

## Nowe dane sugerują, że preparat Aubagio® (teriflunomid) firmy Sanofi Genzyme ma pozytywny wpływ na zanik korowej istoty szarej

*Dane z badania fazy III TOPIC z udziałem pacjentów z pierwszym epizodem klinicznym wskazującym na SM zostały przedstawione podczas konferencji AAN*

Cambridge, Massachusetts – 11 maja 2017 r. – Spółka [Sanofi Genzyme](#), globalna jednostka organizacyjna firmy [Sanofi](#) zajmująca się lekami specjalistycznymi, ogłosiła podczas 69. dorocznej konferencji Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN) nowe dane z badań nad wpływem preparatu Aubagio® (teriflunomid) na zanik korowej istoty szarej u pacjentów z pierwszym epizodem klinicznym, wskazującym na stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM).

Dane z badania fazy III TOPIC pokazują, że preparat Aubagio miał konsekwentny i istotny wpływ na redukcję zaniku korowej istoty szarej we wszystkich punktach czasowych na przestrzeni dwóch lat. Korowa istota szara stanowi część ośrodkowego układu nerwowego i tworzy zewnętrzną warstwę tkanki mózgowej półkul mózgu. Uważa się, że istota szara ma związek z funkcjami poznawczymi.

W porównaniu z placebo preparat Aubagio zmniejszał medianę procentowego zaniku korowej istoty szarej:

Punkt czasowy	Względna redukcja po podaniu Aubagio w dawce 7 mg w porównaniu z placebo	Względna redukcja po podaniu Aubagio w dawce 14 mg w porównaniu z placebo
W 6. miesiącu	58,2% (p=0,094)	119,2% (p=0,019)
W 12. miesiącu	79,8% (p=0,054)	61,4% (p=0,036)
W 18. miesiącu	69,5% (p=0,004)	66,8% (p=0,003)
W 24. miesiącu	46,0% (p=0,009)	40,2% (p=0,042)

*„Przyspieszony zanik korowej istoty szarej można zaobserwować od najwcześniejszych stadiów SM, co pokazuje, że potrzebna jest wczesna interwencja” – powiedział prof. Robert Zivadinov, neurolog z University of Buffalo w Buffalo w stanie Nowy Jork. „Patologiczne zmiany w istocie szarej uznaje się za ważny czynnik pogorszenia choroby w przebiegu SM oraz wyraźny czynnik prognostyczny potencjalnego rozwoju niepełnosprawności oraz upośledzenia funkcji poznawczych w przyszłości. Dane wskazujące, że preparat Aubagio spowalnia tempo zaniku korowego u pacjentów z wczesnymi objawami SM, które zostały przedstawione na konferencji AAN, są bardzo obiecujące”.*



W badaniach klinicznych nad preparatem Aubagio dotyczących SM, w tym w badaniu TOPIC, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna u pacjentów otrzymujących preparat Aubagio oraz u chorych przyjmujących placebo.

Badanie TOPIC miało na celu ocenę, czy wczesne podejmowanie terapii preparatem Aubagio u pacjentów z pierwszym epizodem klinicznym wskazującym na SM może zapobiec wystąpieniu lub opóźnić wystąpienie drugiego rzutu klinicznego choroby, czyli jej przejścia w jawne klinicznie stwardnienie rozsiane (ang. clinically definite multiple sclerosis, CDMS). U pacjentów stosujących preparat Aubagio w dawkach 14 mg i 7 mg w ramach badania TOPIC istniało istotnie mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju CDMS, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo ( $p < 0,05$ ).

### Informacje o preparacie AUBAGIO® (teriflunomid)

Preparat Aubagio jest zarejestrowany w ponad 70 krajach, a dodatkowe wnioski rejestracyjne są w trakcie rozpatrywania przez właściwe władze w różnych krajach na całym świecie. Obecnie na całym świecie ponad 70 000<sup>1</sup> osób jest leczonych preparatem Aubagio dostępnym na rynku.

Aubagio jest lekiem immunomodulacyjnym o właściwościach przeciwzapalnych. Dokładny mechanizm działania preparatu Aubagio nie został w pełni wyjaśniony; może on jednak obejmować redukcję liczby aktywowanych limfocytów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Preparat Aubagio jest oceniany w ramach jednego z najszerzej zakrojonych programów badań klinicznych dotyczących leczenia SM, obejmującego ponad 5000 uczestników w 36 krajach.

**Nazwa produktu leczniczego:** AUBAGIO, 14 mg, tabletki powlekane

**Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletki powlekana zawiera 14 mg teryflunomidu. Każda tabletki powlekana zawiera 72 mg laktozy jednowodnej. **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane (tabletki). Pięciokątne tabletki powlekane w kolorze od jasnoniebieskiego do pastelowo niebieskiego z nadrukiem na jednej stronie („14”) i wytłoczonym logo firmy na drugiej. **Wskazania do stosowania:** Produkt AUBAGIO jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. *Multiple Sclerosis*, MS) o przebiegu rzutowo-ustępującym (w celu uzyskania ważnych informacji dotyczących populacji, dla której została określona skuteczność, patrz ChPL punkt 5.1). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w terapii stwardnienia rozsianego. **Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu AUBAGIO to 14 mg raz na dobę. **Specjalne grupy pacjentów:** *Osoby w podeszłym wieku:* W związku z brakiem wystarczającej ilości danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt AUBAGIO powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. *Zaburzenia czynności nerek:* Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku niedializowanych pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie przeprowadzono badań u dializowanych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Teryflunomid jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów. *Zaburzenia czynności wątroby:* Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Teryflunomid jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. *Dzieci i młodzież:* Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu AUBAGIO u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat nie zostały ustalone. Nie ustalono odpowiedniego schematu dawkowania teryflunomidu u dzieci w wieku od urodzenia do wieku poniżej 10 roku życia w leczeniu stwardnienia rozsianego. Brak

dostępnych danych. **Sposób podawania:** Tabletki powlekane są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Produkt AUBAGIO można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji, podczas stosowania teryflunomidu i po zakończeniu leczenia, dopóki jego stężenie w osoczu przekracza 0,02 mg/l. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży. Kobiety karmiące piersią. Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności, np. z AIDS. Pacjenci ze znaczącymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego albo znaczącą niedokrwistością, leukopenią, neutropenią lub małopłytkowością. Pacjenci z ciężkim, czynnym zakażeniem aż do jego ustąpienia. Dializowani pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie ma wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu w tej grupie pacjentów. Pacjenci z ciężką hipoproteinemią (np. w zespole nerczycowym). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Monitorowanie:** *Przed rozpoczęciem leczenia:* Przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem należy ocenić następujące parametry: ciśnienie tętnicze krwi; aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT); morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy krwinek białych i liczbę płytek krwi; *Podczas leczenia:* Podczas leczenia teryflunomidem należy monitorować następujące parametry: ciśnienie tętnicze krwi; aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT); morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy, powinny być przeprowadzone na podstawie objawów przedmiotowych i podmiotowych (np. infekcji) występujących w trakcie leczenia. **Procedura przyspieszonej eliminacji:** Teryflunomid jest powoli eliminowany z osocza. Bez przeprowadzenia procedury przyspieszonej eliminacji osiągnięcie stężenia w osoczu poniżej 0,02 mg/l zajmuje średnio 8 miesięcy, chociaż z powodu różnic osobniczych w klirensie substancji może to zająć do 2 lat. Procedurę przyspieszonej eliminacji można zastosować w dowolnym momencie po zaprzestaniu podawania teryflunomidu. **Wpływ na wątrobę:** U pacjentów przyjmujących teryflunomid zaobserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. To podwyższenie występowało najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, co dwa tygodnie w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, a następnie co 8 tygodni lub w zależności od klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak nudności o niewyjaśnionym pochodzeniu, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt czy żółtaczkę i (lub) ciemne zabarwienie moczu. W przypadku, gdy wartość AIAT przekracza od dwóch do trzech razy wartość górnej granicy normy, badanie to musi być wykonywane co tydzień. Leczenie teryflunomidem należy przerwać, jeżeli podejrzewa się uszkodzenie wątroby; należy rozważyć przerwanie leczenia teryflunomidem, jeżeli potwierdzono zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych [(przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN)]. U pacjentów z wcześniej występującą chorobą wątroby, ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych w trakcie przyjmowania teryflunomidu może być większe i należy ich ściśle monitorować w celu wykrycia objawów choroby wątroby. Niniejszy produkt leczniczy należy ostrożnie stosować u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu. Ze względu na to, że teryflunomid wiąże się silnie z białkami, a liczba związanych cząsteczek jest zależna od stężenia albuminy, należy oczekiwać zwiększenia stężenia niezwiązanego teryflunomidu w osoczu u pacjentów z hipoproteinemią, np. w zespole nerczycowym. Teryflunomidu nie należy stosować u pacjentów z ciężką hipoproteinemią. **Ciśnienie tętnicze krwi:** Podczas stosowania teryflunomidu może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Ciśnienie tętnicze krwi należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem, a następnie należy je mierzyć okresowo. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia teryflunomidem i w trakcie leczenia. **Zakażenia:** U pacjentów z ciężkim, czynnym zakażeniem rozpoczęcie leczenia teryflunomidem należy opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia. W badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania teryflunomidu. W związku z immunomodulacyjnym działaniem produktu AUBAGIO, jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy jednak rozważyć wstrzymanie stosowania produktu AUBAGIO, a przed ponownym rozpoczęciem leczenia ponownie ocenić jego korzyści i związane z nim ryzyko. W związku z

wydłużonym okresem półtrwania można rozważyć przyspieszoną eliminację za pomocą cholestyraminy lub węgla aktywowanego. Pacjentów otrzymujących produkt AUBAGIO należy poinstruować, aby zgłaszali objawy zakażeń lekarzowi. Pacjenci z czynnymi ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami nie powinni rozpoczynać leczenia produktem AUBAGIO aż do czasu ustąpienia zakażenia (zakażeń). Bezpieczeństwo stosowania produktu AUBAGIO u osób z utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy nie jest znane, ponieważ podczas badań klinicznych nie były systematycznie wykonywane badania przesiewowe w celu rozpoznania gruźlicy. Pacjentów, u których wykryto gruźlicę podczas badań przesiewowych, przed rozpoczęciem stosowania produktu AUBAGIO należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Reakcje ze strony układu oddechowego: Podczas badań klinicznych z wykorzystaniem teryflunomidu nie zgłaszano przypadków śródmiąższowych chorób płuc (ang. *Interstitial lung disease*, ILD). Występowanie ILD, potencjalnie śmiertelnego zaburzenia, zgłaszano jednak podczas stosowania leflunomidu (związku macierzystego). ILD może wystąpić nagle w trakcie leczenia; ryzyko jest większe u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono ILD w trakcie leczenia leflunomidem. Objawy płucne, takie jak uporczywy kaszel i duszność, mogą stanowić powód do przerywania leczenia i, w razie konieczności, przeprowadzenia dalszych badań. Zaburzenia hematologiczne: Zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek o mniej niż 15% w stosunku do liczby wyjściowej. Ze względów bezpieczeństwa przed rozpoczęciem stosowania produktu AUBAGIO, powinny być dostępne aktualne wyniki morfologii krwi, z uwzględnieniem wzoru odsetkowego krwinek białych i liczby płytek krwi; badanie morfologii krwi podczas stosowania produktu AUBAGIO należy wykonywać w zależności od klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. zakażeń). Ryzyko zaburzeń hematologicznych jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpiła wcześniej niedokrwistość, leukopenia i (lub) małopłytkowość oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności szpiku kostnego, bądź narażonych na zahamowanie czynności szpiku kostnego. Jeżeli wystąpi tego rodzaju zaburzenie, należy rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji (patrz powyżej), aby zmniejszyć stężenie teryflunomidu w osoczu. W przypadkach ciężkich zaburzeń hematologicznych, w tym pancytopenii, jednoczesne leczenie produktem AUBAGIO i jakimkolwiek produktem hamującym czynność szpiku kostnego należy przerwać i rozważyć przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji teryflunomidu. Reakcje skórne: Po wprowadzeniu teryflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych (w tym zespół Stevensa-Johnsona lub martwicę toksyczno-rozplýwną naskórka) związane z jego stosowaniem.. U pacjentów leczonych leflunomidem (związkiem macierzystym) zgłaszano również bardzo rzadko przypadki polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). W przypadku wystąpienia wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej należy przerwać podawanie teryflunomidu. Jeżeli zaobserwowano reakcje skórne i (lub) śluzówkowe, które nasilają podejrzenie ciężkich, uogólnionych reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozplýwna naskórka - zespół Lyella), leczenie teryflunomidem i wszelkimi innymi powiązanymi produktami musi być przerwane i natychmiast należy rozpocząć procedurę przyspieszonej eliminacji. W takich przypadkach, pacjentom nie należy ponownie podawać teryflunomidu. Neuropatia obwodowa: Wśród pacjentów przyjmujących produkt AUBAGIO zgłaszano przypadki neuropatii obwodowej. U większości pacjentów po przerywaniu stosowania produktu AUBAGIO nastąpiła poprawa. Obserwowano jednak szeroki rozrzut ostatecznego stanu zaawansowania neuropatii np.: u niektórych pacjentów neuropatia ustąpiła, a u niektórych jej objawy utrwały się. Jeżeli u pacjenta przyjmującego produkt AUBAGIO wystąpiła potwierdzona neuropatia obwodowa, należy rozważyć przerwanie terapii produktem AUBAGIO i przeprowadzenie procedury przyspieszonej eliminacji. Szczepienie: W dwóch badaniach klinicznych wykazano, że szczepienia nieaktywnym neoantygenem (pierwsze szczepienie) lub antygenem przypominającym (reakspozycja) w trakcie leczenia produktem AUBAGIO były bezpieczne i skuteczne. Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może powodować ryzyko zakażeń i dlatego należy ich unikać. Terapie immunosupresyjne lub immunomodulacyjne: Ze względu na to że leflunomid jest związkiem macierzystym teryflunomidu, jednoczesne podawanie teryflunomidu i leflunomidu nie jest zalecane. Jednoczesne stosowanie z produktami przeciwnowotworowymi lub immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu MS nie zostało ocenione. Badania bezpieczeństwa stosowania, podczas których

teryflunomid był jednocześnie podawany z interferonem beta lub octanem glatirameru przez okres do jednego roku, nie dostarczyły żadnych szczególnych danych dotyczących bezpieczeństwa, ale zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do stosowania teryflunomidu w monoterapii. Długotrwałe bezpieczeństwo skojarzonego stosowania tych leków w leczeniu stwardnienia rozsianego nie zostało ustalone. Zmiana terapii na leczenie produktem AUBAGIO lub leczenia produktem AUBAGIO na inną terapię: Na podstawie danych klinicznych dotyczących jednoczesnego podawania teryflunomidu z interferonem beta lub octanem glatirameru stwierdzono, że nie jest konieczne zachowanie przerwy (odstępu czasowego) przed rozpoczęciem stosowania teryflunomidu po zastosowaniu interferonu beta lub octanu glatirameru, bądź przed rozpoczęciem stosowania interferonu beta albo octanu glatirameru po zastosowaniu teryflunomidu. W związku z długim okresem półtrwania natalizumabu, jednoczesna ekspozycja i tym samym jednoczesny wpływ na układ immunologiczny może trwać do 2–3 miesięcy po zaprzestaniu stosowania natalizumabu, jeżeli stosowanie produktu AUBAGIO zostało rozpoczęte natychmiast. Z tego powodu jest konieczne zachowanie ostrożności przy zmianie leczenia natalizumabem na stosowanie produktu AUBAGIO. W związku z okresem półtrwania fingolimodu do jego usunięcia z krążenia niezbędna jest 6-tygodniowa przerwa w leczeniu, natomiast powrót liczby limfocytów do prawidłowego zakresu wymaga okresu od 1 do 2 miesięcy przerwy w leczeniu po zaprzestaniu stosowania fingolimodu. Rozpoczęcie stosowania produktu AUBAGIO podczas tej przerwy spowoduje jednoczesną ekspozycję na fingolimod. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny. U pacjentów z MS mediana okresu półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2z}$ ) wynosiła około 19 dni po wielokrotnym podaniu dawek wynoszących 14 mg. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o zakończeniu stosowania produktu AUBAGIO podczas przerwy wynoszącej 5 okresów półtrwania (około 3,5 miesięcy; może być dłuższa u niektórych pacjentów), rozpoczęcie podawania innych produktów leczniczych spowoduje jednoczesną ekspozycję na produkt AUBAGIO. Wskazane jest zachowanie ostrożności, ponieważ może to doprowadzić do addytywnego działania na układ immunologiczny. Laktoza: Tabletki AUBAGIO zawierają laktozę, dlatego produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Ogółem 2267 pacjentów przyjmowało teryflunomid (w tym: 1155 teryflunomid w dawce 7 mg i 1112 teryflunomid w dawce 14 mg) raz na dobę przez okres, którego mediana wynosiła 672 dni, podczas czterech badań kontrolowanych placebo (odpowiednio 1045 i 1002 pacjentów w grupach leczonych teryflunomidem w dawkach odpowiednio 7 mg i 14 mg) oraz jednego badania z czynną substancją porównawczą (110 pacjentów w każdej z grup leczonych teryflunomidem) u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym (ang. *Relapsing Multiple Sclerosis*, RMS). Teryflunomid jest głównym metabolitem leflunomidu. Profil bezpieczeństwa leflunomidu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub łuszczycowym zapaleniem stawów może być istotny przy przepisywaniu teryflunomidu pacjentom z MS. Analiza zbiorcza badań kontrolowanych placebo obejmowała 2047 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym o przebiegu rzutowym leczonych teryflunomidem podawanym raz na dobę. W tej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących teryflunomid były: ból głowy, biegunka, zwiększenie aktywności AIAT, nudności i łysienie. Ból głowy, biegunka, nudności i łysienie były łagodne lub umiarkowane, były przemijające i rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Wykaz działań niepożądanych: Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu produktu AUBAGIO podczas badań kontrolowanych placebo dla teryflunomidu 7 mg lub 14 mg o częstości większej niż  $\geq 1\%$  w stosunku do placebo wymieniono poniżej. *Bardzo często ( $\geq 1/10$ ):* ból głowy, biegunka, nudności, łysienie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT). *Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ):* grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, opryszczka wargowa, zakażenie zęba, zapalenie krtni, grzybica stóp, neutropenia, niedokrwistość, łagodne reakcje alergiczne, lęk, parestezje, rwa kulszowa, zespół cieśni nadgarstka, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, ból w

nadbrzuszu, wymioty, ból zęba, wysypka, trądzik, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, bóle stawów, częstomocz, obfite miesiączkowanie, ból, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby krwinek białych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK). *Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ):* łagodna małopłytkowość (liczba płytek  $< 100G/l$ ), przeczulica, nerwoból, neuropatia obwodowa, ból pourazowy. *Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ):* śródmiąższowa choroba płuc (na podstawie danych dotyczących wyłącznie leflunomidu), zapalenie trzustki (na podstawie danych dotyczących wyłącznie leflunomidu). *Nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):* ciężkie zakażenia, w tym posocznica (proszę zapoznać się z informacjami zawartymi w ChPL w części szczegółowej), reakcje nadwrażliwości (natychmiastowe lub opóźnione), w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, zapalenie trzustki (na podstawie danych dotyczących wyłącznie leflunomidu), ciężkie reakcje skórne (proszę zapoznać się z informacjami zawartymi w CHPL w części szczegółowej). Opis wybranych działań niepożądanych: *Łysienie:* Łysienie rozumiane jako przerzedzanie włosów, zmniejszenie gęstości włosów i wypadanie włosów (powiązane lub nie ze zmianą struktury włosów) zgłoszono u 13,9% pacjentów leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg w porównaniu do 5,1% pacjentów przyjmujących placebo. W większości przypadków opisano je jako łysienie rozlane lub uogólnione, występujące na powierzchni owłosionej skóry głowy (nie zgłaszano całkowitej utraty włosów), występujące najczęściej w ciągu pierwszych 6 miesięcy i ustępujące u 121 z 139 (87,1%) przypadków u pacjentów leczonych teryflunomidem w dawce 14 mg. Przerwanie stosowania produktu leczniczego z powodu łysienia dotyczyło 1,3% pacjentów w grupie otrzymującej teryflunomid 14 mg, w porównaniu do 0,1% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. *Wpływ na wątrobę:* Podczas badań kontrolowanych placebo zaobserwowano zwiększenie aktywności AIAT (na podstawie danych laboratoryjnych) w odniesieniu do stanu wyjściowego –bezpieczeństwa stosowania w badaniach kontrolowanych placebo: placebo (N=997), teryflunomid 14 mg (N=1002):  $> 3$  GGN: placebo 66/994 (6,6%); teryflunomid 80/999 (8,0%);  $> 5$  GGN: placebo 37/994 (3,7%); teryflunomid 31/999 (3,1%);  $> 10$  GGN: placebo 16/994 (1,6%), teryflunomid 9/999 (0,9%);  $> 20$  GGN: placebo 4/994 (0,4%), teryflunomid 3/999 (0,3%); *AIAT  $> 3$  GGN i bilirubina całkowita  $> 2$  GGN:* placebo 5/994 (0,5%), teryflunomid 3/999 (0,3%). Łagodne zwiększenie aktywności aminotransferaz, AIAT mniejsze lub równe trzykrotnej wartości GGN, występowało częściej w grupach leczonych teryflunomidem w porównaniu do placebo. Częstość występowania zwiększonych wartości przekraczających trzykrotnie wartość GGN oraz większych była podobna w różnych grupach leczenia. Takie zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało głównie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i ustępowało po jego przerwaniu. Czas powrotu do zakresu prawidłowych wartości wahał się od kilku miesięcy do kilku lat. *Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi:* Podczas badań kontrolowanych placebo ustalono co następuje: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło  $> 140$  mmHg u 19,9% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 15,5% pacjentów otrzymujących placebo; skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło  $> 160$  mmHg u 3,8% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 2,0% pacjentów otrzymujących placebo; rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosiło  $> 90$  mmHg u 21,4% pacjentów otrzymujących teryflunomid w dawce 14 mg/dobę w porównaniu do 13,6% pacjentów otrzymujących placebo. *Zakażenia:* W badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń w trakcie stosowania teryflunomidu w dawce 14 mg (2,7%), w porównaniu z placebo (2,2%). Ciężkie zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 0,2% w każdej z grup. Ciężkie zakażenia z posocznicą włącznie, czasami śmiertelne, opisywano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. *Zaburzenia hematologiczne:* W badaniach kontrolowanych placebo z produktem leczniczym AUBAGIO zaobserwowano średnie zmniejszenie liczby białych krwinek (WBC) ( $< 15\%$  w odniesieniu do wartości wyjściowych, głównie zmniejszenie liczby neutrofilii i limfocytów), aczkolwiek większy spadek zaobserwowano tylko u niektórych pacjentów. Zmniejszenie średniej liczby w stosunku do wartości wyjściowej, wystąpiło w ciągu pierwszych 6 tygodni, a następnie ustabilizowało się w czasie leczenia, ale na niższym poziomie (mniej niż 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej). Wpływ na czerwone krwinki (RBC) ( $< 2\%$ ) i płytki krwi ( $< 10\%$ ) był mniejszy. *Neuropatia obwodowa:* Podczas badań kontrolowanych



placebo neuropatia obwodowa (uwzględniając zarówno polineuropatię, jak i mononeuropatię — np. zespół cieśni nadgarstka) była zgłaszana częściej u pacjentów przyjmujących teryflunomid niż u pacjentów otrzymujących placebo. Podczas kluczowych kontrolowanych placebo badań częstość występowania neuropatii obwodowej potwierdzonej przez badania przewodnictwa nerwowego wynosiła 1,9% (17 z 898 pacjentów) przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg, w porównaniu do 0,4% (4 z 898 pacjentów) otrzymujących placebo. Leczenie zostało przerwane u 5 pacjentów z neuropatią obwodową przyjmujących teryflunomid w dawce 14 mg. Powrót do normy po zaprzestaniu leczenia został zgłoszony przez 4 z tych pacjentów. *Nowotwory łagodne, złośliwe i o nieokreślonej złośliwości (w tym torbiele i polipy):* Podczas badań klinicznych nie wykazano, że istnieje zwiększone ryzyko nowotworu złośliwego podczas leczenia teryflunomidem. Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego (a szczególnie zaburzeń limfoproliferacyjnych) jest zwiększone podczas stosowania niektórych innych produktów leczniczych, które wpływają na układ immunologiczny (działanie tej grupy leków). *Ciężkie reakcje skórne:* Po wprowadzeniu teryflunomidu do obrotu, zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych związanych z jego stosowaniem.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.



Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 10/2015.

Rpz – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich nr: EU/1/13/838/001-005. Informacji w Polsce udziela: Sanofi-Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel. (22) 2800000.

### Informacje o firmie Sanofi

Firma Sanofi, działający na skalę globalną lider sektora farmaceutycznego, zajmuje się odkrywaniem, opracowywaniem i upowszechnianiem rozwiązań terapeutycznych, które zaspokajają potrzeby pacjentów. Sanofi jest zorganizowana w pięć globalnych Business Unitów: Diabetes & Cardiovascular, General Medicines & Emerging Markets, Consumer Healthcare, Sanofi Genzyme i Sanofi Pasteur. Firma Sanofi jest notowana na giełdach w Paryżu (EURONEXT: SAN) i Nowym Jorku (NYSE: SNY). Jedna z 112 fabryk Sanofi na świecie, jest zlokalizowana w Rzeszowie. Sanofi w Polsce zatrudnia ponad 1000 pracowników. Według danych IMS Health Polska, Sanofi zajmuje jedno z wiodących miejsc w krajowym rankingu największych firm farmaceutycznych. Więcej informacji na: [www.sanofi.pl](http://www.sanofi.pl)  Sanofi Polska  @SanofiPolska

Sanofi Genzyme skupia się na opracowywaniu specjalistycznych metod leczenia wyniszczających chorób, które są często trudne do diagnozowania i leczenia, dając nadzieję pacjentom i ich rodzinom.

Sanofi® i Aubagio® są zastrzeżonymi znakami towarowymi firmy Sanofi. Genzyme® jest zastrzeżonym znakiem towarowym Genzyme Corporation. Wszelkie prawa zastrzeżone.

<sup>1</sup>Dane w dokumentacji firmy

**Stwierdzenia odnoszące się do przyszłości firmy Sanofi**

Niniejszy komunikat prasowy zawiera stwierdzenia odnoszące się do przyszłości w rozumieniu amerykańskiej ustawy o reformie postępowania sądowego w sprawach związanych z prywatnymi papierami wartościowymi z roku 1995 (Private Securities Litigation Reform Act) w aktualnie obowiązującej wersji. W myśl tej definicji stwierdzenia odnoszące się do przyszłości nie stanowią faktów historycznych. Stwierdzenia te obejmują przewidywania i oszacowania dotyczące wprowadzenia produktu na rynek i innego potencjału tego produktu lub przychodów związanych z tym produktem. Stwierdzenia odnoszące się do przyszłości zazwyczaj zawierają czasowniki typu „spodziewać się”, „oczekiwać”, „uważać, że...”, „zamierzać”, „szacować”, „planować” i temu podobne. Mimo iż zarząd firmy Sanofi jest przekonany o tym, że oczekiwania zwerbalizowane w owych stwierdzeniach odnoszących się do przyszłości są uzasadnione, inwestorzy powinni zdawać sobie sprawę z tego, że informacje i stwierdzenia odnoszące się do przyszłości uzależnione są od rozlicznych form ryzyka i niepewności, z których wielu nie daje się przewidzieć i z których wiele znajduje się poza kontrolą Sanofi, oraz że owe formy ryzyka i niepewności mogą sprawić, że faktyczne wyniki i rozwój będą znacznie się różniły od tych, które podano, implikowano czy przewidywano w informacjach lub stwierdzeniach odnoszących się do przyszłości. Te czynniki ryzyka i niepewności obejmują między innymi niespodziewane działania regulacyjne lub opóźnienie tych działań, bądź też ogólnie rozumianą działalność regulacyjną władz rządowych, która może wpłynąć na dostępność i potencjał rynkowy produktu; nieudzielenie gwarancji, że produkt odniesie sukces na rynku; niepewność nierozzerwalnie związaną z badaniami naukowymi i rozwojem, w tym również z przyszłymi danymi klinicznymi oraz analizami istniejących danych klinicznych dotyczących produktu, także tymi wykonywanymi po wprowadzeniu produktu na rynek; niespodziewane problemy dotyczące bezpieczeństwa, jakości lub procesu wytwarzania; ogólnie rozumianą konkurencję; zagrożenia związane z własnością intelektualną oraz wszelkimi przyszłymi postępowaniami sądowymi dotyczącymi tej własności i ostateczny wynik tych sporów; niestabilne warunki ekonomiczne, jak również kwestie omówione lub określone w publicznie dostępnej dokumentacji przedłożonej przez Sanofi instytucjom SEC i AMF, w tym między innymi wymienione w rozdziałach „Czynniki ryzyka” i „Ostrzeżenia dotyczące stwierdzeń odnoszących się do przyszłości” w raporcie rocznym firmy Sanofi na formularzu 20-F za rok zakończony 31 grudnia 2016 r. Firma Sanofi nie przyjmuje żadnych zobowiązań uaktualniania lub korygowania jakichkolwiek stwierdzeń odnoszących się do przyszłości, chyba że jest to wymagane stosownymi przepisami prawnymi.

**Dane kontaktowe:**

**Relacje Sanofi Genzyme z mediami**

Rachel Gross

Tel.: + 1 617 768 6881

E-mail: [rachel.gross@sanofi.com](mailto:rachel.gross@sanofi.com)

**Relacje Sanofi z mediami**

Ashleigh Koss

Tel.: +1 908 981 8745

E-mail: [ashleigh.koss@sanofi.com](mailto:ashleigh.koss@sanofi.com)

**Relacje Sanofi z inwestorami**

George Grofik

Tel.: +33 (0) 1 53 77 45 45

E-mail: [ir@sanofi.com](mailto:ir@sanofi.com)

**Kontakt z mediami w Polsce:**

Monika Chmielewska-Zehaluk

Dyrektor Działu Komunikacji

Tel. +48 22 280 07 53

Tel.kom. +48 695 588 881

[Monika.Chmielewska-Zehaluk@sanofi.com](mailto:Monika.Chmielewska-Zehaluk@sanofi.com)