

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Teriflunomide Accord 7 mg potahované tablety
Teriflunomide Accord 14 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Teriflunomide Accord 7 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7 mg teriflunomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 79 mg monohydrátu laktosy.

Teriflunomide Accord 14 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 72 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Teriflunomide Accord 7 mg potahované tablety

Světle zelenomodrošedá až bledě zelenomodrá potahovaná tableta ve tvaru šestiúhelníku o velikosti přibližně 7,3 x 6,9 mm s vyraženým „T1“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

Teriflunomide Accord 14 mg potahované tablety

Modrá potahovaná tableta ve tvaru pětiúhelníku o velikosti přibližně 7,3 × 7,2 mm s vyraženým „T2“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Teriflunomide Accord je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 10 let s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RS) (důležité informace týkající se skupin pacientů, pro které byla stanovena účinnost, jsou uvedeny v bodě 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a prováděna pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy.

Dávkování

Dospělí

U dospělých je doporučená dávka teriflunomidu 14 mg jednou denně.

Pediatrická populace (ve věku 10 let a starší)

U pediatrických pacientů (ve věku 10 let a výše) závisí doporučená dávka na tělesné hmotnosti:

- Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností > 40 kg: 14 mg jednou denně.
- Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností ≤ 40 kg: 7 mg jednou denně.

Pediatrickí pacienti, kteří dosáhnou stabilní tělesné hmotnosti vyšší než 40 kg, mají být převedeni na dávku 14 mg jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Vzhledem k nedostatečným údajům o účinnosti a bezpečnosti má být Teriflunomide Accord používán s opatrností u pacientů ve věku od 65 let.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, kteří nepodstupují dialýzu, není nutné provádět žádné úpravy dávkování.

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin podstupující dialýzu nebyli hodnoceni. Teriflunomid je v této skupině pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutné provádět žádnou úpravu dávkování. Teriflunomid je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Pediatrická populace (mladší než 10 let)

Bezpečnost a účinnost teriflunomidu u dětí ve věku do 10 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety jsou určeny k perorálnímu podání. Tablety je třeba spolknout vcelku a zapít vodou. Potahované tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh).

Těhotné ženy, nebo ženy ve fertilním věku, které během léčby teriflunomidem nepoužívají spolehlivou antikoncepci, a poté tak dlouho, dokud plazmatické hladiny neklesnou pod 0,02 mg/l (viz bod 4.6). Před začátkem léčby je nutné vyloučit těhotenství (viz bod 4.6).

Kojící ženy (viz bod 4.6).

Pacienti se závažnými imunodeficitními stavy, např. syndromem získané imunodeficiency (AIDS).

Pacienti s významně narušenou funkcí kostní dřeně nebo významnou anémií, leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií.

Pacienti se závažnou aktivní infekcí, a to až do vyléčení (viz bod 4.4).

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin podstupující dialýzu, neboť u této skupiny pacientů nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje.

Pacienti se závažnou hypoproteinemii, např. s nefrotickým syndromem.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování

Před léčbou

Před zahájením léčby teriflunomidem je zapotřebí vyšetřit:

- krevní tlak
- sérovou hladinu alaninaminotransferázy (ALT)
- úplný krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů.

Během léčby

Během léčby teriflunomidem je zapotřebí monitorovat:

- krevní tlak
 - kontrolovat pravidelně
- sérovou hladinu alaninaminotransferázy (ALT)
 - Hladinu jaterních enzymů je nutné zkontrolovat minimálně každé čtyři týdny během prvních 6 měsíců léčby a poté pravidelně.
 - Zvážit další sledování, pokud je teriflunomid podáván pacientům s již existující poruchou funkce jater, nebo společně s jinými potenciálně hepatotoxickými léky, nebo pokud je indikováno na základě klinických známek a příznaků, jakými může být např. nevysvětlená nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, anorexie nebo ikterus a/nebo přítomnost tmavé moči. Hladina jaterních enzymů musí být zkontrolována každé dva týdny během prvních 6 měsíců léčby a poté minimálně každých 8 týdnů, po dobu alespoň 2 let od zahájení léčby.
 - Při 2- až 3násobném zvýšení ALT nad horní hranici normy musí být hladina monitorována každý týden.
- úplný krevní obraz dle klinických známek a příznaků (např. infekcí), které se vyskytly v průběhu léčby.

Zrychlená eliminace

Teriflunomid se z plazmy eliminuje pomalu. Bez zrychlení eliminace trvá dosažení plazmatických koncentrací nižších než 0,02 mg/l v průměru 8 měsíců. V důsledku individuálních rozdílů v clearance látky může však tento proces trvat až 2 roky. Po ukončení léčby teriflunomidem lze kdykoli použít zrychlenou eliminaci (detailní postup je uveden v bodech 4.6 a 5.2).

Účinky na játra

U pacientů léčených teriflunomidem byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů (viz bod 4.8). Tyto zvýšené hladiny se většinou objevovaly v průběhu prvních 6 měsíců od začátku léčby.

Během léčby teriflunomidem byly pozorovány případy polékového poškození jater (DILI, *drug-induced liver injury*), někdy i život ohrožujícího. Většina případů DILI se vyskytla za několik týdnů nebo měsíců po zahájení léčby teriflunomidem, nicméně DILI se může vyskytnout i po dlouhodobém užívání.

Riziko zvýšených hladin jaterních enzymů a DILI při užívání teriflunomidu může být vyšší u pacientů s již existující poruchou funkce jater, při současné léčbě jinými hepatotoxickými léky, a/nebo při konzumaci velkého množství alkoholu. Pacienty je proto nutné kvůli známkám a příznakům poškození jater pečlivě monitorovat.

V případě podezření na poškození jater je nutné léčbu teriflunomidem ukončit a zvážit zrychlenou eliminaci. Pokud je potvrzena zvýšená hladina jaterních enzymů (více než 3násobek ULN), má být léčba teriflunomidem ukončena.

V případě ukončení léčby teriflunomidem je nutné provádět kontrolu jaterních testů až do normalizace hladin aminotransferáz.

Hypoproteinemie

Jelikož se teriflunomid ve značné míře váže na proteiny a míra navázání závisí na koncentracích albuminu, u pacientů s hypoproteinemií (např. u nefrotického syndromu) se očekávají vyšší koncentrace nevázaného plazmatického teriflunomidu. Teriflunomid se nesmí používat u pacientů se závažnou hypoproteinemií.

Krevní tlak

Během léčby teriflunomidem může dojít ke zvýšení krevního tlaku (viz bod 4.8). Krevní tlak je nutné zkontrolovat před zahájením léčby teriflunomidem a poté pravidelně v jejím průběhu. Zvýšený krevní tlak je třeba řešit příslušným způsobem před zahájením i v průběhu léčby teriflunomidem.

Infekce

U pacientů se závažnou aktivní infekcí je nutné zahájení léčby teriflunomidem odložit až do jejího vyléčení.

V placebem kontrolovaných studiích nebyl pozorován žádný nárůst výskytu závažných infekcí ve skupině užívající teriflunomid (viz bod 4.8). U teriflunomidu byly hlášeny případy infekcí způsobených herpetickými viry, včetně herpes úst a herpes zoster (viz bod 4.8), přičemž některé z nich byly závažné, včetně herpetické meningoencefalitidy a herpetické diseminace. Mohou se objevit kdykoli během léčby. Pokud se u pacienta rozvine jakákoli závažná infekce, je vzhledem k imunomodulačnímu účinku teriflunomidu nutné zvážit pozastavení léčby a před znovuzahájením léčby opět posoudit poměr přínosů a rizik pro daného pacienta. Vzhledem k prodlouženému eliminačnímu poločasů může být vhodné zvážit zrychlení eliminace pomocí kolestyraminu nebo aktivního uhlí.

Pacienty užívající teriflunomid je nutné poučit, aby všechny příznaky infekcí hlásili lékaři. Pacienti s aktivními akutními nebo chronickými infekcemi nemají zahajovat léčbu teriflunomidem, dokud není infekce vyléčena.

Bezpečnost teriflunomidu u jedinců s latentní tuberkulózní infekcí není známa, jelikož se screeningová vyšetření na tuberkulózu v klinických studiích systematicky neprováděla. Pacienty pozitivně testované na tuberkulózu při screeningovém vyšetření je nutné léčit standardními postupy před zahájením léčby.

Respirační reakce

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (ILD; *interstitial lung disease*) a plicní hypertenze související s teriflunomidem.

Riziko ILD může být zvýšené u pacientů s ILD v anamnéze.

ILD se může akutně vyskytnout kdykoliv během léčby s variabilním klinickým projevem. ILD může být fatální. Nový vznik nebo zhoršení plicních příznaků, jako perzistující kašel nebo dyspnoe, mohou být v závislosti na konkrétní situaci důvodem k přerušení léčby a dalšímu vyšetření. Je-li nutné léčivý přípravek vysadit, je třeba zvážit zahájení zrychlené eliminace.

Hematologické účinky

Byl zjištěn průměrný pokles počtu leukocytů o méně než 15 % od výchozích hodnot (viz bod 4.8). V rámci preventivních opatření je nutné mít při zahájení léčby k dispozici aktuální kompletní krevní obraz, včetně diferenciálního počtu leukocytů a trombocytů. Kompletní krevní obraz je nutné dle případných klinických známek a příznaků (např. infekce) kontrolovat také v průběhu léčby.

U pacientů s již existující anemií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s narušenou funkcí kostní dřeně nebo pacientů s rizikem útlumu funkce kostní dřeně existuje zvýšené riziko rozvoje hematologických poruch. Pokud dojde k těmto komplikacím, je nutné zvážit použití zrychlené eliminace (viz výše) ke snížení plazmatické hladiny teriflunomidu.

U závažných hematologických reakcí včetně pancytopenie je nutné léčbu teriflunomidem a veškerou souběžnou myelosupresivní léčbu ukončit a zvážit zrychlenou eliminaci teriflunomidu.

Kožní reakce

U teriflunomidu byly hlášeny případy závažných kožních reakcí, někdy fatálních, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Objeví-li se kožní a/nebo slizniční reakce (ulcerózní stomatitida), které vyvolají podezření na závažné generalizované kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza – Lyellův syndrom nebo léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky), podávání teriflunomidu a další eventuální související léčbu je nutné ukončit a ihned zahájit zrychlenou eliminaci. V takových případech pacienti nesmí být opět vystaveni účinkům teriflunomidu (viz bod 4.3).

Během užívání teriflunomidu byl hlášen nový výskyt psoriázy (včetně pustulózní psoriázy) a zhoršení preexistující psoriázy. S ohledem na onemocnění pacienta a jeho anamnézu lze zvážit ukončení léčby a zahájení zrychlené eliminace.

Periferní neuropatie

U pacientů léčených teriflunomidem byly hlášeny případy periferní neuropatie (viz bod 4.8). Stav většiny pacientů se po přerušení léčby teriflunomidem zlepšil. Celkový výsledek však byl značně variabilní, tj. u některých pacientů neuropatie vymizela a u některých příznaky přetrvávaly. Pokud se u pacienta užívajícího teriflunomid rozvine potvrzená periferní neuropatie, je třeba zvážit ukončení léčby teriflunomidem a provedení zrychlené eliminace.

Vakcinace

Dvě klinické studie ukázaly, že vakcinace inaktivovaným neoantigenem (první vakcinace), nebo recall antigenem (opětovná expozice) byly v průběhu léčby teriflunomidem bezpečné a účinné. Používání živých atenuovaných vakcín je spojené s rizikem infekcí, a proto je vhodné se mu vyhnout.

Imunosupresivní nebo imunomodulační léčba

Jelikož je leflunomid výchozí sloučeninou teriflunomidu, konkomitantní podávání teriflunomidu s leflunomidem se nedoporučuje.

Souběžné podání s cytostatickou nebo imunosupresivní léčbou používanou k léčbě RS nebylo hodnoceno. Studie bezpečnosti, ve kterých byl teriflunomid podáván konkomitantně s interferonem beta nebo glatiramer-acetátem po dobu až jednoho roku, neodhalily žádné specifické bezpečnostní problémy. Výskyt nežádoucích účinků však byl ve srovnání s monoterapií teriflunomidem vyšší. Dlouhodobá bezpečnost těchto kombinací při léčbě roztroušené sklerózy nebyla stanovena.

Převedení na léčbu teriflunomidem nebo převedení z teriflunomidu na jiný přípravek

Na základě klinických údajů vztahujících se ke konkomitantnímu podávání teriflunomidu s interferonem beta nebo s glatiramer-acetátem není vyžadováno žádné vyčkávací období při zahájení léčby teriflunomidem po přechodu z interferonu beta nebo glatiramer-acetátu, ani při zahájení léčby interferonem beta či glatiramer-acetátem po přechodu z teriflunomidu.

Vzhledem k dlouhému eliminačnímu poločasu natalizumabu může v případě okamžitého zahájení léčby teriflunomidem docházet ke konkomitantní expozici, a tudíž ke konkomitantním imunitním účinkům až po dobu 2–3 měsíců od ukončení léčby natalizumabem. Z toho důvodu je při převedení pacientů z natalizumabu na teriflunomid nutné postupovat s opatrností.

Na základě eliminačního poločasu fingolimodu je třeba dodržet interval 6 týdnů bez léčby, aby se přípravek eliminoval z oběhu. Lymfocyty se vrací do normálního rozpětí za 1 až 2 měsíce po ukončení

léčby fingolimodem. Při zahájení léčby teriflunomidem v tomto období dojde ke konkomitantní expozici fingolimodu. To může mít aditivní účinek na imunitní systém, a proto je třeba postupovat s opatrností.

U pacientů s RS byl medián poločasu $t_{1/2z}$ přibližně 19 dnů po opakovaném podávání dávky 14 mg. Pokud je rozhodnuto ukončit léčbu teriflunomidem, dojde při zahájení jiné léčby v intervalu 5 eliminačních poločasů (přibližně 3,5 měsíce, u některých pacientů eventuálně i déle) ke konkomitantní expozici teriflunomidu. To může mít aditivní účinek na imunitní systém, a proto je třeba postupovat s opatrností.

Interference při stanovování hladin ionizovaného vápníku

Měření hladin ionizovaného vápníku při léčbě leflunomidem a/nebo teriflunomidem (aktivním metabolitem leflunomidu) může v závislosti na typu použitého analyzátoru ionizovaného vápníku (např. analyzátoru krevních plynů) vykazovat falešně snížené hodnoty. Proto je třeba pozorované snížení hladin ionizovaného vápníku u pacientů podstupujících léčbu leflunomidem nebo teriflunomidem interpretovat s opatrností. V případě nejistoty ohledně naměřených hodnot se doporučuje stanovit koncentraci vápníku v séru po korekci na celkový albumin.

Pediatrická populace

Pankreatitida

V pediatrické klinické studii byly u pacientů užívajících teriflunomid pozorovány případy pankreatitidy, některé akutní (viz bod 4.8). Klinické příznaky zahrnovaly bolest břicha, nauzeu a/nebo zvracení. U těchto pacientů byla zvýšená sérová hladina amylázy a lipázy. Doba nástupu se pohybovala od několika měsíců do tří let. Pacienty je nutné informovat o charakteristických příznacích pankreatitidy. Při podezření na pankreatitidu je nutné stanovit hladiny pankreatických enzymů a související laboratorní parametry. Pokud je pankreatitida potvrzena, je nutné léčbu teriflunomidem ukončit a zahájit zrychlenou eliminaci (viz bod 5.2).

Pomocné látky se známým účinkem

Laktosa

Protože tablety přípravku Teriflunomide Accord obsahují laktosu, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce jiných látek s teriflunomidem

Primární cesta biotransformace teriflunomidu je hydrolyzá; oxidace představuje pouze minoritní cestu.

Silné induktory cytochromu P450 (CYP) a transportérů

Konkomitantní podávání opakovaných dávek (600 mg jednou denně po dobu 22 dnů) rifampicinu (induktor CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), induktoru efluxních transportérů P-glykoproteinu [P-gp] a proteinu rezistence karcinomu prsu [BCRP; *breast cancer resistant protein*] s teriflunomidem (70 mg v jedné dávce) vedlo k přibližně 40% snížení expozice teriflunomidu. Rifampicin a jiné známé silné induktory cytochromu CYP a transportérů, jako je např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), je nutné během léčby teriflunomidem používat s opatrností.

Kolestyramin nebo aktivní uhlí

Doporučuje se, aby pacienti léčení teriflunomidem neužívali kolestyramin ani aktivní uhlí, pokud není přímo vyžadována zrychlená eliminace. Tyto látky totiž způsobují rychlé a významné snížení plazmatické koncentrace. Za základ tohoto mechanismu je považováno přerušení enterohepatální recyklace a/nebo gastrointestinální dialýza teriflunomidu.

Farmakokinetické interakce teriflunomidu s jinými látkami

Účinek teriflunomidu na substrát cytochromu CYP2C8: repaglinid

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty $C_{\max}$ repaglinidu (1,7násobně) a AUC (2,4násobně), což naznačuje, že teriflunomid je *in vivo* inhibitorem cytochromu CYP2C8. Z tohoto důvodu je během léčby teriflunomidem nutné používat s opatrností léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP2C8, jako je např. repaglinid, paklitaxel, pioglitazon nebo rosiglitazon.

Účinek teriflunomidu na perorální antikoncepci: 0,03 mg ethinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty $C_{\max}$ ethinylestradiolu (1,58násobně) a AUC_{0-24} (1,54násobně), a ke zvýšení průměrné hodnoty $C_{\max}$ levonorgestrelu (1,33násobně) a AUC_{0-24} (1,41násobně). I když se neočekává, že interakce s teriflunomidem nepříznivým způsobem ovlivní účinnost perorální antikoncepce, je nutné zvážit výběr nebo úpravu léčby perorální antikoncepcí, jež bude užívána v kombinaci s teriflunomidem.

Účinek teriflunomidu na substrát cytochromu CYP1A2: kofein

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke snížení průměrné hodnoty $C_{\max}$ kofeinu (substrát cytochromu CYP1A2) o 18 % a AUC o 55 %, což naznačuje, že teriflunomid může být *in vivo* slabým induktorem cytochromu CYP1A2. Z toho důvodu je během léčby teriflunomidem nutné používat s opatrností léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP1A2 (např. duloxetin, alosetron, theofylin a tizanidin), neboť teriflunomid může snižovat jejich účinnost.

Účinek teriflunomidu na warfarin

Opakované dávky teriflunomidu neměly žádný účinek na farmakokinetiku S-warfarinu, z čehož vyplývá, že teriflunomid není inhibitorem ani induktorem cytochromu CYP2C9. Při podávání teriflunomidu v kombinaci s warfarinem však došlo ve srovnání s podáváním samotného warfarinu ke 25% snížení hodnoty maximálního mezinárodního normalizovaného poměru (INR; *international normalised ratio*). Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivě monitorovat INR při kombinované léčbě warfarinem a teriflunomidem.

Účinek teriflunomidu na substráty organického aniontového transportéru 3 (OAT3)

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty $C_{\max}$ cefakloru (1,43násobně) a AUC (1,54násobně), což naznačuje, že teriflunomid je *in vivo* inhibitorem OAT3. Z tohoto důvodu se doporučuje postupovat s opatrností při podávání teriflunomidu v kombinaci se substráty OAT3, jako je např. cefaklor, benzylpenicilin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexát nebo zidovudin.

Účinek teriflunomidu na BCRP a/nebo substráty organického aniontového transportního polypeptidu B1 a B3 (OATP1B1/B3)

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty $C_{\max}$ rosuvastatinu (2,65násobně) a AUC (2,51násobně). Toto zvýšení expozice plazmatickému rosuvastatinu však nemělo žádný zjevný vliv na aktivitu HMG-CoA reduktázy. Při podávání rosuvastatinu v kombinaci s teriflunomidem se doporučuje snížit dávku rosuvastatinu o 50 %. Při podávání jiných substrátů BCRP (např. methotrexátu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu nebo doxorubicinu) a inhibitorů HMG-CoA reduktázy, zejména ze skupiny OATP (např. simvastatinu, atorvastatinu, pravastatinu, methotrexátu, nateglinidu, repaglinidu či rifampicinu) v kombinaci s teriflunomidem je také nutné postupovat s opatrností. Je zapotřebí u pacientů pečlivě monitorovat známky a příznaky nadměrné expozice léčivým přípravkům, a v případě potřeby zvážit snížení dávek těchto léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Použití u mužů

Je-li muž léčen teriflunomidem, riziko embryofetální toxicity je považováno za nízké (viz bod 5.3).

Těhotenství

Údaje o podávání teriflunomidu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Teriflunomid může při podávání během těhotenství způsobit u dítěte závažné vrozené vady. Teriflunomid je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí během léčby teriflunomidem a po ní používat účinnou antikoncepci, a to tak dlouho, dokud plazmatické hladiny neklesnou pod 0,02 mg/l. Během tohoto období mají ženy jakékoli plány spojené se zastavením užívání nebo změnou antikoncepce prodiskutovat s ošetřujícím lékařem. Mladé dívky a/nebo rodiče/pečovatelé mladých dívek musí být informováni o nutnosti kontaktovat ošetřujícího lékaře, jakmile se u mladé dívky podstupující léčbu teriflunomidem poprvé objeví menstruace. Novým pacientkám ve fertilním věku má být poskytnuto poradenství ohledně antikoncepce a potenciálního rizika pro plod. Je třeba zvážit doporučení k návštěvě gynekologa.

Pacientky je nutné upozornit, že pokud dojde k opožděnému nástupu menstruace, nebo budou-li mít jakýkoli jiný důvod domnívat se, že jsou těhotné, musí ihned přestat užívat teriflunomid a uvědomit lékaře, který provede těhotenský test. V případě pozitivního výsledku musí lékař s pacientkou probrat rizika spojená s těhotenstvím. Je možné, že rychlé snížení hladiny teriflunomidu v krvi navozené zrychlenou eliminací (viz níže) při prvním zpoždění menstruace může snížit riziko pro plod. Ženy, které užívají teriflunomid a chtějí otěhotnět, mají léčbu ukončit a doporučuje se provést zrychlenou eliminaci, aby se rychleji dosáhlo koncentrace nižší než 0,02 mg/l (viz níže).

Pokud není provedena zrychlená eliminace, plazmatické hladiny teriflunomidu mohou být vyšší než 0,02 mg/l v průměru dalších 8 měsíců, u některých pacientů však může klesání plazmatické koncentrace pod hladinu 0,02 mg/l trvat až 2 roky. Z tohoto důvodu je vhodné změřit plazmatickou koncentraci teriflunomidu dříve, než se žena začne pokoušet o otěhotnění. Jakmile je jisté, že je plazmatická koncentrace teriflunomidu nižší než 0,02 mg/l, je nutné ji opět zkontrolovat po uplynutí alespoň 14 dnů. Pokud jsou výsledky obou měření plazmatické koncentrace nižší než 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko pro plod.

Další informace o testování vzorku Vám podá držitel rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zástupce (viz bod 7).

Zrychlená eliminace

Po ukončení léčby teriflunomidem:

- po dobu 11 dnů se podává kolestyramin v dávce 8 g třikrát denně; pokud pacientka dávku 8 g třikrát denně špatně toleruje, lze použít dávkování 4 g třikrát denně;
- alternativně lze podávat 50 g aktivního uhlí ve formě prášku každých 12 hodin po dobu 11 dnů.

Po dokončení jakéhokoli z postupů zrychlené eliminace je třeba provést kontrolu 2 samostatnými testy v intervalu alespoň 14 dnů a po prvním dosažení plazmatické koncentrace nižší než 0,02 mg/l je nutné počkat jeden a půl měsíce. Až poté se lze pokoušet o otěhotnění.

Kolestyramin i aktivní uhlí ve formě prášku mohou ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů, a tudíž nelze při používání perorální antikoncepce zaručit spolehlivou ochranu během zrychlené eliminace pomocí kolestyraminu nebo aktivního uhlí ve formě prášku. Doporučuje se používat alternativní metody antikoncepce.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování teriflunomidu do mléka. Teriflunomid je kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Výsledky studií na zvířatech neprokázaly účinek na fertilitu (viz bod 5.3). I když nejsou k dispozici údaje specifické pro člověka, neočekává se u mužů ani u žen žádný účinek na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Teriflunomide Accord nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako jsou např. závratě, které byly hlášeny u leflunomidu, tj. výchozí sloučeniny, může být narušena pacientova schopnost soustředit se a správně reagovat.

V takových případech pacienti nemají řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

U pacientů léčených teriflunomidem (7 mg a 14 mg) byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky: bolest hlavy (17,8 %, 15,7 %), průjem (13,1 %, 13,6 %), zvýšená hladina ALT (13 %, 15 %), nauzea (8 %, 10,7 %) a alopecie (9,8 %, 13,5 %). Bolest hlavy, průjem, nauzea a alopecie byly obecně mírné až středně závažné, měly přechodný charakter a pouze zřídka vedly k přerušení léčby.

Teriflunomid je hlavním metabolitem leflunomidu. Bezpečnostní profil leflunomidu u pacientů s revmatoidní artritidou nebo psoriatickou artritidou může být relevantní při předepisování teriflunomidu pacientům s RS.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Teriflunomid byl hodnocen u celkem 2267 pacientů vystavených účinkům teriflunomidu (1155 pacientů užívalo teriflunomid v dávce 7 mg a 1112 pacientů v dávce 14 mg) jednou denně s mediánem trvání léčby přibližně 672 dní ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích (1045 pacientů léčených teriflunomidem v dávce 7 mg a 1002 pacientů v dávce 14 mg) a v jedné srovnávací studii s aktivní léčbou (110 pacientů v každé ze skupin léčených teriflunomidem) u dospělých pacientů s relabujícími formami RS (relabující roztroušená skleróza, RRS).

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u teriflunomidu v placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů, které byly hlášeny v klinických studiích u dospělých pacientů pro teriflunomid v dávce 7 mg nebo 14 mg. Frekvence jsou definovány dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé této skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Chřipka, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, bronchitida, sinusitida, faryngitida, cystitida, virová gastroenteritid,	Těžké infekce včetně sepse ^a			

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
		infekce způsobené herpetickými viry ^b , zubní infekce, laryngitida, tinea pedis				
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie ^b , anemie	Mírná trombocytopenie (trombocyty < 100 g/l)			
Poruchy imunitního systému		Mírné alergické reakce	Hypersenzitivní reakce (okamžité nebo opožděné) včetně anafylaxe a angioedému			
Psychiatrické poruchy		Úzkost				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie, ischias, syndrom karpálního tunelu	Hyperestezie, neuralgie, periferní neuropatie			
Srdeční poruchy		Palpitace				
Cévní poruchy		Hypertenze ^b				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Intersticiální plicní onemocnění			Plicní hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Pankreatitida ^{b,c} , bolest horní části břicha, zvracení, bolest zubů	Stomatitida, kolitida			
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ^b (ALT)	Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy ^b (GGT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^b		Akutní hepatitida		Polékové poškození jater (DILI)
Poruchy metabolismu a výživy			Dyslipidemie			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Vyrážka, akné	Poruchy nehtů, psoriáza (včetně			

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
			pustulózní psoriázy) ^{a,b} , závažné kožní reakce ^a			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolest, myalgie, artralgie				
Poruchy ledvin a močových cest		Polakisurie				
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Menoragie				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest, astenie				
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti, snížený počet neutrofilů ^b , snížený počet leukocytů ^b , zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi				
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Posttraumatická bolest			

^a: naleznete v podrobném popisu

^b: viz bod 4.4

^c: s frekvencí „časté“ u dětí na základě kontrolovaných klinických studií u pediatrických pacientů; s frekvencí „méně časté“ u dospělých

Popis vybraných nežádoucích účinků

Alopecie

Alopecie byla hlášena jako řídnutí vlasů, snížení hustoty vlasů a vypadávání vlasů (spojeného i nespojeného se změnou textury vlasů) u 13,9 % pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg ve srovnání s 5,1 % pacientů léčených placebem.

Většina případů byla popisována jako difuzní nebo generalizovaná po celém skalpu (nebyla hlášena žádná kompletní ztráta vlasů); případy se nejčastěji objevovaly během prvních 6 měsíců a u 121 ze 139 (87,1 %) pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg došlo k ústupu problému. K přerušení léčby v důsledku alopecie došlo u 1,3 % pacientů ve skupině léčené teriflunomidem v dávce 14 mg, ve srovnání s 0,1 % pacientů ve skupině užívající placebo.

Účinky na játra

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů byly zjištěny následující skutečnosti:

Zvýšení hladiny ALT (na základě laboratorních údajů) dle výchozího stavu – bezpečnostní populace v placebem kontrolovaných studiích		
	Placebo (n = 997)	Teriflunomid 14 mg (n = 1002)
> 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 a TBILI > 2 ULN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

Mírné zvýšení aminotransferáz, hodnota ALT nižší nebo rovnající se 3násobku ULN, bylo častěji pozorováno ve skupině léčené teriflunomidem než ve skupině s placebem. Frekvence zvýšení nad 3násobek ULN a více byla v léčebných skupinách vyrovnaná. K tomuto zvýšení hladiny aminotransferáz docházelo nejčastěji během prvních 6 měsíců léčby; po ukončení léčby se hladina vrátila na původní úroveň. Doba návratu byla různá, v horizontu měsíců až let.

Účinky na krevní tlak

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů byly zjištěny následující skutečnosti:

- systolický krevní tlak byl > 140 mm Hg u 19,9 % pacientů léčených dávkou 14 mg teriflunomidu denně ve srovnání s 15,5 % pacientů užívajících placebo;
- systolický krevní tlak byl > 160 mm Hg u 3,8 % pacientů léčených dávkou 14 mg teriflunomidu denně ve srovnání s 2,0 % pacientů užívajících placebo;
- diastolický krevní tlak byl > 90 mm Hg u 21,4 % pacientů léčených dávkou 14 mg teriflunomidu denně ve srovnání s 13,6 % pacientů užívajících placebo.

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů nebylo u pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg pozorováno zvýšení výskytu závažných infekcí (2,7 %) oproti placebo (2,2 %). Závažné oportunní infekce se v obou skupinách vyskytly s frekvencí 0,2 %. V průběhu sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy závažných infekcí včetně sepse, která byla v některých případech fatální.

Hematologické účinky

V placebem kontrolovaných klinických studiích s teriflunomidem u dospělých pacientů byl pozorován průměrný pokles počtu leukocytů (< 15 % od výchozích hodnot, především šlo o pokles počtu neutrofilů a lymfocytů), přestože u některých pacientů byl pokles větší. K poklesu průměrného počtu od výchozích hodnot došlo během prvních 6 týdnů léčby a poté se stav v průběhu léčby stabilizoval na nižších hladinách (méně než 15% snížení oproti výchozím hodnotám). Účinek na erytrocyty (RBC) (< 2 %) a trombocyty (< 10 %) byl méně výrazný.

Periferní neuropatie

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů byla periferní neuropatie, včetně polyneuropatie i mononeuropatie (např. syndrom karpálního tunelu), hlášena častěji u pacientů užívajících teriflunomid než u pacientů užívajících placebo. V pivotních placebem kontrolovaných studiích byla incidence periferní neuropatie potvrzená vyšetřením vedení nervem u 1,9 % (17 z 898) pacientů léčených dávkou 14 mg teriflunomidu, ve srovnání s 0,4 % (4 z 898) pacientů léčených placebem. Léčba byla přerušena u 5 pacientů s periferní neuropatií léčených teriflunomidem v dávce 14 mg. Ústup potíží po přerušení léčby byl nahlášen u 4 pacientů z této skupiny.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Dle zkušeností v klinických studiích teriflunomid zřejmě není spojen se zvýšeným rizikem malignity. Riziko malignity, zejména riziko lymfoproliferativních poruch, se zvyšuje při použití některých jiných látek ovlivňujících imunitní systém (skupinový účinek).

Závažné kožní reakce

Po uvedení přípravku na trh byly v souvislosti s teriflunomidem hlášeny případy závažných kožních reakcí (viz bod 4.4).

Astenie

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů se astenie vyskytovala s frekvencí 2,0 % ve skupině s placebem, 1,6 % ve skupině s teriflunomidem v dávce 7 mg a 2,2 % ve skupině s teriflunomidem v dávce 14 mg.

Psoriáza

V placebem kontrolovaných studiích se psoriáza vyskytovala s frekvencí 0,3 % ve skupině s placebem, 0,3 % ve skupině s teriflunomidem v dávce 7 mg a 0,4 % ve skupině s teriflunomidem v dávce 14 mg.

Gastrointestinální poruchy

Pankreatitida byla v postmarketingových hlášeních u teriflunomidu u dospělých hlášena zřídka, a to včetně případů nekrotizující pankreatitidy a pseudocysty pankreatu. Pankreatické příhody se mohou vyskytnout kdykoliv během léčby teriflunomidem, což může vést k hospitalizaci a/nebo potřebě korigující léčby.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (ve věku od 10 do 17 let) užívajících teriflunomid denně byl pozorován celkově podobný bezpečnostní profil jako u dospělých pacientů. Nicméně v pediatrické studii (166 pacientů: 109 ve skupině s teriflunomidem a 57 ve skupině s placebem) byly ve dvojité zaslepené fázi hlášeny případy pankreatitidy u 1,8 % (2/109) pacientů léčených teriflunomidem ve srovnání s 0 příhodami ve skupině s placebem. Jedna z těchto příhod vedla k hospitalizaci a vyžadovala korigující léčbu. U pediatrických pacientů léčených teriflunomidem byly v otevřené fázi studie hlášeny 2 další případy pankreatitidy (jeden byl hlášen jako závažný, druhý byl mírné intenzity a nebyl závažný) a jeden případ závažné akutní pankreatitidy (s pseudopapilomem). U dvou z těchto tří pacientů vedla pankreatitida k hospitalizaci. Klinické příznaky zahrnovaly bolest břicha, nauzeu a/nebo zvracení, a dále byly u těchto pacientů zvýšené sérové hladiny amylázy a lipázy. Všichni pacienti se po ukončení léčby a zrychlené eliminaci (viz bod 4.4) a korigující léčbě uzdravili.

Následující nežádoucí účinky byly častěji hlášeny u pediatrické populace než u dospělých:

- Alopecie byla hlášena u 22,0 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 12,3 % pacientů léčených placebem.
- Infekce byly hlášeny u 66,1 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 45,6 % pacientů léčených placebem. Mezi nimi byly u teriflunomidu častěji hlášeny nasofaryngitida a infekce horních cest dýchacích.
- Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) bylo hlášeno u 5,5 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 0 % pacientů léčených placebem. Většina případů byla spojena se zdokumentovaným tělesným cvičením.
- Parestezie byla hlášena u 11,0 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 1,8 % pacientů léčených placebem.
- Bolest břicha byla hlášena u 11,0 % pacientů léčených teriflunomidem oproti 1,8 % pacientů léčených placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s předávkováním či intoxikací teriflunomidem u člověka. Teriflunomid byl v denní dávce 70 mg podáván zdravým subjektům po dobu 14 dnů. Nežádoucí účinky odpovídaly bezpečnostnímu profilu teriflunomidu u pacientů s RS.

Léčba

Pokud dojde k relevantnímu předávkování nebo toxické reakci, doporučuje se podání kolestyraminu nebo aktivního uhlí, které urychlí eliminaci. Doporučovaný postup eliminace spočívá v podávání kolestyraminu v dávce 8 g třikrát denně po dobu 11 dnů. Pokud pacient toto dávkování netoleruje, lze podávat kolestyramin v dávce 4 g třikrát denně po dobu 11 dnů. Pokud není k dispozici kolestyramin, lze podávat aktivní uhlí v dávce 50 g dvakrát denně po dobu 11 dnů. Kolestyramin ani aktivní uhlí není navíc nutné podávat v po sobě následujících dnech, pokud pacient tyto látky špatně toleruje (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA31

Mechanismus účinku

Teriflunomid je imunomodulační látka s protizánětlivými účinky, která selektivně a reverzibilně inhibuje mitochondriální enzym dihydroorotátdehydrogenázu (DHO-DH), který funkčně souvisí s dýchacím řetězcem. Teriflunomid následkem inhibice obecně redukuje proliferaci rychle se dělících buněk, které jsou závislé na syntéze pyrimidinu *de novo* potřebné k růstu. Přesný mechanismus, na kterém je založen terapeutický účinek teriflunomidu u RS, není zcela znám, je však založen na snížení počtu lymfocytů.

Farmakodynamické účinky

Imunitní systém

Účinky na počet imunitních buněk v krvi: V placebem kontrolovaných studiích vedlo podávání teriflunomidu v dávce 14 mg jednou denně k mírnému průměrnému snížení počtu lymfocytů o méně než $0,3 \times 10^9/l$, které se vyskytlo v průběhu prvních 3 měsíců léčby, a hladiny byly udržovány až do konce léčby.

Potenciál způsobit prodloužení QT intervalu

V placebem kontrolované komplexní studii QT intervalu na zdravých subjektech nevykazoval teriflunomid při průměrných koncentracích v ustáleném stavu ve srovnání s placebem žádný potenciál k prodloužení QTcF intervalu: nejvýraznější průměrný časový rozdíl mezi teriflunomidem a placebem byl 3,45 ms, horní hranice 90% CI byla 6,45 ms.

Účinek na renální tubulární funkci

V placebem kontrolovaných studiích byla u pacientů léčených teriflunomidem pozorována ve srovnání s placebem průměrná snížení hladiny kyseliny močové v séru v rozmezí 20 až 30 %. Průměrné snížení hladiny fosforu v séru bylo ve skupině léčené teriflunomidem ve srovnání s placebem kolem 10 %. Tyto účinky jsou považovány za důsledek zvýšení renální tubulární exkrece a nemají být spojovány se změnami glomerulárních funkcí.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost teriflunomidu byla prokázána ve dvou placebem kontrolovaných studiích, TEMSO a TOWER, které u dospělých pacientů s RRS hodnotily účinek teriflunomidu v dávkách 7 mg a 14 mg podávaných jednou denně.

Ve studii TEMSO bylo randomizováno celkem 1088 pacientů s RRS do následujících skupin: 7 mg (n = 366) nebo 14 mg (n = 359) teriflunomidu nebo placebo (n = 363) po dobu 108 týdnů. Všichni pacienti měli definitivně stanovenou diagnózu RS (kritérium dle McDonalda (2001)), vykazovali relabující klinický průběh s progresí nebo bez ní, a došlo u nich alespoň k 1 relapsu za rok předcházející studii nebo alespoň ke 2 relapsům za 2 roky předcházející studii. Při vstupu do studie měli pacienti skóre v EDSS škále (Expanded Disability Status Scale) $\leq 5,5$.

Průměrný věk studované populace byl 37,9 roku. Většina pacientů měla relaps-remitentní roztroušenou sklerózu (91,5 %), ale podskupina pacientů měla sekundárně progresivní (4,7 %) nebo progresivně relabující (3,9 %) roztroušenou sklerózu. Průměrný počet relapsů během roku před zařazením do studie byl 1,4, přičemž 36,2 % pacientů mělo na začátku studie na snímcích léze zvýrazněné gadoliniem. Medián EDSS skóre byl 2,50 na začátku studie; 249 pacientů (22,9 %) mělo na počátku studie EDSS skóre $> 3,5$. Průměrná doba trvání onemocnění od prvních příznaků byla 8,7 roku. Většina pacientů (73 %) nepodstoupila během 2 let před vstupem do studie žádnou léčbu modifikující onemocnění. Výsledky studie jsou uvedeny v tabulce 1.

Následné dlouhodobé výsledky z prodloužené dlouhodobé studie bezpečnosti TEMSO (celkový medián doby léčby přibližně 5 let, maximální doba léčby přibližně 8,5 let) neprokázaly žádná nová nebo neočekávaná zjištění týkající se bezpečnosti.

Ve studii TOWER bylo randomizováno celkem 1169 pacientů s RRS do následujících skupin: 7 mg (n = 408) nebo 14 mg (n = 372) teriflunomidu nebo placebo (n = 389) po variabilní dobu léčby končící za 48 týdnů po randomizaci posledního pacienta. Všichni pacienti měli definitivně stanovenou diagnózu RS (kritérium dle McDonalda (2005)), vykazovali relabující klinický průběh, s progresí nebo bez ní, a došlo u nich alespoň k 1 relapsu za rok předcházející studii nebo alespoň ke 2 relapsům za 2 roky předcházející studii. Při vstupu do studie měli pacienti skóre v EDSS škále $\leq 5,5$.

Průměrný věk studované populace byl 37,9 let. Většina pacientů měla relaps-remitentní roztroušenou sklerózu (97,5 %), ale podskupina pacientů měla sekundárně progresivní (0,8 %) nebo progresivně relabující (1,7 %) roztroušenou sklerózu. Průměrný počet relapsů během roku před zařazením do studie byl 1,4. Údaje o lézích zvýrazněných gadoliniem na začátku studie nejsou k dispozici. Na začátku studie byl medián skóre EDSS 2,50; 298 pacientů (25,5 %) mělo na počátku studie EDSS skóre $> 3,5$. Průměrná doba trvání onemocnění od prvních příznaků byla 8,0 roku. Většina pacientů (67,2 %) nepodstoupila během 2 let před vstupem do studie žádnou léčbu modifikující onemocnění. Výsledky studie jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1 – hlavní výsledky (pro schválenou dávku, populace se záměrem léčit (ITT))

	Studie TEMSO		Studie TOWER	
	Teriflunomid 14 mg	Placebo	Teriflunomid 14 mg	Placebo
n	358	363	370	388
Klinické výsledky				
Roční míra relapsů	0,37	0,54	0,32	0,50
Rozdíl rizik (95% CI)	- 0,17 (- 0,26; - 0,08)***		- 0,18 (- 0,27; - 0,09)****	
Bez relapsu týden 108	56,5 %	45,6 %	57,1%	46,8%
Poměr rizik (95% CI)	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
3měsíční trvalá progresse invalidity týden 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Poměr rizik (95% CI)	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
6měsíční trvalá progresse invalidity týden 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Poměr rizik (95% CI)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
Cílové parametry na MR			Nebylo měřeno	
Změna BOD týden 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Změna oproti placebu	67%***			

	Studie TEMSO		Studie TOWER	
	Teriflunomid 14 mg	Placebo	Teriflunomid 14 mg	Placebo
n	358	363	370	388
Průměrný počet Gd zvýrazněných lézí v týdnu 108	0,38	1,18		
<i>Změna oproti placebu (95% CI)</i>	- 0,80 (-1,20; - 0,39)****			
Počet ohraničených aktivních lézí / snímek	0,75	2,46		
<i>Změna oproti placebu (95% CI)</i>	69%, (59%; 77%)****			

**** p < 0,0001 *** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05 ve srovnání s placebem

(1) BOD (*burden of disease*): zátěž onemocnění: celkový objem lézí (T2 a T1 hypointenzní) v ml

Účinnost u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění:

Ve studii TEMSO byl v podskupině pacientů s vysokou aktivitou onemocnění (n = 127) pozorován konzistentní léčebný efekt na relapsy a dobu do 3měsíční trvalé progresy invalidity. Vzhledem k designu studie byla vysoká aktivita onemocnění definována jako 2 nebo více relapsů během jednoho roku a jedna nebo více Gd-zvýrazněných lézí na MR mozku. Ve studii TOWER nebyla podobná analýza podskupin provedena, neboť nebyla získána MR data.

Nejsou k dispozici data od pacientů, kteří nedokončili úplný a adekvátní cyklus léčby interferonem beta (obvykle alespoň jeden rok léčby), měli alespoň jeden relaps během předchozího roku a během léčby, a alespoň devět T2 hyperintenzních lézí na MR mozku nebo alespoň jednu Gd-zvýrazněnou lézi, nebo měli nezměněný či zvýšený počet relapsů v předchozím roce při srovnání s předchozími 2 roky.

Studie TOPIC byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotící dávky teriflunomidu 7 mg a 14 mg podávané jednou denně až po dobu 108 týdnů u pacientů s první příhodou demyelinizace (průměrný věk 32,1 let). Primární cílový parametr byla doba do dosažení druhé klinické epizody (do relapsu). Celkem 618 pacientů bylo randomizováno do následujících skupin: 7 mg (n = 205) nebo 14 mg (n = 216) teriflunomidu nebo placebo (n = 197). Riziko druhé klinické epizody po více než 2 letech bylo 35,9 % ve skupině placebo a 24,0 % ve skupině s dávkou 14 mg teriflunomidu (poměr rizik: 0,57; 95% interval spolehlivosti: 0,38 až 0,87; p = 0,0087). Výsledky ze studie TOPIC potvrzují účinnost teriflunomidu u RRRS (zahrnující časnou RRRS s první klinickou příhodou demyelinizace a MR lézí rozšířených v čase a prostoru).

Účinnost teriflunomidu oproti interferonu beta-1a podávanému subkutánně (v doporučené dávce 44 µg třikrát týdně) byla srovnávána ve studii (TENERE) zahrnující 324 randomizovaných pacientů, přičemž léčba trvala minimálně 48 týdnů (maximálně 114 týdnů). Primárním cílovým parametrem bylo riziko selhání (potvrzený relaps nebo trvalé ukončení léčby, dle toho, k čemu došlo dříve). Ve skupině léčené teriflunomidem v dávce 14 mg byla léčba trvale ukončena u 22 ze 111 (19,8 %) pacientů, a to z důvodu nežádoucích účinků (10,8 %), ztráty účinnosti (3,6 %), z jiných důvodů (4,5 %) nebo kvůli nedokončenému sledování po léčbě (0,9 %). Ve skupině léčené subkutánně podávaným interferonem beta-1a byla léčba trvale ukončena u 30 ze 104 (28,8 %) pacientů, a to z důvodu nežádoucích účinků (21,2 %), ztráty účinnosti (1,9 %), z jiných důvodů (4,8 %) nebo kvůli nedostatečné compliance v rámci protokolu studie (1 %). Teriflunomid v dávce 14 mg denně nedosahoval v primárním cílovém parametru statisticky významně vyšší hodnoty než interferon beta-1a: odhadovaný procentuální podíl pacientů se selháním léčby v 96. týdnu pomocí Kaplanovy-Meierovy metody byl 41,1 % ve srovnání se 44,4 % (skupina teriflunomidu v dávce 14 mg ve srovnání se skupinou s interferonem beta-1a, p = 0,595).

Pediatrická populace

Děti a dospívající (ve věku 10 až 17 let)

Studie EFC11759/TERIKIDS byla mezinárodní dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let s relaps-remitentní RS, která hodnotila dávky teriflunomidu podávané jednou denně (upravené tak, aby bylo dosaženo expozice ekvivalentní dávce 14 mg u dospělých) po dobu až 96 týdnů s následným otevřeným prodloužením. Všichni pacienti zaznamenali alespoň 1 relaps v průběhu 1 roku předcházejícího studii nebo alespoň 2 relapsy v průběhu 2 let předcházejících studii. Neurologická vyhodnocení byla prováděna při screeningu a každých 24 týdnů až do ukončení a při neplánovaných návštěvách pro podezření na relaps. Pacienti s klinickým relapsem nebo vysokou MR aktivitou s minimálně 5 novými nebo zvětšujícími se T2 lézemi na 2 následných snímcích byli před 96. týdnem převedeni do následného otevřeného prodloužení, aby byla zajištěna aktivní léčba. Primárním cílovým parametrem byla doba do prvního klinického relapsu po randomizaci. Doba do prvního potvrzeného klinického relapsu nebo vysoké aktivity MR, podle toho, co nastalo dříve, byla předem definována jako analýza citlivosti, protože zahrnuje klinické i MR podmínky, umožňující přechod do otevřené části studie.

Celkem 166 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 k podávání teriflunomidu (n = 109) nebo placebo (n = 57). Při vstupu do studie měli pacienti EDSS skóre $\leq 5,5$; průměrný věk činil 14,6 let; průměrná tělesná hmotnost činila 58,1 kg; průměrná doba trvání onemocnění od stanovení diagnózy byla 1,4 roku; a průměrný počet T1 lézí zvýrazněných gadoliniem na jeden snímek MR byl 3,9 lézí na počátku léčby. Všichni pacienti měli relaps-remitentní RS s mediánem skóre EDSS 1,5 při zahájení léčby. Průměrná doba léčby s placebem byla 362 dní a u léčby teriflunomidem 488 dní. Přechod z dvojitě zaslepené fáze do otevřené fáze léčby z důvodu vysoké aktivity při MR byl častější, než se očekávalo, a ještě častější a dřívější ve skupině s placebem než ve skupině s teriflunomidem (26 % u placebo, 13 % u teriflunomidu).

Teriflunomid snižoval riziko klinického relapsu o 34 % oproti placebu, bez dosažení statistické významnosti (p = 0,29) (tabulka 2). V předem definované analýze citlivosti teriflunomid dosáhl statisticky významného snížení kombinovaného rizika klinického relapsu nebo vysoké aktivity při MR o 43 % oproti placebu (p = 0,04) (tabulka 2).

Teriflunomid významně snižoval počet nových a zvětšujících se T2 lézí na 1 snímek o 55 % (p = 0,0006) (post-hoc analýza také upravená pro výchozí hodnoty počtu T2: 34 %, p = 0,0446) a počet T1 lézí zvýrazněných gadoliniem na 1 snímek o 75 % (p < 0,0001) (tabulka 2).

Tabulka 2 – Klinické výsledky a výsledky MR ve studii EFC11759/TERIKIDS

EFC11759, populace se záměrem léčit (ITT)	Teriflunomid (n = 109)	Placebo (n = 57)
Klinické cílové parametry		
Doba do prvního potvrzeného klinického relapsu Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu v 96. týdnu <i>Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu ve 48. týdnu</i>	0,39 (0,29; 0,48) <i>0,30 (0,21; 0,39)</i>	0,53 (0,36; 0,68) <i>0,39 (0,30; 0,52)</i>
Poměr rizik (95% CI)	0,66 (0,39; 1,11)^	
Doba do prvního potvrzeného klinického relapsu nebo vysoké aktivity při MR, Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu nebo vysoké aktivity při MR v 96. týdnu <i>Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu nebo vysoké aktivity při MR ve 48. týdnu</i>	0,51 (0,41; 0,60) <i>0,38 (0,29; 0,47)</i>	0,72 (0,58; 0,82) <i>0,56 (0,42; 0,68)</i>
Poměr rizik (95% CI)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Klíčové cílové parametry MR		
Upravený počet nových nebo zvětšených T2 lézí, Odhad (95% CI) <i>Odhad (95% CI), post-hoc analýza také upravená pro výchozí hodnoty počtu T2</i>	4,74 (2,12; 10,57) <i>3,57 (1,97; 6,46)</i>	10,52 (4,71; 23,50) <i>5,37 (2,84; 10,16)</i>

EFC11759, populace se záměrem léčit (ITT)	Teriflunomid (n = 109)	Placebo (n = 57)
Relativní riziko (95% CI) Relativní riziko (95% CI), <i>post-hoc analýza také upravená pro výchozí hodnoty počtu T2</i>	0,45 (0,29; 0,71)** 0,67 (0,45; 0,99)*	
Upravený počet T1 Gd zvýrazněných lézí, Odhad (95% CI)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Relativní riziko (95% CI)	0,25 (0,13; 0,51)***	
^p ≥ 0,05 ve srovnání s placebem, * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001 Pravděpodobnost je založena na Kaplanově-Meierově odhadu a 96. týdnem skončila léčebná studie (EOT).		

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím teriflunomid u dětí od narození do 10 let v léčbě roztroušené sklerózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Medián doby potřebné k dosažení maximálních plazmatických koncentrací je 1 až 4 hodiny po podání dávky při opakovaném perorálním podávání teriflunomidu s vysokou biologickou dostupností (přibližně 100 %).

Jídlo nemá na farmakokinetiku teriflunomidu klinicky relevantní účinek.

Dle průměrných předpokládaných farmakokinetických parametrů vypočtených z populační farmakokinetické analýzy (PopPK) pomocí údajů od zdravých dobrovolníků a pacientů s RS nastává ustálená koncentrace pomalu (trvá přibližně 100 dnů (3,5 měsíce), než se dosáhne 95% koncentrace v ustáleném stavu). Odhadovaný poměr akumulace AUC je přibližně 34násobek.

Distribuce

Teriflunomid se extenzivně váže na bílkovinu v plazmě (> 99 %), pravděpodobně albumin, a distribuuje se zejména v plazmě. Distribuční objem po jednorázovém intravenózním (i.v.) podání je 11 l. Tento údaj je však pravděpodobně podhodnocený, jelikož u potkanů byla pozorována výrazná orgánová distribuce.

Biotransformace

Teriflunomid je ve střední míře metabolizován a je jedinou složkou detekovanou v plazmě. Primární cestou biotransformace teriflunomidu je hydrolyzáza; oxidace představuje pouze minoritní cestu. Mezi sekundární cesty patří oxidace, N-acetylce a sulfátová konjugace.

Eliminace

Teriflunomid se vylučuje gastrointestinálním traktem, hlavně žlučí, ve formě nezměněné léčivé látky, nejpravděpodobněji přímou sekrecí. Teriflunomid je substrátem efluxního transportéru BCRP, který se může přímé sekrece účastnit. Za 21 dnů se vyloučí 60,1 % podané dávky, a to stolicí (37,5 %) a močí (22,6 %). Po zrychlené eliminaci pomocí kolestyraminu bylo vyloučeno dalších 23,1 % (hlavně stolicí). Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů pomocí modelu PopPK teriflunomidu u zdravých dobrovolníků a pacientů s RS byl medián $t_{1/2z}$ přibližně 19 dnů po opakovaných dávkách 14 mg. Po jednorázovém intravenózním podání byla celková tělesná clearance teriflunomidu 30,5 ml/h.

Zrychlená eliminace: kolestyramin a aktivní uhlí

Eliminaci teriflunomidu z oběhu lze zrychlit podáním kolestyraminu nebo aktivního uhlí. Za základ tohoto procesu se předpokládá přerušení reabsorpce na úrovni střeva. Měření koncentrací teriflunomidu v průběhu 11denního postupu s cílem zrychlit eliminaci teriflunomidu, kdy se po ukončení léčby teriflunomidem podával kolestyramin v dávce 8 g nebo 4 g třikrát denně nebo aktivní uhlí v dávce 50 g dvakrát denně, prokázalo, že tyto režimy jsou schopny zrychlit eliminaci teriflunomidu a vedou k více než 98% snížení plazmatických koncentrací teriflunomidu. Při použití kolestyraminu se výsledek dostavil rychleji než při použití aktivního uhlí. Po ukončení léčby teriflunomidem a podání kolestyraminu v dávce 8 g třikrát denně se plazmatická koncentrace teriflunomidu snížila o 52 % na konci dne 1, o 91 % na konci dne 3, o 99,2 % na konci dne 7 a o 99,9 % po dokončení zrychlené eliminace v den 11. Volba jednoho ze tří postupů eliminace by měla záležet na toleranci pacienta. Pokud pacient špatně toleruje kolestyramin v dávce 8 g třikrát denně, lze použít kolestyramin v dávce 4 g třikrát denně. Také lze alternativně použít aktivní uhlí (zmiňovaných 11 dnů nemusí následovat přímo po sobě, pokud není vyžadováno rychlé snížení plazmatické koncentrace teriflunomidu).

Linearita/nelinearita

Systémová expozice se po perorálním podání teriflunomidu v rozmezí 7 až 14 mg zvyšuje úměrně dávce.

Charakteristika specifických skupin pacientů

Pohlaví a starší pacienti

U zdravých subjektů a u pacientů s RS bylo na základě analýzy PopPK identifikováno několik zdrojů specifické variability: věk, tělesná hmotnost, pohlaví, rasa a hladiny albuminu a bilirubinu. Vliv těchto parametrů je však pouze omezený ($\leq 31\%$).

Porucha funkce jater

Lehká a středně těžká porucha funkce jater neměla na farmakokinetiku teriflunomidu žádný vliv. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutné upravovat dávku. Teriflunomid je však kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.3).

Porucha funkce ledvin

Těžká porucha funkce ledvin neměla na farmakokinetiku teriflunomidu žádný vliv. U pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností > 40 kg léčených dávkou 14 mg jednou denně byly expozice v ustáleném stavu ve stejném rozmezí, jako bylo pozorováno u dospělých pacientů léčených stejným dávkovacím režimem.

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≤ 40 kg léčených dávkou 7 mg jednou denně (na základě omezených klinických dat a simulací) bylo docíleno expozice v ustáleném stavu ve stejném rozmezí, jako bylo pozorováno u dospělých pacientů léčených dávkou 14 mg jednou denně.

Jak bylo pozorováno u dospělých pacientů s RS, sledované nejnižší koncentrace v ustáleném stavu byly mezi jednotlivci vysoce variabilní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Opakované perorální podávání teriflunomidu myším, potkanům a psům po dobu až 3, 6 a 12 měsíců (v uvedeném pořadí) vedlo k odhalení hlavních míst toxické reakce; těmito jsou kostní dřeň, lymfatické orgány, ústní dutina / gastrointestinální trakt, reprodukční orgány a pankreas. Byly pozorovány také známky oxidačního účinku na erytrocyty. Anémie, snížený počet trombocytů a účinky na imunitní systém, včetně leukopenie, lymfopenie a sekundárních infekcí, souvisely s účinky na kostní dřeň a/nebo lymfatické orgány. Většina těchto účinků odráží základní mechanismus účinku sloučeniny

(inhibice dělení buněk). Zvířata jsou citlivější na farmakologické účinky teriflunomidu, a tudíž i na toxicitu, než lidé. V důsledku toho byla zjištěna toxicita u zvířat při expozicích odpovídajících terapeutickým nebo i nižším dávkám u člověka.

Genotoxický a kancerogenní potenciál

Teriflunomid nebyl mutagenní *in vitro* ani klastogenní *in vivo*. Klastogenita pozorovaná *in vitro* byla považována za nepřímý účinek spojený s nerovnováhou zásoby nukleotidů vznikající v důsledku farmakologie inhibice DHO-DH. Minoritní metabolit TFMA (4-trifluoromethylanilin) měl mutagenní a klastogenní účinky *in vitro*, *in vivo* však nikoli.

U potkanů a myší nebyly pozorovány žádné známky kancerogenity.

Reprodukční toxicita

U potkanů nedošlo k ovlivnění fertility, přestože byly sledovány nežádoucí účinky teriflunomidu na samčí reprodukční orgány, včetně sníženého počtu spermií. V potomstvu samců potkana, kteří před pářením s neléčenými samicemi dostali teriflunomid, se neobjevily žádné vnější malformace. Teriflunomid v dávkách odpovídajících terapeutickému rozpětí u člověka měl u potkanů a králíků embryotoxické a teratogenní účinky. Nežádoucí účinky na mláďata se objevily také při podání teriflunomidu březím potkanům během gestace a laktace. Riziko embryofetální toxicity přenášené mužem léčeným teriflunomidem je považováno za nízké. Předpokládá se, že odhadovaná plazmatická expozice ženy při přenosu látky semenem léčeného pacienta je 100krát nižší než plazmatická koncentrace při perorálním podání 14 mg teriflunomidu.

Juvenilní toxicita

U mladých potkanů, kteří dostávali perorálně teriflunomid po dobu 7 týdnů od narození po dosažení sexuální dospělosti, se neprojevily žádné nežádoucí účinky mající vliv na růst, tělesný a duševní vývoj, učení se a paměť, pohybovou aktivitu, sexuální vývoj nebo fertilitu. Nežádoucí účinky zahrnovaly anémii, sníženou citlivost lymfoidních buněk, v závislosti na dávce sníženou protilátkovou odpověď závislou na T buňkách a významně snížené koncentrace IgM a IgG, které se obecně shodovaly s pozorováním ve studiích toxicity po opakovaném podávání u dospělých potkanů. Zvýšení počtu B-buněk, pozorované u mladých potkanů, však nebylo pozorováno u dospělých potkanů. Význam tohoto rozdílu není znám, ale byla prokázána úplná reverzibilita jako u většiny ostatních nálezů. Mladí potkani byli z důvodu vysoké citlivosti zvířat na teriflunomid vystaveni nižším dávkám než činily dávky u dětí a dospívajících podle maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl karboxymethylškrobu
koloidní bezvodý oxid křemičitý
hyprolosa
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

7mg potahované tablety
hypromelosa (E 464)

oxid titaničitý (E 171)
mastek (E 553b)
makrogol (E 1521)
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
žlutý oxid železitý (E 172)

14mg potahované tablety

hypromelosa (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
mastek (E 553b)
makrogol (E 1521)
hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

7mg potahované tablety

Al/Al blistry balené v krabičkách obsahujících 14, 28, 84 a 98 potahovaných tablet.

Perforované jednodávkové Al/Al blistry balené v krabičkách obsahujících 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 a 98 x 1 potahovanou tabletu.

14mg potahované tablety

Al/Al blistry balené v krabičkách obsahujících 28 a 84 potahovaných tablet.

Perforované jednodávkové Al/Al blistry balené v krabičkách obsahujících 28 x 1 a 84 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6a Planta,
Barcelona, 08039
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

7mg potahované tablety

EU/1/22/1693/005	14 tablet
EU/1/22/1693/006	14 x 1 tableta (jednodávkové blistry)
EU/1/22/1693/007	28 tablet
EU/1/22/1693/008	28 x 1 tableta (jednodávkové blistry)
EU/1/22/1693/009	84 tablet
EU/1/22/1693/010	84 x 1 tableta (jednodávkové blistry)
EU/1/22/1693/011	98 tablet
EU/1/22/1693/012	98 x 1 tableta (jednodávkové blistry)

14mg potahované tablety

EU/1/22/1693/001	28 tablet
EU/1/22/1693/002	28 x 1 tableta (jednodávkové blistry)
EU/1/22/1693/003	84 tablet
EU/1/22/1693/004	84 x 1 tableta (jednodávkové blistry)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. listopadu 2022.

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením na trh v každém členském státě si držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasí s národní regulační autoritou edukační program.

Držitel zajistí, aby po diskuzi a schválení národními regulačními autoritami ve všech členských státech, kde je Teriflunomide Accord uváděn na trh, obdrželi všichni zdravotníci, u nichž lze očekávat, že budou Teriflunomide Accord podávat, následující dokumenty v době uvedení na trh a po uvedení přípravku na trh:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky
- Kartu pacienta

Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky bude zahrnovat následující klíčové údaje:

1. Lékaři mají při prvním předepsání tohoto přípravku a pravidelně v průběhu léčby s pacienty prodiskutovat specifické informace týkající se bezpečnosti přípravku Teriflunomide Accord podrobně popsané níže, které zahrnují testy a upozornění nutná pro bezpečné používání přípravku:

- Riziko poškození jater
 - Před zahájením léčby a pravidelně opakovaně během léčby je nutné provádět testy ke zhodnocení funkce jater.
 - Pacienty je třeba poučit o známkách a příznacích jaterního onemocnění a nutnosti hlásit je svému lékaři.
 - Potenciální riziko teratogenity
 - Připomenout ženám ve fertilním věku, včetně dospívajících/jejich rodičů/ pečovateli, že Teriflunomide Accord je kontraindikován u těhotných žen a u žen ve fertilním věku, které během léčby a po ní nepoužívají spolehlivou antikoncepci.
 - Pravidelně vyhodnocovat možnost otěhotnění u pacientek, včetně pacientek mladších 18 let.
 - Informovat dívky a/nebo rodiče/pečovatele dívek, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, jakmile se u dívky podstupující léčbu přípravkem Teriflunomide Accord poprvé objeví menstruace. Novým pacientkám ve fertilním věku má být poskytnuto poradenství ohledně antikoncepce a potenciálního rizika pro plod.
 - Před zahájením léčby je třeba zkontrolovat, zda pacientka není těhotná.
 - Pacientky ve fertilním věku mají být poučeny o nutnosti používat účinnou antikoncepci během léčby teriflunomidem a po ní.
 - Pacientky mají být poučeny, aby okamžitě informovaly lékaře, pokud přestanou používat antikoncepci nebo před změnou antikoncepce.
 - Pokud pacientka otěhotní navzdory antikoncepčním opatřením, musí ukončit léčbu přípravkem Teriflunomide Accord a okamžitě informovat lékaře, který:
 - Zváží možnost zrychlené eliminace a prodiskutuje ji s pacientkou.
 - Každý případ otěhotnění oznámí společnosti Accord Healthcare telefonicky nebo kontaktováním [příslušné kontaktní údaje se doplní na národní úrovni] bez ohledu na jakékoli pozorované nežádoucí příhody.
 - Riziko hypertenze
 - Je třeba zkontrolovat anamnézu hypertenze, a zajistit odpovídající opatření ke zvládnutí krevního tlaku během léčby.
 - Je zapotřebí měřit krevní tlak před léčbou a pravidelně během léčby.
 - Riziko hematologických účinků
 - Je třeba prodiskutovat riziko sníženého počtu krvinek (týkající se především bílých krvinek) a potřebu vyšetřit kompletní krevní obraz před léčbou a dle přítomných známek a příznaků také v pravidelných intervalech během léčby.
 - Riziko infekcí/závažných infekcí
 - Upozornit na nutnost vyhledání lékaře v případě známek/příznaků infekce nebo pokud pacient užívá léčivé přípravky, které mohou ovlivňovat imunitní systém. V případě výskytu závažné infekce je třeba zvážit možnost zrychlené eliminace.
2. Upozornění, že pacient/zákonný zástupce musí obdržet kartu pacienta s vyplněnými kontaktními údaji lékaře. V případě potřeby je nutné poskytnout novou kartu pacienta.

3. Upozornění, že obsah karty pacienta je třeba s pacienty/zákonnými zástupci pravidelně diskutovat v průběhu léčby, nejlépe během každé návštěvy, ale minimálně jednou ročně.
4. Podpořit pacienty, aby kontaktovali lékaře, který je léčí v souvislosti s RS, nebo praktického lékaře, pokud zaznamenají jakékoli známky a příznaky uvedené v kartě pacienta.
5. Při opětovném předepisování léku se zkontrolují případné nežádoucí účinky, prodiskutují se přetrvávající rizika a jejich prevence. Zkontroluje se adekvátnost monitoringu pacienta.

Karta pacienta je v souladu s údaji o přípravku a zahrnuje následující klíčové údaje:

1. Upozornění jak pro pacienta, tak pro všechny zdravotnické pracovníky o tom, že pacient je léčen teriflunomidem, který:
 - nesmí užívat těhotné ženy
 - u žen ve fertilním věku vyžaduje současné používání účinné antikoncepce
 - vyžaduje vyloučit před zahájením léčby případné těhotenství
 - ovlivňuje jaterní funkce
 - ovlivňuje krevní obraz a imunitní systém
2. Poučení pro pacienta o důležitých nežádoucích účincích:
 - Je třeba věnovat pozornost určitým známkám a příznakům, které mohou vypovídat o onemocnění jater nebo infekci, a v případě jejich výskytu kontaktovat neprodleně svého lékaře.
 - Upozornění pro pacientky, že mají informovat lékaře, pokud kojí.
 - Upozornění pro ženy ve fertilním věku včetně dívek a jejich rodičů/pečovatelů:
 - že je třeba používat účinnou antikoncepci během léčby teriflunomidem a po ní
 - že Vám lékař poskytne poradenství ohledně možných rizik pro plod a o potřebě účinné antikoncepce
 - ihned ukončit léčbu teriflunomidem při podezření na těhotenství a neprodleně kontaktovat lékaře
 - Upozornění pro rodiče/pečovatele nebo dívky:
 - kontaktovat lékaře, když se u dívky poprvé objeví menstruace, aby byla poučena o potenciálním riziku pro plod a o potřebě antikoncepce
 - Pokud žena ve fertilním věku otěhotní:
 - Připomenout pacientkám a zdravotnickým pracovníkům možnost zrychlené eliminace
 - Upozornění pro pacienty, aby ukázali kartu pacienta všem lékařům/zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na jejich zdravotní péči (zejména v případě pohotovosti a náhlých situací vyžadujících urgentní zásah lékaře a/nebo pokud jde o nového lékaře/zdravotnického pracovníka).
 - Je třeba zaznamenat datum prvního předepsání a kontaktní údaje lékaře, který přípravek předepsal.
3. Upozornění pro pacienty, aby si pozorně přečetli příbalovou informaci.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Teriflunomide Accord 7 mg potahované tablety
teriflunomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7 mg teriflunomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta
14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
14 x 1 potahovaná tableta
28 x 1 potahovaná tableta
84 x 1 potahovaná tableta
98 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039, Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1693/005
EU/1/22/1693/006
EU/1/22/1693/007
EU/1/22/1693/008
EU/1/22/1693/009
EU/1/22/1693/010
EU/1/22/1693/011
EU/1/22/1693/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Teriflunomide Accord 7 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÝ BLISTR A BLISTR
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Teriflunomide Accord 7 mg tablety
teriflunomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Teriflunomide Accord 14 mg potahované tablety
teriflunomid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také laktosu. Pro další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaná tableta
84 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll De Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039, Španělsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1693/001
EU/1/22/1693/002
EU/1/22/1693/003
EU/1/22/1693/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Teriflunomide Accord 14 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH JEDNODÁVKOVÝ BLISTR A BLISTR
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Teriflunomide Accord 14 mg tablety
teriflunomid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Teriflunomide Accord 7 mg potahované tablety Teriflunomide Accord 14 mg potahované tablety Teriflunomide Accord teriflunomid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Teriflunomide Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teriflunomide Accord užívat
3. Jak se přípravek Teriflunomide Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Teriflunomide Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Teriflunomide Accord a k čemu se používá

Co je přípravek Teriflunomide Accord

Přípravek Teriflunomide Accord obsahuje léčivou látku teriflunomid, což je imunomodulační látka, která působí na imunitní systém tak, že omezuje jím způsobené ataky (napadání) nervového systému.

K čemu se přípravek Teriflunomide Accord používá

Přípravek Teriflunomide Accord se používá k léčbě dospělých, dětí a dospívajících (ve věku od 10 let) s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RS).

Co je roztroušená skleróza

RS je dlouhodobé onemocnění postihující centrální nervový systém (CNS). CNS sestává z mozku a míchy. Při roztroušené skleróze ničí zánět ochranné pouzdro (nazývané myelin) kolem nervů v CNS, což znemožňuje správnou funkci nervů. Tento proces se nazývá demyelinizace.

Pacienti s relabující formou roztroušené sklerózy budou mít opakované ataky (relapsy) fyzických příznaků způsobených nesprávnou funkcí nervů. Tyto příznaky se u jednotlivých pacientů liší, většinou však zahrnují:

- potíže s chůzí,
- potíže se zrakem,
- potíže s rovnováhou.

Příznaky mohou po ukončení relapsu zcela vymizet. S postupem času se však některé potíže mohou projevovat i v období mezi relapsy. To může vést k tělesným postižením, která Vás mohou omezovat ve Vašich každodenních činnostech.

Jak přípravek Teriflunomide Accord působí

Přípravek Teriflunomide Accord pomáhá chránit centrální nervový systém proti atakám imunitního systému tím, že omezí zvyšování počtu některých typů bílých krvinek (lymfocytů). Tímto způsobem se omezí zánět, který u RS vede k poškození nervů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teriflunomide Accord užívat

Neužívejte přípravek Teriflunomide Accord:

- jestliže jste alergický(á) na teriflunomid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- pokud se u Vás po užití teriflunomidu nebo leflunomidu někdy vyskytla závažná kožní vyrážka nebo olupování kůže, puchýře a/nebo vředy v ústech,
- jestliže máte závažné problémy s játry,
- pokud jste **těhotná**, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo kojíte,
- pokud máte závažné potíže, které ovlivňují imunitní systém, např. syndrom získané imunodeficiency (AIDS),
- pokud máte závažné problémy s kostní dření nebo pokud máte v krvi nízký počet červených či bílých krvinek nebo snížený počet krevních destiček,
- pokud máte závažnou infekci,
- jestliže máte závažné problémy s ledvinami, které vyžadují dialýzu,
- pokud máte velmi nízkou hladinu bílkovin v krvi (hypoproteinemie).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než začnete tento přípravek užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Teriflunomide Accord se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte potíže s játry a/nebo jestliže pijete velké množství alkoholu. Lékař může provést krevní testy, pomocí kterých zkontroluje, do jaké míry Vaše játra fungují správně. Pokud se při testech zjistí problémy s játry, lékař může léčbu přípravkem Teriflunomide Accord ukončit. Přečtěte si prosím bod 4.
- máte vysoký krevní tlak (hypertenzi), ať už je léčen, či nikoli. Přípravek Teriflunomide Accord může způsobit zvýšení krevního tlaku. Lékař Vám bude před zahájením léčby i poté pravidelně kontrolovat krevní tlak. Přečtěte si prosím bod 4.
- máte infekci. Než začnete přípravek Teriflunomide Accord užívat, lékař se ujistí, že máte v krvi dostatek bílých krvinek a krevních destiček. Protože přípravek Teriflunomide Accord snižuje počet bílých krvinek v krvi, může tím být ovlivněna Vaše odolnost proti infekcím. okamžitě informujte svého lékaře. Pokud si myslíte, že máte jakoukoli infekci, může lékař provést krevní testy pro kontrolu počtu bílých krvinek. Při léčbě teriflunomidem se mohou vyskytnout infekce způsobené herpetickými viry, včetně herpes úst nebo herpes zoster (pásový opar). V některých případech se objevily závažné komplikace. Pokud máte podezření, že máte jakékoli příznaky infekce způsobené herpetickými viry, Přečtěte si prosím bod 4.
- máte těžké kožní reakce.
- máte dýchací potíže.
- pocítíte slabost, necitlivost a bolest v rukou a nohou.
- máte podstoupit očkování.
- užíváte leflunomid spolu s přípravkem Teriflunomide Accord.
- přecházíte na léčbu přípravkem Teriflunomide Accord nebo léčbu tímto přípravkem ukončujete.
- máte podstoupit specifický krevní test (vyšetření hladiny vápníku), protože mohou být zjištěny falešně nízké hladiny vápníku.

Dechové obtíže

Sdělte svému lékaři, pokud máte nevysvětlitelný kašel a dušnost. Lékař může provést další vyšetření.

Děti a dospívající

Přípravek Teriflunomide Accord není určený k použití u dětí mladších 10 let, jelikož v této věkové skupině pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) nebyl tento přípravek studován.

Výše vyjmenovaná upozornění a opatření platí také pro děti. Následující informace je důležitá pro děti a jejich pečovatele:

- u pacientů užívajících teriflunomid byl pozorován zánět slinivky břišní. Je možné, že ošetřující lékař Vašeho dítěte provede krevní testy, pokud má podezření na zánět slinivky.

Další léčivé přípravky a přípravek Teriflunomide Accord

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká také léků dostupných bez lékařského předpisu. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, zejména pokud užíváte kterýkoli z následujících přípravků:

- leflunomid, methotrexát a jiné přípravky ovlivňující imunitní systém (často nazývané imunosupresiva nebo imunomodulátory)
- rifampicin (přípravek k léčbě tuberkulózy a jiných infekcí)
- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek k léčbě deprese)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid nebo rosiglitazon k léčbě cukrovky
- daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel nebo topotekan k léčbě nádorových onemocnění
- duloxetin k léčbě deprese, močové inkontinence nebo onemocnění ledvin u pacientů s cukrovkou
- alosetron k léčbě závažného průjmu
- theofylin k léčbě astmatu
- tizanidin na uvolnění svalů
- warfarin, používaný ke snížení srážlivosti krve (aby se předešlo tvorbě krevních sraženin)
- perorální antikoncepce (podávaná ústy) (obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel)
- cefaklor, benzylpenicilin (penicilin G), ciprofloxacin k léčbě infekcí
- indometacin, ketoprofen k léčbě bolesti nebo zánětu
- furosemid k léčbě srdečních onemocnění
- cimetidin ke snížení žaludeční kyselosti
- zidovudin k léčbě HIV infekce
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin na hypercholesterolemii (vysoká hladina cholesterolu)
- sulfasalazin k léčbě zánětlivých onemocnění střev nebo revmatoidní artritidy
- kolestyramin k léčbě vysoké hladiny cholesterolu nebo zmírnění svědění u onemocnění jater
- aktivní uhlí ke snížení vstřebávání léků nebo jiných látek

Těhotenství a kojení

Neužívejte přípravek Teriflunomide Accord, pokud jste nebo se domníváte, že můžete být **těhotná**. Pokud jste těhotná nebo otěhotníte v průběhu léčby přípravkem Teriflunomide Accord, hrozí vyšší riziko rozvoje vrozených vad u dítěte. Ženy v plodném věku nesmí tento přípravek užívat bez spolehlivé antikoncepce.

Pokud se u Vaší dcery během užívání přípravku Teriflunomide Accord objeví první menstruace, je třeba informovat lékaře, který Vám poskytne odborné poradenství ohledně antikoncepce a potenciálních rizik v případě těhotenství.

Pokud plánujete po ukončení léčby přípravkem Teriflunomide Accord otěhotnět, informujte o tom svého lékaře. Bude totiž nutné se ujistit ještě před tím, než se začnete pokoušet o otěhotnění, že většina tohoto přípravku byla z Vašeho těla vyloučena. Může trvat až 2 roky, než se léčivá látka přirozeně vyloučí. Při užívání určitých léků, které urychlují odstranění přípravku Teriflunomide Accord z těla, lze tuto dobu zkrátit na několik týdnů.

V každém případě je nutné krevními testy potvrdit, že léčivá látka byla v dostatečné míře z Vašeho těla odstraněna. Lékař musí potvrdit, že je hladina teriflunomidu v krvi dostatečně nízká a že můžete otěhotnět.

Další informace o laboratorním testování Vám sdělí lékař.

Pokud máte podezření, že jste během léčby přípravkem Teriflunomide Accord nebo do dvou let po ukončení této léčby otěhotněla, musíte přerušit užívání přípravku Teriflunomide Accord a **ihned** se obrátit na svého lékaře, který provede těhotenský test. Pokud test potvrdí, že jste těhotná, může lékař navrhnout léčbu určitými léky, které rychle a v dostatečné míře odstraní teriflunomid z Vašeho těla. Tímto postupem může snížit riziko pro Vaše dítě.

Antikoncepce

V průběhu léčby přípravkem Teriflunomide Accord a po ní musíte používat účinnou metodu antikoncepce. Teriflunomid zůstává v krvi ještě dlouhou dobu po ukončení léčby. Po ukončení léčby proto nadále používejte účinnou antikoncepci.

- Nepřestávejte ji používat, dokud hladiny teriflunomidu v krvi dostatečně nepoklesnou – to zkontroluje lékař.
- Promluvte si se svým lékařem o nejvhodnější metodě antikoncepce, případně o změně antikoncepce, kterou používáte.

Přípravek Teriflunomide Accord neužívejte, pokud kojíte, protože teriflunomid přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Teriflunomide Accord může způsobovat závratě, které mohou narušit Vaši schopnost soustředit se a reagovat. Pokud Vás lék tímto způsobem ovlivňuje, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Teriflunomide Accord obsahuje laktosu

Přípravek Teriflunomide Accord obsahuje laktosu (druh cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Teriflunomide Accord obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Teriflunomide Accord užívá

Na léčbu přípravkem Teriflunomide Accord bude dohlížet lékař se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dospělí

Doporučená dávka je jedna 14 mg tableta denně.

Děti a dospívající (ve věku od 10 let)

Dávka závisí na tělesné hmotnosti:

- Děti s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg: jedna 14 mg tableta denně.
- Děti s tělesnou hmotností menší nebo rovnou 40 kg: jedna 7 mg tableta denně.

Děti a dospívající, jež dosáhnou stabilní tělesné hmotnosti vyšší než 40 kg, budou na základě pokynu jejich lékaře převedeni na jednu 14 mg tabletu denně.

Cesta / způsob podání

Přípravek Teriflunomide Accord je určen k perorálnímu podání (podání ústy). Přípravek Teriflunomide Accord se užívá každý den v jedné denní dávce, a to v jakoukoli denní dobu. Tabletou je třeba spolknout vcelku a zapít vodou.

Přípravek Teriflunomide Accord lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Teriflunomide Accord, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) příliš velké množství přípravku Teriflunomide Accord, ihned kontaktujte svého lékaře. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky podobné těm, které jsou popsány v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Teriflunomide Accord

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu. Vezměte si svou dávku v naplánovanou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Teriflunomide Accord

Přípravek Teriflunomide Accord nepřestávejte užívat ani neměňte dávku bez doporučení svého lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Při užívání tohoto léku se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

Závažné nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné nebo se závažnými mohou stát. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 osob)

- zánět slinivky břišní, který může zahrnovat příznaky jako bolest v oblasti břicha, pocit na zvracení, nebo zvracení (s frekvencí časté u dětských pacientů a méně časté u dospělých pacientů).

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 osob)

- alergické reakce, které mohou zahrnovat příznaky jako vyrážka, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje nebo náhlé potíže s dýcháním
- závažné kožní reakce, které mohou zahrnovat příznaky jako kožní vyrážka, puchýře, horečka nebo vředy v ústech
- závažné infekce nebo sepse (potenciálně život ohrožující typ infekce), které mohou zahrnovat příznaky jako vysoká horečka, třes, zimnice, snížený průtok moči nebo zmatenost
- zánět plic, který může zahrnovat příznaky jako dušnost nebo přetrvávající kašel

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- závažné onemocnění jater, které může zahrnovat příznaky jako zežloutnutí kůže nebo očního bělma, tmavší moč než obvykle, nevysvětlitelný pocit na zvracení a zvracení, nebo bolest břicha

Další nežádoucí účinky se mohou vyskytnout s následující četností:**Velmi časté** (mohou se objevit u více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- průjem, pocit na zvracení
- zvýšení ALT (zvýšení hladin určitých jaterních enzymů v krvi) prokázané v testech
- řídnutí vlasů

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 osob)

- chřipka, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, zánět průdušek, zánět vedlejších nosních dutin, bolest v krku a nepříjemný pocit při polykání, zánět močového měchýře, virový zánět žaludku a střev, zubní infekce, zánět hrtanu, plísňová infekce nohou
- infekce způsobené herpetickými viry, včetně herpes úst a herpes zoster (pásového oparu) s příznaky, jako jsou puchýře, pálení, svědění, necitlivost nebo bolest kůže, obvykle na jedné straně horní části těla nebo obličeje a s dalšími příznaky, jako je horečka a slabost

- laboratorní hodnoty: bylo pozorováno snížení počtu červených krvinek (anemie), změny ve výsledcích jaterních testů a testů na bílé krvinky (viz bod 2), stejně jako zvýšení enzymů ve svalech (kreatinfosfokináza)
- mírné alergické reakce
- úzkostné pocity
- mravenčení, pocit slabosti, necitlivosti, brnění nebo bolest dolní části zad nebo nohy (ischias); celková necitlivost, pálení, brnění nebo bolest rukou a prstů (syndrom karpálního tunelu)
- bušení srdce
- zvýšení krevního tlaku
- zvracení, bolest zubů, bolest horní části břicha
- vyrážka, akné
- bolest šlach, kloubů, kostí, svalů (muskuloskeletální bolest)
- potřeba močit častěji, než je běžné
- silné menstruace
- bolest
- nedostatek energie nebo pocit slabosti (astenie)
- pokles tělesné hmotnosti

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 osob)

- snížený počet krevních destiček (mírná trombocytopenie)
- zvýšené vnímání nebo citlivost zejména na kůži, bodavá nebo pulsující bolest podél jednoho nebo více nervů, potíže s nervy horních nebo dolních končetin (periferní neuropatie)
- poškození nehtů, závažné kožní reakce
- posttraumatická bolest
- psoriáza (lupénka)
- zánět úst/rtů
- abnormální hladina tuků (lipidů) v krvi
- zánět tlustého střeva (kolitida)

Vzácné (mohou se objevit až u 1 z 1 000 osob)

- zánět nebo poškození jater

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- plicní hypertenze (vysoký tlak v plicních cévách)

Děti (ve věku od 10 let) a dospívající

Výše jmenované nežádoucí účinky platí také pro děti a dospívající. Následující dodatečná informace je důležitá pro děti, dospívající a jejich pečovatele:

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 osob)

- zánět slinivky břišní

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Teriflunomide Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Teriflunomide Accord obsahuje

Teriflunomide Accord 7 mg potahované tablety

- Léčivou látkou je teriflunomid. Jedna tableta obsahuje 7 mg teriflunomidu.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, hyprolóza, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), makrogol (E 1521), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), žlutý oxid železitý (E172).

Teriflunomide Accord 14 mg potahované tablety

- Léčivou látkou je teriflunomid. Jedna tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, hyprolóza, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), makrogol (E 1521), hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

Jak přípravek Teriflunomide Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Teriflunomide Accord 7 mg potahované tablety

Teriflunomide Accord 7 mg potahované tablety (tablety) jsou světle zelenomodrošedé až bledě zelenomodré potahované tablety ve tvaru šestiúhelníku s vyraženým „T1“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

Teriflunomide Accord je k dispozici v krabičkách obsahujících:

- 14, 28, 84 a 98 tablet v Al/Al blistrech;
- 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 a 98 x 1 tabletu v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech.

Teriflunomide Accord 14 mg potahované tablety

Teriflunomide Accord 14 mg potahované tablety (tablety) jsou modré potahované tablety ve tvaru pětiúhelníku s vyraženým „T2“ na jedné straně a bez označení na straně druhé.

Teriflunomide Accord je k dispozici v krabičkách obsahujících:

- 28 a 84 tablet v Al/Al blistrech;
- 28 x 1 a 84 x 1 tabletu v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll De Barcelona s/n,

Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039, Španělsko

Výrobce

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, Polsko

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Nizozemsko

Pharmadox Healthcare Ltd.
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK / UK (NI)

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) teriflunomidu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o infekcích způsobených herpetickými viry z klinických studií, literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů blízké časové souvislosti, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi teriflunomidem a infekcemi způsobenými herpetickými viry za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že souhrny údajů o přípravcích obsahujících teriflunomid mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se teriflunomidu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících teriflunomid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.