mesi settimana 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Rapporto di rischio ($CI_{95\%}$)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
Endpoint di RM			Non misurata	
Variazione del carico di malattia settimana 108(1)	0,72	2,21		
Variazione rispetto al placebo	67%***			
Numero medio di lesioni captanti il gadolinio alla settimana 108	0,38	1,18		
Variazione rispetto al placebo ($CI_{95\%}$)	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Numero di lesioni attive esclusive per esame	0,75	2,46		
Variazione rispetto al placebo ($CI_{95\%}$)	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 **p<0.01 *p<0,05 rispetto al placebo
(1) Carico di malattia: volume totale delle lesioni (ipointense in T2 e T1) in mL

Efficacia nei pazienti con elevata attività di malattia:
È stato osservato un effetto consistente del trattamento sulle recidive e sulla progressione della disabilità sostenuta per 3 mesi in un sottogruppo di pazienti dello studio TEMSO (n=127) che presentavano un'elevata attività di malattia. In funzione del disegno dello studio l'elevata attività di malattia è stata definita come 2 o più recidive in un anno, con una o più lesioni captanti gadolinio alla RMN cerebrale. Simili analisi di sottogruppo non sono state effettuate nello studio TOWER e non sono stati raccolti dati di RMN.
Non ci sono dati disponibili nei pazienti che hanno fallito il trattamento con un ciclo completo ed adeguato (in genere, almeno un anno di trattamento) di interferone beta che abbiano manifestato almeno 1 recidiva nell'anno precedente durante il trattamento, ed almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RMN cerebrale o almeno 1 lesione captante il gadolinio, o pazienti che abbiano presentato una frequenza di recidive immodificata o aumentata nell'anno immediatamente precedente se confrontata con quella dei 2 anni prima.

TOPIC è uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato dosi di teriflunomide 7 mg e 14 mg una volta al giorno fino a 108 settimane in pazienti con un primo episodio clinico di demielinizzazione (età media 32,1 anni). L'endpoint primario era il tempo ad un secondo episodio

clinico (recidiva). Un totale di 618 pazienti è stato randomizzato a ricevere 7 mg (n=205) o 14 mg (n=216) di teriflunomide o placebo (n=197). Il rischio di un secondo attacco clinico nei 2 anni è stato 35,9% nel gruppo placebo e 24,0% nel gruppo teriflunomide 14 mg (rapporto di rischio: 0,57. Intervallo di confidenza al 95%: da 0,38 a 0,87, p=0,0087). I risultati dello studio TOPIC hanno confermato l'efficacia di teriflunomide nella SMRR (inclusa la SMRR iniziale con un primo episodio di demielinizzazione e lesioni alla RMN disseminate nel tempo e nello spazio).

L'efficacia di teriflunomide è stata confrontata con quella di una somministrazione sottocutanea di interferone beta-1a (alla dose raccomandata di 44 µg tre volte alla settimana) in 324 pazienti randomizzati in uno studio (TENERE) con una durata minima di trattamento pari a 48 settimane (fino ad un massimo di 114 settimane). Il rischio di fallimento (definito come primo evento verificatosi tra recidiva confermata o interruzione definitiva del trattamento) è stato selezionato come endpoint primario. Il numero di pazienti che hanno definitivamente interrotto il trattamento nel gruppo teriflunomide 14 mg è risultato pari a 22 su 111 (19,8%), a causa di comparsa di eventi avversi (10,8%), mancanza di efficacia (3,6%) altri motivi (4,5%) o perdita al follow-up (0,9%). Il numero di pazienti che hanno definitivamente interrotto il trattamento nel gruppo somministrazione sottocutanea di interferone beta-1a è risultato pari a 30 su 104 (28,8%), a causa di comparsa di eventi avversi (21,2%), mancanza di efficacia (1,9%) altri motivi (4,8%) o scarsa compliance al protocollo (1%). Teriflunomide 14 mg/die non è risultata superiore all'interferone beta-1a per l'endpoint primario: la percentuale stimata di pazienti con fallimento della terapia alla 96^ settimana utilizzando il metodo di Kaplan-Meier era del 41,1% rispetto al 44,4% (gruppo teriflunomide 14 mg verso interferone beta-1a, p= 0,595).

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni di età)
Lo studio EFC11759/TERIKIDS era uno studio internazionale in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente, che ha valutato dosi giornaliere di teriflunomide (aggiustate per ottenere un'esposizione equivalente alla dose di 14 mg negli adulti) per un massimo di 96 settimane, seguito da un periodo di estensione in aperto. Tutti i pazienti hanno manifestato almeno 1 recidiva nel corso di 1 anno o almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti allo studio. Sono state eseguite valutazioni neurologiche allo screening e ogni 24 settimane fino al completamento e durante le visite non programmate dovute a sospette recidive. I pazienti con recidiva clinica o elevate attività RMN di almeno 5 lesioni in T2 nuove o allargate in 2 scansioni consecutive sono entrati prima delle 96 settimane nel periodo di estensione in aperto per garantire il trattamento attivo. L'endpoint primario è stato il tempo trascorso tra la randomizzazione e la prima recidiva clinica. Il tempo alla prima recidiva clinica confermata o all'elevata attività RMN, a seconda di quale delle due si fosse verificato prima, è stato predefinito come analisi di sensibilità, in quanto include sia le condizioni cliniche che le condizioni RMN per il passaggio al periodo di estensione in aperto.

È stato randomizzato un totale di 166 pazienti con un rapporto 2:1 per ricevere teriflunomide (n=109) o placebo (n=57). All'ingresso, i pazienti dello studio presentavano un punteggio EDSS ≤5,5; l'età media era di 14,6 anni; il peso medio era di 58,1 kg; la durata media della patologia alla diagnosi era di 1,4 anni; la media delle lesioni in T1 captanti il gadolinio per scansione RMN era 3,9 al basale. Tutti i pazienti presentavano SM recidivante-remittente con un punteggio EDSS mediano di 1,5 al basale. Il tempo di trattamento medio è stato di 362 giorni con il placebo e 488 giorni con teriflunomide. Il passaggio dal periodo in doppio cieco al trattamento in aperto a causa dell'elevata attività RMN è risultato più frequente del previsto, e più frequente e precoce nel gruppo placebo rispetto al gruppo teriflunomide (26% nel gruppo placebo, 13% nel gruppo teriflunomide).

Teriflunomide ha ridotto il rischio di recidiva clinica del 34% rispetto al placebo, senza raggiungere significatività statistica (p=0,29) (Tabella 2). Nell'analisi di sensibilità predefinita, teriflunomide ha raggiunto una riduzione statisticamente significativa nel rischio combinato di recidiva clinica o elevata attività RMN del 43% rispetto al placebo (p=0,04) (Tabella 2).

Teriflunomide ha ridotto significativamente il numero di lesioni in T2 nuove e allargate per scansione del 55% (p=0,0006) (l'analisi post-hoc è stata inoltre aggiustata secondo i conteggi T2 al basale: 34%, p=0,0446) e il numero di lesioni in T1 captanti il gadolinio per scansione del 75% (p<0,0001) (Tabella 2).

Tabella 2 - Risultati clinici e RMN di EFC11759/TERIKIDS

Popolazione ITT EFC11759	**Teriflunomide (N=109)**	**Placebo (N=57)**
Endpoint clinici		
Tempo alla prima recidiva clinica confermata, Probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata alla Settimana 96 *Probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata alla Settimana 48*	0,39 (0,29; 0,48) *0,30 (0,21; 0,39)*	0,53 (0,36; 0,68) *0,39 (0,30; 0,52)*
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,66 (0,39; 1,11)^	
Il tempo alla prima recidiva clinica confermata o all'elevata attività RMN, Probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata o dell'elevata attività RMN alla Settimana 96 *Probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata o dell'elevata attività RMN alla Settimana 48*	0,51 (0,41; 0,60) *0,38 (0,29; 0,47)*	0,72 (0,58; 0,82) *0,56 (0,42; 0,68)*
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Endpoint RMN chiave		
Numero aggiustato di lesioni in T2 nuove o allargate, Stima (IC al 95%) *Stima (IC al 95%), anche analisi post-hoc aggiustata secondo i conteggi T2 al basale*	4,74 (2,12; 10,57) *3,57 (1,97; 6,46)*	10,52 (4,71; 23,50) *5,37 (2,84; 10,16)*
Rischio relativo (IC al 95%) Rischio relativo (IC al 95%), *anche analisi post-hoc aggiustata secondo i conteggi T2 al basale*	0,45 (0,29; 0,71)** *0,67 (0,45; 0,99)**	
Numero aggiustato di lesioni in T1 captanti il gadolinio, Stima (IC al 95%)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Rischio relativo (IC al 95%)	0,25 (0,13; 0,51)***	
^p≥0,05 in confronto al placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 La probabilità è basata sullo stimatore di Kaplan-Meier e la Settimana 96 indica il trattamento di fine studio (EOT).		

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente teriflunomide nei bambini di età compresa tra la nascita e meno di 10 anni in trattamento per sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tempo mediano per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime è compreso tra 1 e 4 ore post-dose dopo la somministrazione orale ripetuta di teriflunomide, la cui biodisponibilità è elevata (circa il 100%)002E

Il cibo non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica della teriflunomide.

Dai valori medi previsti dei parametri farmacocinetici calcolati con un'analisi di farmacocinetica di popolazione (PopPK) utilizzando dati provenienti da volontari sani e pazienti affetti da SM, si osserva un avvicinamento lento alla concentrazione dello steady state (ovvero circa 100 giorni [3,5 mesi] per

raggiungere concentrazioni allo steady state del 95%) e il tasso di accumulo stimato dell'AUC è di circa 34 volte.

Distribuzione

Teriflunomide si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (>99%), probabilmente all'albumina, e si distribuisce principalmente nel plasma. Il volume di distribuzione è di 11 l dopo una singola somministrazione per via endovenosa (EV). Tuttavia, probabilmente, questo valore è sottostimato perché nel ratto si è osservata un'ampia distribuzione negli organi.

Biotrasformazione

Teriflunomide è metabolizzata in misura moderata ed è l'unico componente rilevato nel plasma. La via di biotrasformazione primaria per teriflunomide è l'idrolisi, mentre l'ossidazione è una via minore. Le vie secondarie comprendono ossidazione, N-acetilazione e coniugazione con solfato.

Eliminazione

Teriflunomide viene escreta nel tratto gastrointestinale, prevalentemente attraverso la bile, sotto forma di sostanza attiva immodificata e molto probabilmente per secrezione diretta. Teriflunomide è un substrato del trasportatore di efflusso BCRP, che può intervenire nella secrezione diretta. Nell'arco di 21 giorni, il 60,1% della dose somministrata è escreto con le feci (37,5%) e con le urine (22,6%). Dopo la procedura di eliminazione accelerata con la colestiramina ne è stato recuperato un altro 23,1% (prevalentemente nelle feci). In base alla predizione individuale dei parametri farmacocinetici utilizzando il modello di analisi farmacocinetica di popolazione (PopPK) per teriflunomide nei volontari sani e nei pazienti affetti da SM, il $t_{1/2z}$ mediano era di circa 19 giorni dopo dosi ripetute di 14 mg. Dopo una singola somministrazione endovenosa, la clearance totale della teriflunomide dall'organismo è di 30,5 mL/ora.

Procedura di eliminazione accelerata: colestiramina e carbone attivo
L'eliminazione della teriflunomide dalla circolazione può essere accelerata mediante la somministrazione di colestiramina o carbone attivo, che presumibilmente interrompe il processo di riassorbimento a livello intestinale. Le concentrazioni di teriflunomide misurate durante una procedura di 11 giorni per accelerare l'eliminazione del medicinale con 8 g di colestiramina tre volte al giorno, 4 g di colestiramina tre volte al giorno o 50 g di carbone attivo due volte al giorno, dopo l'interruzione del trattamento con teriflunomide, hanno mostrato che questi regimi erano efficaci nell'accelerare l'eliminazione della teriflunomide e determinavano una riduzione di oltre il 98% delle concentrazioni plasmatiche di teriflunomide; la colestiramina esercitava un effetto più rapido rispetto al carbone attivo. Dopo l'interruzione di teriflunomide e la somministrazione di 8 g di colestiramina tre volte al giorno, la concentrazione plasmatica di teriflunomide si è ridotta del 52% alla fine del giorno 1, del 91% alla fine del giorno 3, del 99,2% alla fine del giorno 7 e del 99,9% alla fine del giorno 11. La scelta tra le 3 procedure di eliminazione dipende dalla tollerabilità del paziente. Se 8 g di colestiramina tre volte al giorno non sono ben tollerati, è possibile somministrare 4 g di colestiramina tre volte al giorno. In alternativa, è possibile altresì somministrare carbone attivo (gli 11 giorni non devono essere necessariamente consecutivi a meno che vi sia l'esigenza di ridurre rapidamente la concentrazione plasmatica di teriflunomide).

Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica aumenta in modo proporzionale alla dose dopo la somministrazione orale di 7-14 mg di teriflunomide.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Sesso e popolazione anziana
In base all'analisi di farmacocinetica di popolazione (PopPK) sono state identificate varie fonti di variabilità intrinseca nei soggetti sani e nei pazienti affetti da SM: età, peso corporeo, sesso, razza e livelli di albumina e bilirubina. Ciononostante, il loro impatto rimane limitato (≤31%).

Compromissione epatica
La compromissione epatica lieve e moderata non influisce sulla farmacocinetica della teriflunomide, pertanto non è previsto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. Tuttavia, teriflunomide è controindicata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Compromissione renale
La compromissione epatica severa non influisce sulla farmacocinetica della teriflunomide, pertanto non è previsto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa.

Popolazione pediatrica
Nei pazienti pediatrici con peso corporeo >40 kg trattati con 14 mg una volta al giorno, le esposizioni allo steady state erano comprese nell'intervallo osservato nei pazienti adulti trattati con lo stesso regime di dosaggio.
Nei pazienti pediatrici con peso corporeo ≤40 kg, il trattamento con 7 mg una volta al giorno (in base ai limitati dati clinici e alle simulazioni) ha portato a esposizioni allo steady state comprese nell'intervallo osservato nei pazienti adulti trattati con 14 mg una volta al giorno.
Le concentrazioni minime allo steady state osservate sono state altamente variabili tra gli individui, come osservato nei pazienti adulti affetti da SM.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità da dose ripetuta

La somministrazione orale ripetuta di teriflunomide a topi, ratti e cani per periodi rispettivamente fino a 3, 6 e 12 mesi ha rivelato che i bersagli principali della tossicità erano il midollo osseo, gli organi linfoidi, la cavità orale/il tratto gastrointestinale, gli organi riproduttivi e il pancreas. Si è inoltre evidenziato un effetto ossidativo sugli eritrociti. L'anemia, la conta delle piastrine diminuita e gli effetti sul sistema immunitario, tra cui leucopenia, linfopenia e infezioni secondarie, erano correlati agli effetti sul midollo osseo e/o sugli organi linfoidi. La maggior parte degli effetti riflette il meccanismo d'azione di base del composto (inibizione delle cellule in divisione). Gli animali sono più sensibili alla farmacologia, e quindi alla tossicità, della teriflunomide rispetto all'uomo. Di conseguenza, si è osservata tossicità negli animali a esposizioni equivalenti o inferiori ai livelli terapeutici per l'uomo.

Genotossicità e Potenziale cancerogeno

Teriflunomide non è risultata mutagena *in vitro* o clastogena *in vivo*. La clastogenicità osservata *in vitro* è stata considerata un effetto indiretto correlato allo squilibrio del pool di nucleotidi dovuto alla farmacologia dell'inibizione della DHO-DH. Il metabolita minore TFMA (4-trifluorometilanilina) ha causato mutagenicità e clastogenicità *in vitro* ma non *in vivo*.

Non si è osservata evidenza di carcinogenicità nei ratti e nei topi.

Tossicità della riproduzione

La fertilità non era alterata nel ratto, nonostante gli effetti avversi di teriflunomide sugli organi riproduttivi maschili, tra cui una conta spermatica diminuita. Non si sono osservate malformazioni esterne nella prole di ratti maschi trattati con teriflunomide prima dell'accoppiamento con ratti

femmine non trattate. Teriflunomide è risultata embriotossica e teratogena nel ratto e nel coniglio a dosi corrispondenti all'intervallo terapeutico per l'uomo. Sono stati osservati effetti avversi sulla prole anche quando teriflunomide è stata somministrata a femmine di ratto durante la gestazione e l'allattamento. Il rischio di tossicità embrio-fetale maschio-mediata indotto dal trattamento con teriflunomide è considerato basso. Si prevede che l'esposizione plasmatica stimata nella femmina attraverso lo sperma sia 100 volte inferiore all'esposizione plasmatica dopo la somministrazione di 14 mg di teriflunomide per via orale.

Tossicità negli animali giovani

I ratti giovani che hanno ricevuto teriflunomide per via orale per 7 settimane dallo svezzamento fino alla maturità sessuale non hanno mostrato effetti avversi su crescita, sviluppo fisico e neurologico, apprendimento e memoria, attività locomotoria, sviluppo sessuale o fertilità. Gli effetti avversi comprendevano anemia, riduzione della responsività linfoide, riduzione dose-dipendente della risposta anticorpale T-dipendente e considerevole riduzione delle concentrazioni di IgM e IgG, generalmente coincidenti con le osservazioni degli studi di tossicità a dose ripetuta effettuati nei ratti adulti. Tuttavia, l'aumento delle cellule B osservato nei ratti giovani non è stato osservato nei ratti adulti. La significatività di questa differenza non è nota, ma è stata dimostrata la completa reversibilità, come per la maggior parte degli altri risultati.
A causa dell'elevata sensibilità degli animali a teriflunomide, i ratti giovani sono stati esposti a livelli più bassi rispetto ai bambini e agli adolescenti alla dose umana massima raccomandata (MRHD).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Cellulosa microcristallina (E460i)
Sodio amido glicolato (tipo A)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Magnesio stearato (E470b)
Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 6000 (E1521)
Talco (E553b)
Indigo carmine - lacca alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister OPA/alluminio/PVC-alluminio da 14, 28 o 84 compresse e blister perforato con dosi unitarie da 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 o 98 x 1 compresse o blister calendario da 14, 28, 84 o 98 compresse.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusure a vite in polipropilene (PP) in confezioni da 84 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
Dublino,
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1698/001 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 28 compresse
EU/1/22/1698/002 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 84 compresse
EU/1/22/1698/003 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 28 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/22/1698/004 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 84 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/22/1698/005 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 98 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/22/1698/006 Flacone (HDPE) 84 compresse
EU/1/22/1698/007 Flacone (HDPE) 98 compresse
EU/1/22/1698/008 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 14 compresse
EU/1/22/1698/009 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 14 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/22/1698/010 Blister calendario (alu/OPA/PVC/alu) 14 compresse
EU/1/22/1698/011 Blister calendario (alu/OPA/PVC/alu) 28 compresse
EU/1/22/1698/012 Blister calendario (alu/OPA/PVC/alu) 84 compresse
EU/1/22/1698/013 Blister calendario (alu/OPA/PVC/alu) 98 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 novembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Ungheria

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'Autorità Competente nazionale un programma educazionale.
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, a seguito della discussione e dell'accordo con le Autorità Competenti nazionali di ciascuno Stato membro ove

teriflunomide è commercializzato, al lancio e dopo il lancio a tutti gli operatori sanitari che si presume possano utilizzare teriflunomide vengano forniti i seguenti elementi:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)
- Guida per gli operatori sanitari
- Scheda per il paziente

La guida per gli operatori sanitari includerà i seguenti elementi chiave:

1. Gli operatori sanitari, alla prima prescrizione e con regolarità durante il trattamento, devono discutere con i loro pazienti gli specifici aspetti di sicurezza di teriflunomide, ivi inclusi i test e le precauzioni necessari per un uso sicuro, qui di seguito elencati:
    - Rischio di effetti epatici
        - Test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima dell'inizio del trattamento e periodicamente durante il trattamento.
        - Educare il paziente circa i segni ed i sintomi di una patologia epatica e la necessità di riferire all'operatore sanitario se ne fa esperienza.
    - Potenziale rischio di teratogenicità
        - Ricordare alle donne potenzialmente fertili, comprese le adolescenti/i loro genitori o tutori, che teriflunomide è controindicato nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano una contraccezione efficace durante e dopo il trattamento.
        - Valutare regolarmente il potenziale di gravidanza, anche nelle pazienti di età inferiore a 18 anni.
        - Informare le bambine e/o i loro genitori-tutori della necessità di contattare il medico che ha effettuato la prescrizione quando la bambina sottoposta a trattamento con teriflunomide ha il menarca. Fornire consulenza alle nuove pazienti potenzialmente fertili sui metodi contraccettivi e sui potenziali rischi per il feto.
        - Verificare lo stato di gravidanza prima dell'inizio del trattamento.
        - Educare le pazienti donne potenzialmente fertili circa la necessità di una contraccezione efficace durante e dopo il trattamento con teriflunomide.
        - Ricordare alle pazienti di informare il medico immediatamente se interrompono la contraccezione, o prima di un qualsiasi cambiamento delle misure contraccettive.
        - Se una paziente donna inizia una gravidanza nonostante l'uso di un metodo contraccettivo, deve interrompere teriflunomide e contattare immediatamente il medico il quale deve:
            - Considerare e discutere con la paziente la procedura di eliminazione accelerata.
            - Segnalare qualsiasi caso di gravidanza a Viatris Italia S.r.l. chiamando il numero + 39 (0) 2 612 46921 o visitando l'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse, indipendentemente dall'osservazione di esiti avversi.
    - Rischio di ipertensione
        - Verificare se ci sono stati precedenti episodi di ipertensione e che la pressione arteriosa sia opportunamente gestita nel corso del trattamento.
        - È necessario controllare la pressione arteriosa prima del trattamento e, periodicamente, durante lo stesso.
    - Rischio di effetti ematologici
        - Discutere il rischio di diminuzione della conta delle cellule ematiche (colpisce principalmente i globuli bianchi) e la necessità di effettuare l'emocromo completo prima del trattamento e periodicamente durante lo stesso, in funzione di segni e sintomi.
    - Rischio di infezioni/infezioni severe
        - È necessario rivolgersi al medico qualora compaiano segni e sintomi di infezione, o qualora il paziente assuma altre medicine che possano aver effetto sul sistema

immunitario. Se si verificano infezioni gravi, prendere in considerazione la procedura di eliminazione accelerata.

2. Un promemoria a fornire ai pazienti/rappresentanti legali una scheda per il paziente, ivi compreso la necessità di annotare sulla stessa i propri recapiti, e di fornire una scheda per il paziente sostitutiva, se necessario.
3. Un promemoria a discutere con il paziente il contenuto della scheda per il paziente/rappresentante legale regolarmente ad ogni visita almeno una volta all'anno durante il trattamento.
4. Incoraggiare i pazienti a contattare il medico esperto in SM e/o il Medico di Medicina Generale se notano la comparsa di uno qualsiasi dei segni e sintomi descritti nella Scheda per il paziente.
5. Al rinnovo della prescrizione, verificare gli eventi avversi, discutere i rischi presenti e la loro prevenzione, e verificare che siano in essere adeguate misure di monitoraggio.

La Scheda per il paziente è in linea con le informazioni nel foglio illustrativo e contiene i seguenti elementi chiave:

1. Un promemoria sia per il paziente che per il medico coinvolto nel trattamento del paziente con teriflunomide, un farmaco che:
   - Non deve essere usato dalle donne in gravidanza.
   - Necessita dell'uso concomitante di un efficace metodo contraccettivo nelle donne potenzialmente fertili.
   - Richiede che venga effettuato un test di gravidanza prima dell'inizio del trattamento
   - Influenza la funzionalità epatica.
   - Influenza l'emocromo ed il sistema immunitario.
2. Informazioni per educare il paziente su importanti eventi avversi:
   - Prestare attenzione a determinati segni e sintomi che possono indicare la presenza di una malattia epatica o di infezione, e di contattare immediatamente il medico se uno di questi si manifesta.
   - Ricordare alle pazienti donne di riferire al medico se stanno allattando.
   - Un promemoria per le donne potenzialmente fertili comprese le ragazze e i loro genitori/tutori:
     - Usare un efficace metodo contraccettivo durante e dopo il trattamento con teriflunomide.
     - Il medico fornirà consulenza sui potenziali rischi per il feto e sulla necessità di un metodo contraccettivo efficace.
     - Interrompere immediatamente il trattamento con teriflunomide se sospettano di essere in gravidanza e di contattare immediatamente il medico.
   - In caso di gravidanza:
     - Ricordare sia alla paziente che al medico/operatori sanitari la procedura di eliminazione accelerata.
   - Ricordare ai pazienti di mostrare la propria Scheda per il paziente ai medici/operatori sanitari coinvolti nella cura (soprattutto in caso di emergenza medica e/o qualora vengano coinvolti nuovi medici/operatori sanitari).
- Registrare la prima data di prescrizione ed i dettagli dei contatti del medico prescrittore.

3. Incoraggiare i pazienti a leggere con attenzione il foglietto illustrativo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Teriflunomide Viatris 14 mg compresse rivestite con film
teriflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 14 mg di teriflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse
28 compresse
84 compresse
98 compresse
14 x 1 compresse
28 x 1 compresse
84 x1 compresse
98 x 1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
Dublino,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1698/001 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 28 compresse
EU/1/22/1698/002 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 84 compresse
EU/1/22/1698/003 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 28 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/22/1698/004 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 84 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/22/1698/005 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 98 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/22/1698/008 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 14 compresse
EU/1/22/1698/009 Blister (alu/OPA/PVC/alu) 14 x 1 compresse (dose unitaria)
EU/1/22/1698/010 Blister calendario (alu/OPA/PVC/alu) 14 compresse
EU/1/22/1698/011 Blister calendario (alu/OPA/PVC/alu) 28 compresse
EU/1/22/1698/012 Blister calendario (alu/OPA/PVC/alu) 84 compresse
EU/1/22/1698/013 Blister calendario (alu/OPA/PVC/alu) 98 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Teriflunomide Viatris 14 mg

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE (CON O SENZA CARTONE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Teriflunomide Viatris 14 mg compresse rivestite con film
teriflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 14 mg di teriflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

84 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
Dublino,
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1698/006 Flacone (HDPE) 84 compresse
EU/1/22/1698/007 Flacone (HDPE) 98 compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Teriflunomide Viatris

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Teriflunomide Viatris 14 mg compresse
teriflunomide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CALENDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Teriflunomide Viatris 14 mg compresse
teriflunomide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Viatris Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Uso orale

Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Teriflunomide Viatris 14 mg compresse rivestite con film
teriflunomide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio
1. Cos'è Teriflunomide Viatris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Teriflunomide Viatris
3. Come prendere Teriflunomide Viatris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Teriflunomide Viatris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Teriflunomide Viatris e a cosa serve

Cos'è Teriflunomide Viatris
Teriflunomide Viatris contiene il principio attivo teriflunomide, che è un agente immunomodulatore e modula il sistema immunitario per limitarne gli attacchi al sistema nervoso.

A che cosa serve Teriflunomide Viatris
Teriflunomide è usata negli adulti, nei bambini e negli adolescenti (di età pari o superiore a 10 anni) per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente.

Che cos'è la sclerosi multipla
La SM è una malattia a lungo termine che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), che è costituito dal cervello e dal midollo spinale. Nella sclerosi multipla, l'infiammazione distrugge la guaina protettiva (chiamata mielina) che riveste i nervi del SNC. Questa perdita di mielina è chiamata demielinizzazione ed impedisce ai nervi di funzionare correttamente.

Le persone che soffrono di una forma recidivante di sclerosi multipla hanno attacchi ripetuti (recidive) di sintomi fisici causati da un funzionamento non corretto dei nervi. Questi sintomi variano da paziente a paziente, ma in genere comprendono:
- difficoltà a deambulare
- problemi visivi
- problemi di equilibrio.

I sintomi possono scomparire completamente al termine della recidiva, ma nel corso del tempo alcuni problemi possono permanere anche tra una recidiva e l'altra. Ciò può causare disabilità fisiche che possono interferire con le attività quotidiane.

Come funziona Teriflunomide Viatris
Teriflunomide Viatris aiuta a proteggere il sistema nervoso centrale dagli attacchi del sistema immunitario, limitando l'aumento di alcune cellule appartenenti ai globuli bianchi (linfociti). Questo limita l'infiammazione che porta al danneggiamento dei nervi proprio della SM.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Teriflunomide Viatris

Non prenda Teriflunomide Viatris:
- se è allergico al teriflunomide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha sviluppato una grave eruzione cutanea o desquamazione della pelle, formazione di vesciche e/o piaghe alla bocca dopo aver assunto teriflunomide o leflunomide
- se ha problemi gravi al fegato
- se è in corso una gravidanza, se sospetta una gravidanza o se sta allattando con latte materno
- se ha qualsiasi grave problema che altera il sistema immunitario (ad es. sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS))
- se ha qualsiasi grave problema al midollo osseo o se ha un numero basso di globuli rossi o globuli bianchi nel sangue oppure un numero ridotto di piastrine
- se ha un'infezione grave
- se ha problemi renali gravi, che necessitano di dialisi
- se ha livelli molto bassi di proteine nel sangue (ipoproteinemia).

Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Teriflunomide Viatris se:
- ha problemi al fegato e/o consuma abbondanti quantità di alcool, il medico richiederà degli esami del sangue prima e durante il trattamento per controllare il funzionamento del fegato. Se i risultati degli esami del sangue mostrano un problema al fegato, il medico può chiederle di interrompere il trattamento con Teriflunomide Viatris. Leggere il paragrafo 4.
- ha la pressione del sangue alta (ipertensione), sia che sia controllata o meno dall'uso di medicinali. Teriflunomide Viatris può causare un aumento della pressione del sangue. Il medico controllerà la pressione del sangue prima dell'inizio del trattamento e successivamente con regolarità. Leggere il paragrafo 4.
- ha un'infezione. Prima di prendere Teriflunomide Viatris, il medico controllerà che il numero di globuli bianchi e piastrine nel sangue sia sufficiente. Poiché Teriflunomide Viatris diminuisce il numero di globuli bianchi nel sangue, questo può influenzare la sua capacità di combattere un'infezione. Se lei ritiene di avere qualsiasi infezione, il medico può sottoporla a esami del sangue per controllare i globuli bianchi. Con il trattamento con teriflunomide possono verificarsi infezioni da virus dell'herpes, compreso l'herpes orale o herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio). In alcuni casi si sono verificate gravi complicazioni. Deve informare immediatamente il medico se sospetta di avere qualsiasi sintomo di infezione da virus dell'herpes. Leggere il paragrafo 4.
- ha reazioni cutanee gravi.
- ha sintomi respiratori.
- ha debolezza, torpore e dolore alle mani o ai piedi.
- deve essere sottoposto a una vaccinazione.
- prende leflunomide con Teriflunomide Viatris.
- sta passando al o dal trattamento con Teriflunomide Viatris.
- deve sottoporsi ad uno specifico esame del sangue (livello di calcio). È possibile riscontrare dei livelli di calcio falsamente bassi.

Reazioni respiratorie
Informi il medico se ha tosse e dispnea (fiato corto) inspiegabili. Il medico potrebbe eseguire ulteriori controlli.

Bambini e adolescenti
Teriflunomide Viatris non è indicato nei bambini di età inferiore ai 10 anni, poiché non è stato studiato nei pazienti con SM in questo gruppo di età.
Le avvertenze e le precauzioni sopra elencate si applicano anche ai bambini. La seguente informazione è importante per i bambini e per coloro che se ne prendono cura:

- è stata osservata infiammazione del pancreas in pazienti che assumevano teriflunomide. Il medico di Suo/a figlio/a può eseguire esami del sangue se si sospetta una infiammazione del pancreas.

Altri medicinali e Teriflunomide Viatris
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.
In particolare, informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:
- leflunomide, metotrexato e altri medicinali che alterano il sistema immunitario (chiamati comunemente immunosoppressori o immunomodulatori)
- rifampicina (medicinale utilizzato per trattare la tubercolosi ed altre infezioni)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina per l'epilessia
- iperico (un medicinale a base di erbe per la depressione)
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide o rosiglitazone per il diabete
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecan per il cancro
- duloxetina per la depressione, l'incontinenza urinaria o problemi renali nei diabetici
- alosetron per la gestione della diarrea grave
- teofillina per l'asma
- tizanidina, un rilassante muscolare
- warfarin, un anticoagulante usato per fluidificare il sangue (ovvero renderlo più fluido) allo scopo di evitare la formazione di coaguli
- contraccettivi orali (contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel)
- cefaclor, benzilpenicillina (penicillina G), ciprofloxacina per le infezioni
- indometacina, ketoprofene per il dolore o l'infiammazione
- furosemide per le malattie del cuore
- cimetidina per la riduzione dell'acido gastrico
- zidovudina per l'infezione da HIV
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina per l'ipercolesterolemia (colesterolo elevato)
- sulfasalazina per le malattie infiammatorie intestinali o l'artrite reumatoide
- colestiramina per il colesterolo elevato o il sollievo dal prurito nelle malattie del fegato
- carbone attivo per ridurre l'assorbimento delle medicine o di altre sostanze.

Gravidanza e allattamento
Non prenda Teriflunomide Viatris se è in corso una gravidanza o se sospetta una **gravidanza**. Se è in corso una gravidanza o se ha inizio una gravidanza mentre prende Teriflunomide Viatris, il rischio che il bambino abbia difetti alla nascita aumenta. Le donne in età fertile non devono prendere questo medicinale senza usare misure anticoncezionali affidabili.
Se Vostra figlia/figlia adolescente ha il menarca durante l'assunzione di teriflunomide, dovete informare il medico, che fornirà consulenza specialistica in merito alla contraccezione e ai potenziali rischi in caso di gravidanza.

Informi il medico se intende iniziare una gravidanza dopo aver interrotto il trattamento con Teriflunomide Viatris, perché prima di pianificare una gravidanza deve essere sicura che la maggior parte di questo medicinale sia stata eliminata dall'organismo. L'eliminazione del principio attivo può richiedere fino a 2 anni per avvenire naturalmente. Questo periodo può essere ridotto a qualche settimana prendendo determinati medicinali che accelerano l'eliminazione di Teriflunomide Viatris dall'organismo.
In ogni caso, deve essere confermato con un esame del sangue che il principio attivo sia stato eliminato dall'organismo in misura sufficiente e lei dovrà attendere la conferma del medico che il livello di Teriflunomide Viatris nel sangue sia sufficientemente basso da consentire l'inizio di una gravidanza.

Per ulteriori informazioni sulle analisi di laboratorio, consultare il medico.

Se sospetta una gravidanza mentre prende Teriflunomide Viatris o nei due anni successivi all'interruzione del trattamento, deve sospendere Teriflunomide Viatris e rivolgersi **immediatamente**

al medico per eseguire un test di gravidanza. Se il test conferma la gravidanza, il medico può suggerire il trattamento con determinati medicinali per eliminare Teriflunomide Viatris in modo rapido e sufficiente dall'organismo perché ciò può ridurre il rischio per il feto.

Contraccezione

Deve usare un metodo efficace di contraccezione durante e dopo il trattamento con Teriflunomide Viatris.
La teriflunomide rimane nel sangue a lungo dopo l'interruzione del trattamento. Continui a usare una contraccezione efficace dopo aver interrotto il trattamento.

- Continui finché i livelli di Teriflunomide Viatris nel sangue sono sufficientemente bassi. Il medico li controllerà.
- Si consulti con il medico in merito al metodo migliore di contraccezione per lei e in caso di qualsiasi necessità di un cambiamento della contraccezione.

Non prenda Teriflunomide Viatris se sta allattando con latte materno perché teriflunomide passa nel latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Teriflunomide Viatris può causare una sensazione di capogiro che può compromettere la capacità di concentrarsi e di reagire. Non deve guidare veicoli o usare macchinari se manifesta questo sintomo.

Teriflunomide Viatris contiene lattosio
Teriflunomide Viatris contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se è stato informato di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

Teriflunomide Viatris contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Teriflunomide Viatris

Il trattamento con Teriflunomide Viatris deve essere supervisionato da un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Adulti
La dose raccomandata è di una compressa di teriflunomide da 14 mg al giorno.

Bambini e adolescenti (di 10 anni di età o superiore)
La dose dipende dal peso corporeo:
- Bambini con peso corporeo superiore a 40 kg: una compressa da 14 mg al giorno.
- Bambini con peso corporeo inferiore o uguale a 40 kg: una compressa da 7 mg al giorno.

La dose di 7 mg di teriflunomide non è commercializzata da Viatris Limited ma potrebbe essere disponibile presso altri titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

I bambini e gli adolescenti che raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg verranno istruiti dal loro medico a passare a una compressa da 14 mg al giorno.

Via/modo di somministrazione
Teriflunomide Viatris è per uso orale. Teriflunomide Viatris si prende ogni giorno in una singola dose giornaliera in qualsiasi momento della giornata.
La compressa deve essere deglutita intera con un po' d'acqua.

Teriflunomide Viatris può essere assunto con o senza cibo.

Se prende più Teriflunomide Viatris di quanto deve
Se ha preso troppo Teriflunomide Viatris, chiami immediatamente il medico. Può sviluppare effetti indesiderati simili a quelli descritti qui di seguito nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere Teriflunomide Viatris
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la dose successiva all'orario previsto.

Se interrompe il trattamento con Teriflunomide Viatris
Non interrompa l'uso di Teriflunomide Viatris né cambi la dose senza averne parlato prima con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con questo medicinale possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati.

Effetti indesiderati gravi

Alcuni effetti indesiderati possono essere o possono diventare gravi. **Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi**.

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)
- Infiammazione del pancreas che può includere sintomi di dolore nella zona addominale, nausea o vomito (la frequenza è comune nei pazienti pediatrici e non comune nei pazienti adulti).

Non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)
- Reazioni allergiche che possono includere sintomi di eruzione cutanea, orticaria, gonfiore delle labbra, della lingua o del viso o improvvisa difficoltà a respirare
- Reazioni cutanee gravi che possono includere sintomi di eruzione cutanea, vesciche, febbre, o ulcere in bocca
- Infezioni severe o sepsi (un tipo di infezione con potenziale pericolo per la vita) che può includere sintomi di febbre alta, tremore, brividi, flusso di urina ridotto, o confusione
- Infiammazione dei polmoni che può includere sintomi di fiato corto o tosse persistente

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Gravi malattie del fegato che possono includere sintomi di ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urina più scura del normale, nausea e vomito inspiegabili, o dolori addominali

Altri effetti indesiderati possono verificarsi con le seguenti frequenze

Molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10):
- Cefalea (mal di testa)
- Diarrea, nausea
- Aumento dell'ALT (aumento dei livelli di determinati enzimi epatici nel sangue) riscontrato con le analisi
- Diradamento dei capelli

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)
- Influenza, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie, bronchite, sinusite, mal di gola e fastidio durante la deglutizione, cistite, gastroenterite virale, infezione dentaria, laringite, infezione micotica del piede
- Infezioni da virus dell'herpes, inclusi herpes orale ed herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio), con sintomi quali vescicole, bruciore, prurito, intorpidimento o dolore della pelle, generalmente su un lato della parte superiore del corpo o del viso, e altri sintomi come febbre e debolezza
- Analisi di laboratorio: sono stati osservati diminuzione del numero di globuli rossi (anemia), modifiche dei risultati delle analisi relative al fegato e ai globuli bianchi (vedere paragrafo 2), ed anche aumenti di un enzima muscolare (creatin fosfochinasi)
- Reazioni allergiche lievi
- Sensazione di ansia
- Formicolio, sensazione di debolezza, intorpidimento, formicolio o dolore nella parte inferiore della schiena o nelle gambe (sciatica); sensazione di intorpidimento, bruciore, formicolio o dolore alle mani e alle dita delle mani (sindrome del tunnel carpale)
- Sentire il battito del proprio cuore
- Aumento della pressione del sangue
- Vomito, mal di denti, dolore addominale superiore
- Eruzione cutanea, acne
- Dolore ai tendini, alle articolazioni, alle ossa, dolore muscolare (dolore muscoloscheletrico)
- Necessità di urinare più spesso del solito
- Mestruazioni abbondanti
- Dolore
- Mancanza di energia o senso di debolezza (astenia)
- Perdita di peso

Non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)
- Diminuzione del numero di piastrine (trombocitopenia lieve)
- Aumento della sensibilità, in particolare della pelle; dolore lancinante o pulsante in uno o più nervi, problemi ai nervi delle braccia o delle gambe (neuropatia periferica)
- Patologie delle unghie, reazioni cutanee gravi
- Dolore post-traumatico
- Psoriasi
- Infiammazione della bocca/delle labbra
- Livelli anormali di grassi (lipidi) nel sangue
- Infiammazione del colon (colite)

Rari (possono colpire fino a 1 persona su 1 000)
- Infiammazione o danno del fegato

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Aumento della pressione del sangue a livello polmonare.

Bambini (di 10 anni di età o superiore) e adolescenti
Gli effetti indesiderati sopra elencati riguardano anche bambini e adolescenti. Le seguenti informazioni aggiuntive sono importanti per bambini, adolescenti e coloro che se ne prendono cura:

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)
- Infiammazione del pancreas

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Teriflunomide Viatris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo “Scad”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Teriflunomide Viatris

- Il principio attivo è teriflunomide. Ciascuna compressa contiene 14 mg di teriflunomide.
- Gli altri componenti sono:
  Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina (E460i), sodio amido glicolato (tipo A), idrossipropilcellulosa (E463), magnesio stearato (E470b), silice colloidale anidra;
  Rivestimento della compressa: ipromellosa (E464), biossido di titanio (E171), talco (E553b), macrogol 6000 (E1521), indigo carmine - lacca alluminio (E132).

Descrizione dell’aspetto di Teriflunomide Viatris e contenuto della confezione
Compresse di colore da azzurro chiaro ad azzurro pastello di forma rotonda, biconvesse (superficie curvata verso l’esterno su entrambi i lati), con inciso “T” su un lato e “1” sull’altro lato, di circa 7,6 mm di diametro.

Teriflunomide Viatris è disponibile in confezioni blister da 14, 28 o 84 compresse, blister perforati con dosi unitarie da 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 o 98 x 1 compresse, blister calendario da 14, 28, 84 o 98 compresse e in flaconi contenenti 84 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
Dublino,
Irlanda

Produttore
Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom
H-2900
Ungheria

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

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

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

Irland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

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

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

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

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.