

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Teriflunomide Mylan 14 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 85,4 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Bledě modré až pastelově modré kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru asi 7,6 mm s vyraženým 'T' na jedné straně a '1' na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Teriflunomide Mylan je indikován k léčbě dospělých a dětí 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 14 mg teriflunomidu jednou denně.

##### *Pediatrická populace (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 14 mg jednou denně.

Teriflunomide Mylan je dostupný pouze jako 14mg potahované tablety. Není proto možné podávat Teriflunomide Mylan pacientům, kteří potřebují méně než plnou dávku 14 mg. Pokud je zapotřebí alternativní dávka, je třeba použít jiné přípravky s obsahem teriflunomidu, které takovou možnost nabízejí.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší pacienti*

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

### *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. Tablety je možné 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 (Child-Pugh třídy C).

Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku, které během léčby teriflunomidem nepoužívají spolehlivou antikoncepci. Po ukončení léčby je nutné používat antikoncepci, 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 hypoproteinémií, např. s nefrotickým syndromem.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Monitorování

#### *Před léčbou*

Před zahájením léčby teriflunomidem je zapotřebí vyšetřit:

- krevní tlak
- alaninaminotransferázu/sérovou glutamát-pyruvát transaminázu (ALT/SGPT)
- úplný krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů.

#### *Během léčby*

Během léčby teriflunomidem je zapotřebí monitorovat:

- krevní tlak
  - kontrolovat pravidelně
- alaninaminotransferázu/sérovou glutamát-pyruvát transaminázu (ALT/SGPT)
  - Hladinu jaterních enzymů je nutné zkontrolovat minimálně každé čtyři týdny v prvních 6 měsících léčby a poté pravidelně.
  - Zvážit další sledování, pokud se Teriflunomide Mylan podává pacientům s již existující poruchou funkce jater spolu 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 (SGPT) 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 jaterních enzymů a DILI při užívání teriflunomidu může být vyšší u pacientů s již existující poruchou funkce jater, léčených současně jinými hepatotoxickými léky a/nebo konzumujících velké 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 je nutné provádět kontrolu jaterních testů až do normalizace hladin transamináz.

## 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 nemá 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 vyléčení. V placebem kontrolovaných studiích nebyl pozorován žádný nárůst výskytu závažných infekcí ve skupině užívající teriflunomid (viz bod 4.8). Pokud se však u pacienta rozvine závažná infekce, je vzhledem k imunomodulačnímu účinku teriflunomidu nutné zvážit pozastavení léčby teriflunomidem a před obnovením léčby opět posoudit poměr přínosů a rizik pro daného pacienta. Vzhledem k prodlouženému poločasu vylučování může být vhodné zvážit zrychlení eliminace pomocí kolestyraminu nebo aktivního uhlí.

Pacienty užívající teriflunomid je nutné poučit, aby všechny příznaky infekcí hlásili lékařům. 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) a plicní hypertenze související s teriflunomidem.

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

ILD se může s variabilním klinickým projevem akutně vyskytnout kdykoliv během léčby.

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 přídatnou 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 zahájit postup zrychlené eliminace.

## Periferní neuropatie

Ve skupině 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 není doporučováno. Kombinované použití s antineoplastickou nebo imunosupresivní léčbou sloužící 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. Frekvence nežádoucích účinků však byla ve srovnání s monoterapií teriflunomidem vyšší. Dlouhodobá bezpečnost těchto kombinací při léčbě roztroušené sklerózy nebyla stanovena.

## Převedení na léčbu teriflunomidem nebo převedení na jiný přípravek

Na základě klinických údajů spojených s konkomitantním podáváním 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 poločasu natalizumabu může v případě okamžitého zahájení léčby teriflunomidem v období 2–3 měsíců od ukončení léčby natalizumabem docházet ke konkomitantní expozici, a tudíž ke konkomitantním imunitním účinkům. Z toho důvodu je při přechodu pacientů z natalizumabu na teriflunomid nutné postupovat s opatrností.

Na základě poločasu fingolimodu je třeba pacienta ponechat 6 týdnů bez léčby. Za tuto dobu se přípravek eliminuje z oběhu. Lymfocyty se vrací do normálního rozpětí 1 až 2 měsíce po ukončení léčby fingolimodem. Při zahájení léčby teriflunomidem v tomto období dojde ke konkomitantní expozici s fingolimodem. 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 ukončení opakovaného podávání dávky 14 mg. Pokud je rozhodnuto ukončit léčbu teriflunomidem, dojde při zahájení jiné léčby v intervalu 5 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 celkovou koncentraci vápníku v séru po korekci na sérový 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

##### *Laktóza*

Tablety přípravku Teriflunomide Mylan obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy 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 hydrolýza; oxidace představuje pouze minoritní způsob.

##### *Silné induktory cytochromu P450 (CYP) a transportérů*

Konkomitantní podávání opakovaných dávek (600 mg jednou denně po dobu 22 dnů) rifampicinu (induktor cytochromů CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), induktoru efluxních transportérů P-glykoproteinu [P-gp] a proteinu rezistence karcinomu prsu [BCRP] 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 urychlená 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* inhibítorem 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 hodnot  $C_{\max}$  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 upravení léčby perorální antikoncepcí, jež se bude v kombinaci s teriflunomidem užívat.

##### *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 %. Z výše uvedeného vyplývá, 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 výše uvedeného vyplývá, že teriflunomid není inhibítorem ani induktorem cytochromu CYP2C9. Při podávání teriflunomidu v kombinaci s warfarinem však došlo ve srovnání se samostatným podáváním warfarinu ke 25% snížení maximálního mezinárodně normalizovaného poměru (international normalised ratio) (INR). 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). Z výše uvedeného vyplývá, že teriflunomid je *in vivo* inhibítorem 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 na 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 (dokud plazmatické hladiny neklesnou pod úroveň 0,02 mg/l) používat účinnou antikoncepci. Během tohoto období mají ženy jakékoli plány spojené se zastavením užívání nebo změnou antikoncepce prodiskutovat s ošetřujícím lékařem. Mladé dívky a/nebo rodiče/opatrovníci 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 zrychlenou eliminací (viz níže) při prvním zpoždění menstruace sníží 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 pacientky nepodstoupí zrychlenou eliminaci, 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 úroveň 0,02 mg/l trvat až 2 roky. Z tohoto důvodu je vhodné změřit plazmatickou koncentraci teriflunomidu dříve, než se žena pokusí otěhotnět. 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 každých 12 hodin 50 g aktivního uhlí ve formě prášku 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. Podávání teriflunomidu je během kojení kontraindikováno (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

Teriflunomid 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 koncentrovat se a správně reagovat. V takových případech pacienti nemají řídit 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 prechodný charakter a pouze zřídka vedly k přerušování 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 užívalo teriflunomid v dávce 7 mg a 1112 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 dávkou 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, které byly hlášeny v klinických studiích pro teriflunomid 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.

Třídy 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 gastroenteritida, orální herpes, zubní infekce, laryngitida, tinea pedis	Těžké infekce včetně sepse <sup>a</sup>			

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie <sup>b</sup> , anemie	Mírná trombocytopenie (trombocyty <100 g/l)			
Poruchy imunitního systému		Mírné alergické reakce	Hypersenzitivní reakce (okamžité nebo opožděné) včetně anafylaxe a angioedému			
Poruchy metabolismu a výživy			Dyslipidemie			
Psychiatrické poruchy		Úzkost				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie, ischias, syndrom karpálního tunelu	Hyperestezie, neuralgie, periferní neuropatie			
Srdeční poruchy		Palpitace				
Cévní poruchy		Hypertenze <sup>b</sup>				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Intersticiální plicní onemocnění			Plicní hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Pankreatitida <sup>b,c</sup> , bolest horní části břicha, zvracení, bolest zubů	Stomatitida, kolitida			
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alaninamino-transferázy <sup>b</sup> (ALT)	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy <sup>b</sup> (GGT), zvýšená hladina aspartátamino-transferáza <sup>b</sup>		Akutní hepatitida		Polékové poškození jater (DILI)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Vyrážka, akné	Poruchy nehtů, psoriáza (včetně pustulózní psoriázy) <sup>a,b</sup> , závažné kožní reakce <sup>a</sup>			
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				

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti, snížený počet neutrofilů <sup>b</sup> , snížený počet leukocytů <sup>b</sup> , kreatinfosfokináza v krvi zvýšená				
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Bolest po traumatu			

<sup>a</sup>: naleznete v podrobném popisu

<sup>b</sup>: viz bod 4.4

<sup>c</sup>: 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 ve formě 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 se 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 dávkou 14 mg, ve srovnání s 0,1 % ve skupině užívající placebo.

#### *Účinky na játra*

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

<b>Zvýšení hladiny ALT (na základě laboratorních údajů) dle výchozího stavu – bezpečnostní populace v placebem kontrolovaných studiích</b>		
	<b>Placebo (n = 997)</b>	<b>Teriflunomid 14 mg (n = 1002)</b>
> 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 transaminázy docházelo nejčastěji během prvních 6 měsíců léčby; po ukončení léčby se hladina vrátila na původní úroveň. Doba návratu byla různá, v horizontu měsíců i 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 se 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 se 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 (WBC) (< 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 potvrzena vyšetřením vedení nervem u 1,9 % pacientů (tzn. 17 z 898) léčených dávkou 14 mg, ve srovnání s 0,4 % pacientů (tzn. 4 z 898) léčených placebem. Léčba byla přerušena u 5 pacientů s periferní neuropatií léčených teriflunomidem v dávce 14 mg. Ústup potíží po ukončení léčby byl nahlášen u 4 pacientů z této skupiny.

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

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

### *Závažné kožní reakce*

V průběhu sledování 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*

Frekvence psoriázy v placebem kontrolovaných studiích byla 0,3 %, 0,3 % a 0,4 % ve skupině s placebem, teriflunomidem v dávce 7 mg, resp. 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. Případy pankreatitidy se mohou vyskytnout kdykoliv během léčby teriflunomidem, což může vést k hospitalizaci a/nebo potřebě korigující léčby.

### Pediatrická populace

U pediatrických pacientů (od 10 do 17 let) užívajících teriflunomide 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 případy ve skupině s placebem. Jeden z těchto případů vedl k hospitalizaci a vyžadoval 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 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 údaje o předávkování či intoxikaci 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 použít 4 g kolestyraminu 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; neměly by být spojovány se změnami v glomerulární filtraci.

## 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 léze sytící se gadoliniem na snímcích ve výchozím bodě studie. Medián EDSS skóre byl 2,50 ve výchozím bodě 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 délky léčby přibližně 5 let, maximální doba léčby přibližně 8,5 let) neprokázaly žádná nová nebo neočekávaná zjištění.

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

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 sytících se 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, ITT populace)**

	Studie TEMSO		Studie TOWER	
	Teriflunomid 14 mg	Placebo	Teriflunomid 14 mg	Placebo
n	358	363	370	388
<b>Klinické výsledky</b>				
Roční míra relapsů	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Rozdíl rizik (95% CI)</i>	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Bez relapsu týden 108	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>Poměr rizik (95% CI)</i>	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%
<i>Poměr rizik (95% CI)</i>	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%
<i>Poměr rizik (95% CI)</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
<b>Cílové parametry na MR</b>				
Změna BOD týden 108 <sup>(1)</sup>	0,72	2,21	Nebylo měřeno	
<i>Změna oproti placebu</i>	67%***			
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 / sken	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: zátěž onemocnění (*burden of disease*): 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 progresse trvalé 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, proto nejsou MR data dostupná.

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 9 T2 hyperintenzních lézí na MR mozku nebo alespoň 1 Gd-zvýrazněnou lézi, nebo měli nezměněný či zvýšený počet relapsů v předchozím roce při srovnání předchozími 2 roky.



Studie TOPIC byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie hodnotící dávky teriflunomidu 7 mg a 14 mg jednou denně až po dobu 108 týdnů u pacientů s první příhodou demyelinizace (průměrný věk 32,1 let). Primární cílový parametr byl čas k 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 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 pacientů ze 111 (19,8 %), 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 subkutánním interferonem beta-1a byla léčba trvale ukončena u 30 ze 104 pacientů (28,8 %) a to z důvodu nežádoucích účinků (21,2 %), ztráty účinnosti (1,9 %), z jiných důvodů (4,8 %) nebo kvůli nedostatečné spolupráci 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 dosáhly expozice ekvivalentní dávce 14 mg u dospělých) po dobu až 96 týdnů s následným otevřeným prodloužením. Všichni pacienti zaznamenali před zařazením do studie alespoň 1 relaps v průběhu 1 roku nebo alespoň 2 relapsy v průběhu 2 let. 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 byl čas 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 průměr T1 u Gd-zvýrazněných lézí na snímku 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 dřívejší ve skupině s placebem než ve skupině s teriflunomidem (26 % u placebo, 13 % u teriflunomidu).

Teriflunomid snižoval riziko klinického relapsu o 34 % oproti placebo, 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 placebo ( $p = 0,04$ ) (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 se zvýšením kontrastu pomocí gadolinia na 1 snímek o 75 % ( $p < 0,0001$ ) (tabulka 2).

**Tabulka 2 – Klinické výsledky a výsledky MR u EFC11759/TERIKIDS**

EFC11759 ITT populace	Teriflunomid (n=109)	Placebo (n=57)
<b>Klinické cílové parametry</b>		
Doba do prvního potvrzeného klinického relapsu Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu v 96. týdnu <i>Pravděpodobnost (95% CI) potvrzeného relapsu v 48. týdnu</i>	0,39 (0,29; 0,48) 0,30 (0,21; 0,39)	0,53 (0,36; 0,68) 0,39 (0,30; 0,52)
Poměr rizik (95% CI)	0,66 (0,39; 1,11) <sup>^</sup>	
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) 0,38 (0,29; 0,47)	0,72 (0,58; 0,82) 0,56 (0,42; 0,68)
Poměr rizik (95% CI)	0,57 (0,37; 0,87) <sup>*</sup>	
<b>Klíčové cílové parametry MR</b>		
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) 3,57 (1,97; 6,46)	10,52 (4,71; 23,50) 5,37 (2,84; 10,16)
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) <sup>**</sup> 0,67 (0,45; 0,99) <sup>*</sup>	
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) <sup>***</sup>	
<sup>^</sup> $p \geq 0,05$ ve srovnání s placebem, <sup>*</sup> $p < 0,05$ , <sup>**</sup> $p < 0,001$ , <sup>***</sup> $p < 0,0001$ 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 jednom intravenózním (i.v.) podání je 11 l.

Tento údaj je však pravděpodobně podhodnocený, jelikož u potkanů byla pozorována výrazná orgánová distribuce.

### Biotransformace

Teriflunomid je v určité míře metabolizován a je jedinou složkou detekovanou v plazmě. Primární cestou biotransformace teriflunomidu je hydrolyzáza; oxidace představuje pouze minoritní způsob. Mezi sekundární cesty patří oxidace, N-acetylace 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 ve stolicí). Na základě individuálních odhadů farmakokinetických parametrů pomocí modelu PopPK teriflunomidu u zdravých dobrovolníků a pacientů s RS byl  $t_{1/2z}$  přibližně 19 dnů po opakovaných dávkách 14 mg. Po jednom 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 toleruje kolestyramin v dávce 8 g třikrát denně špatně, lze použít kolestyramin v dávce 4 g třikrát denně. Také lze 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 rozsahu, jako bylo pozorováno u dospělých pacientů léčených dávkou 14 mg jednou denně.

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Toxicita po opakované dávce

Opakované perorální podávání teriflunomidu myším, potkanům a psům po dobu až 3, 6 a 12 měsíců vedlo k odhalení hlavních míst toxické reakce; těmito jsou kostní dřev, lymfatické orgány, ústní dutina / gastrointestinální trakt, reprodukční orgány a pankreas. Byly pozorovány také známky oxidačního účinku na erytrocyty. Anemie, snížený počet trombocytů a účinky na imunitní systém, včetně leukopenie, lymfopenie a sekundárních infekcí, souvisely s účinkem na kostní dřev a/nebo lymfatické orgány. Většina těchto vlivů 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 než 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 myši nebyly pozorovány žádné známky kancerogenity.

### Reprodukční toxicita

U potkanů nedošlo k ovlivnění fertility, přestože byly pozorovány nežádoucí účinky teriflunomidu na samčí reprodukční orgány, včetně sníženého počtu spermii. 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. Odhadovaná plazmatická expozice ženy při přenosu látky semenem léčeného pacienta je 100krát nižší než plazmatická koncentrace při podání 14 mg teriflunomidu perorálně.

### Juvenilní toxicita

U mladých potkanů, kteří dostávali perorálně teriflunomid po dobu 7 týdnů od narození po dosažení sexuální dospělosti, se neprojevyly 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 laktózy  
Kukuřičný škrob  
Mikrokrytalická celulóza (E 460i)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Hyprolóza (E 463)  
Magnesium-stearát (E 470b)  
Koloïdní bezvodý oxid křemičitý

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol 6000 (E 1521)  
Mastek (E 553b)  
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Balení OPA/Al/PVC-Al blistrů s 28 nebo 84 tabletami a perforovaných jednodávkových blistrů s 28 x 1, 84 x 1 nebo 98 x 1 tabletou.

Lahvičky z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým (PP) šroubovacím uzávěrem v balení obsahujícím 84 nebo 98 tablet.

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/22/1698/001  
EU/1/22/1698/002  
EU/1/22/1698/003  
EU/1/22/1698/004  
EU/1/22/1698/005  
EU/1/22/1698/006  
EU/1/22/1698/007

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **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 ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom  
H-2900  
Maďarsko

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

## **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 významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením na trh v každém členském státě MAH odsouhlasí s národní regulační autoritou edukační program.

MAH zajistí, aby po diskuzi a shodě s autoritami ve všech členských státech, kde je teriflunomid uváděn na trh, obdrželi všichni zdravotníci, u nichž lze očekávat, že budou teriflunomid podávat, následující dokumenty v době uvedení na trh a po uvedení přípravku na trh:

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC)
- Edukační materiál pro zdravotníky
- Kartou 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 teriflunomidu 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 – opatrovníků, že teriflunomid je kontraindikován u těhotných žen a u žen s potenciálem otěhotnět, 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/opatrovníky dívek, aby kontaktovali ošetřujícího lékaře, jakmile se u dívky podstupující léčbu teriflunomidem 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 teriflunomidem a okamžitě informovat lékaře, který:
      - Zváží možnost zrychlené eliminace a prodiskutuje ji s pacientkou.
      - Nabídne pacientce možnost zařazení do těhotenského registru (v zemích, kde je těhotenský registr zaveden).
      - Kontaktuje koordinátora Národního registru v dané zemi, který zajišťuje zařazení pacientek do těhotenského registru (v zemích, kde je těhotenský registr zaveden).
  - Riziko hypertenze
    - Je třeba zkontrolovat anamnézu hypertenze, případně zajistit odpovídající opatření k zvládnutí krevního tlaku během léčby.
    - Je zapotřebí měřit krevní tlak před léčbou a periodicky 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.
3. Upozornění, že je třeba obsah karty s pacienty/zákonnými zástupci pravidelně v průběhu léčby diskutovat, nejlépe během každé návštěvy, ale minimálně jednou ročně.
4. Upozornit pacienty, aby kontaktovali lékaře, který je léčí v souvislosti s RS nebo obvodního lékaře, pokud zaznamenají jakékoli známky a příznaky uvedené v kartě pacienta.
5. Informace o možnosti volitelné služby periodického upozorňování pacientek na nutnost nepřetržitého používání antikoncepce během léčby, která je dostupná na webové stránce MS One to One.

6. 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 zdravotníky 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/opatrovníků:
    - aby používaly 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/opatrovníky dívek:
    - 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 pacientům a zdravotníkům zrychlenou eliminaci
    - Připomenout pacientům a zdravotníkům možnost zařazení do těhotenského registru (v zemích, kde je aktivní těhotenský registr)
  - Upozornění pro pacienty, aby ukázali kartu pacienta všem lékařům/zdravotníkům, kteří se podílejí na jejich zdravotnické péči (zejména v případě pohotovosti a náhlých situací vyžadujících zásah lékaře a/nebo pokud jde o nového lékaře/zdravotníka).
  - 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

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Teriflunomide Mylan 14 mg potahované tablety  
teriflunomid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu.  
Pro další informace viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

28 tablet  
84 tablet  
28 x 1 tableta  
84 x 1 tableta  
98 x 1 tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 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**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Dublín  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1698/001  
EU/1/22/1698/002  
EU/1/22/1698/003  
EU/1/22/1698/004  
EU/1/22/1698/005

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

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

teriflunomide mylan 14 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU**

**LAHVIČKA (S KRABIČKOU NEBO BEZ KRABIČKY)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Teriflunomide Mylan 14 mg potahované tablety  
teriflunomid

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu.  
Pro další informace viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

potahovaná tableta

84 tablet  
98 tablet

**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**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1698/006  
EU/1/22/1698/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

teriflunomide mylan

**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**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Teriflunomide Mylan 14 mg tablety  
teriflunomid

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Perorální podání

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: Informace pro pacienta**

### **Teriflunomide Mylan 14 mg potahované tablety** 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 Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Teriflunomide Mylan užívat
3. Jak se přípravek Teriflunomide Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Teriflunomide Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Teriflunomide Mylan a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Teriflunomide Mylan**

Přípravek Teriflunomide Mylan 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 Mylan používá**

Teriflunomid se používá k léčbě dospělých, dětí a dospívajících 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 projevat i v období mezi relapsy. To může vést k tělesným postižením, která Vás mohou omezovat ve Vašich každodenních činnostech.

##### **Jak přípravek Teriflunomide Mylan působí**

Přípravek Teriflunomide Mylan pomáhá bránit 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 Mylan užívat

### Neužívejte přípravek Teriflunomide Mylan:

- 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 jakékoli potíže, které ovlivňují Váš imunitní systém, např. syndrom získané imunodeficiency (AIDS)
- pokud máte 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 Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- máte potíže s játry a/nebo jestliže pijete velké množství alkoholu. Váš 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 Vaši léčbu přípravkem Teriflunomide Mylan ukončit. Přečtěte si prosím bod 4.
- máte vysoký krevní tlak (hypertenzi), ať už je léčen, či nikoli. Přípravek Teriflunomide Mylan 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 Mylan užívat, Váš lékař se ujistí, že máte v krvi dostatek bílých krvinek a krevních destiček. Protože přípravek Teriflunomide Mylan snižuje počet bílých krvinek v krvi, může tím být ovlivněna Vaše odolnost proti infekcím. Pokud si myslíte, že máte infekci, může Váš lékař provést krevní testy pro kontrolu počtu bílých krvinek. Přečtěte si prosím bod 4.
- máte těžké kožní reakce
- máte dýchací potíže
- pociťujete slabost, necitlivost a bolest v rukou a nohou
- máte podstoupit očkování
- užíváte leflunomid spolu s přípravkem Teriflunomide Mylan
- přecházíte na léčbu přípravkem Teriflunomide Mylan nebo léčbu tímto přípravkem ukončujete.
- pokud 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. Váš lékař může provést další vyšetření.

### Děti a dospívající

Teriflunomide Mylan 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 přípravky Teriflunomide Mylan

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

Pokud se u Vaší dcery v dětském věku nebo v dospívání během užívání teriflunomidu 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 Mylan otěhotnět, informujte o tom svého lékaře. Bude totiž nutné se ujistit, že většina tohoto přípravku byla z Vašeho těla vyloučena před otěhotněním. Může trvat až 2 roky, než se léčivá látka přirozeně vyloučí. Při užívání určitých léků, které urychlují odstranění přípravku Teriflunomide Mylan z těla, lze tuto dobu zkrátit na několik týdnů.

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

Další informace o laboratorním testování Vám sdělí Váš lékař.

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

## Antikoncepce

V průběhu léčby přípravkem Teriflunomide Mylan 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 přípravku Teriflunomide Mylan ve Vaší krvi dostatečně nepoklesnou – to zkontroluje Váš lékař.
- Promluvte si se svým lékařem o nejhodnější metodě antikoncepce, případně o změně antikoncepce, kterou používáte.

Přípravek Teriflunomide Mylan nežívejte, pokud kojíte, protože teriflunomid přechází do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

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

### **Přípravek Teriflunomide Mylan obsahuje laktózu**

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

### **Přípravek Teriflunomide Mylan 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 Mylan užívá**

Na léčbu přípravkem Teriflunomide Mylan 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 tableta s obsahem 14 mg teriflunomidu denně.

### **Děti a dospívající (od 10 let)**

Dávka závisí na tělesné hmotnosti:

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

Teriflunomide o síle 7 mg není společností Mylan Pharmaceuticals Limited uváděn na trh, avšak může být dostupný u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

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

### Cesta/způsob podání

Přípravek Teriflunomide Mylan je určen k perorálnímu podání (podání ústy). Přípravek Teriflunomide Mylan se užívá každý den v jedné denní dávce, a to v jakoukoli denní dobu.

Tabletu je třeba spolknout vcelku a zapít vodou.

Přípravek Teriflunomide Mylan lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Teriflunomide Mylan, než jste měl(a)**

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

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Teriflunomide Mylan**

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

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Teriflunomide Mylan**

Přípravek Teriflunomide Mylan 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** (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 frekvencí:

#### **Velmi časté** (mohou se objevit u více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- průjem, pocit na zvracení
- zvýšení ALT (zvýšení krevních hladin určitých jaterních enzymů) 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, opar na rtu, zubní infekce, zánět hrtanu, plísňová infekce nohou

- 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)
- postižení 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** (frekvence nelze z dostupných údajů určit)

- plicní hypertenze (vysoký tlak v plicních cévách)

#### **Děti (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 opatrovníky:

#### **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 Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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



Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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 Mylan obsahuje

- Léčivou látkou je teriflunomid. Jedna tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.
- Dalšími složkami jsou:  
*Jádro tablety:* monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza (E 460i), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), hyprolóza (E 463), magnesium-stearát (E 470b), koloidní bezvodý oxid křemičitý;  
*Potahová vrstva tablety:* hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b), makrogol 6000 (E 1521), hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

### Jak přípravek Teriflunomide Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Bledě modré až pastelově modré kulaté bikonvexní (povrch oboustranně vypouklý) s 'T' na jedné straně a '1' na straně druhé o průměru asi 7,6 mm.

Přípravek Teriflunomide Mylan je k dispozici v baleních blistrů s 28 nebo 84 tabletami, v perforovaných jednodávkových blistrech s 28 x 1, 84 x 1 nebo 98 x 1 tabletou a v lahvičkách obsahujících 84 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci:

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irsko

### Výrobce:

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom  
H-2900  
Maďarsko

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

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

### België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

### Lietuva

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

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

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

**Danmark**  
Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**  
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**  
Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Mylan EPD Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

**Norge**  
Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

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

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

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

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

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

**Suomi/Finland\***  
Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

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