

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obalené tablety
Teriflunomide Accord 14 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 7 mg teriflunomidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 79 mg laktózy vo forme monohydrátu.

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 72 mg laktózy vo forme monohydrátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obalené tablety

Svetlo zelenomodrošedá až bledo zelenomodrášesťuholníková filmom obalená tableta s veľkosťou približne 7,3 x 6,9 mm s vytlačeným nápisom „T1“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obalené tablety

Modrá päťuholníková filmom obalená tableta s veľkosťou 7,3 × 7,2 mm s vytlačeným nápisom „T2“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Teriflunomide Accord je indikovaný na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších, s relaps-remitujúcou formou sklerózy multiplex (SM) (pozri časť 5.1, v ktorej sú uvedené dôležité informácie o populácii, pre ktorú bola účinnosť stanovená).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a uskutočňovať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou sklerózy multiplex.

Dávkovanie

Dospelí

U dospelých je odporúčaná dávka teriflunomidu 14 mg raz denne.

Pediatrická populácia (10 rokov a starší)

U pediatrických pacientov (vo veku 10 rokov a starší) závisí odporúčaná dávka od telesnej hmotnosti:

- Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou > 40 kg: 14 mg raz denne.
- Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg: 7 mg raz denne.

Pediatrickí pacienti, ktorí dosiahnú stabilnú telesnú hmotnosť nad 40 kg, sa majú nastaviť na dávku 14 mg raz denne.

Osobitné skupiny pacientov

Staršia populácia

Vzhľadom na obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti a účinnosti sa musí Teriflunomide Accord používať u pacientov vo veku 65 rokov a starších s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí nepodstupujú dialýzu, nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí podstupujú dialýzu, neboli hodnotení. Preto je použitie teriflunomidu v tejto populácii kontraindikované (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Teriflunomid je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia (menej ako 10 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť teriflunomidu u detí vo veku do 10 rokov nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sú určené na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť trochou vody.

Filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha).

Gravidné ženy alebo ženy vo fertílnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu počas liečby a po liečbe teriflunomidom, po dobu, kým sú jeho plazmatické hladiny vyššie ako 0,02 mg/l (pozri časť 4.6). Gravidita sa musí pred začiatkom liečby vylúčiť (pozri časť 4.6).

Dojčiace ženy (pozri časť 4.6).

Pacienti so závažnými stavmi imunodeficiencie, napr. so syndrómom získanej imunodeficiencie (AIDS).

Pacienti s výrazne zhoršenou funkciou kostnej drene alebo výraznou anémiou, leukopéniou, neutropéniou alebo trombocytopéniou.

Pacienti so závažnou aktívnou infekciou až do jej vyliečenia (pozri časť 4.4).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí podstupujú dialýzu, pretože pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii dostatočné klinické skúsenosti.

Pacienti so závažnou hypoproteinémiou, napr. pri nefrotickom syndróme.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie

Pred liečbou

Pred začatím liečby teriflunomidom sa musí posúdiť nasledovné:

- krvný tlak
- alanínaminotransferáza/sérová glutamátpyruváttransamináza (ALT/SGPT)
- celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek.

Počas liečby

Počas liečby teriflunomidom sa musí sledovať:

- krvný tlak
 - pravidelná kontrola
- alanínaminotransferáza/sérová glutamátpyruváttransamináza (ALT/SGPT)
 - hladiny pečeňových enzýmov sa majú hodnotiť počas prvých 6 mesiacov liečby minimálne každé štyri týždne a potom pravidelne.
 - zväžte dodatočné monitorovanie, keď sa teriflunomid podáva pacientom s už existujúcimi poruchami pečene, keď sa podáva s inými potenciálne hepatotoxickými liekmi alebo podľa výskytu klinických prejavov a príznakov, ako sú napr. neobjasnená nauzea, vracanie, bolesti brucha, únava, anorexia alebo žltáčka a/alebo tmavý moč. Pečeňové enzýmy sa majú hodnotiť počas prvých 6 mesiacov liečby každé dva týždne a následne minimálne každých 8 týždňov počas najmenej 2 rokov od začiatku liečby.
 - pri 2 až 3-násobnom zvýšení ALT (SGPT) nad hornú hranicu normy sa musí hladina monitorovať raz za týždeň.
- celkový krvný obraz je potrebné vykonať na základe klinických prejavov a príznakov (napr. infekcií) počas liečby.

Vymývací postup

Teriflunomid sa z plazmy vylučuje pomaly. Bez vymývacieho postupu trvá približne 8 mesiacov, kým sa dosiahnu plazmatické koncentrácie nižšie ako 0,02 mg/l, ale z dôvodu individuálnych rozdielov klírensů látky môže tento proces trvať až 2 roky. Vymývací postup možno použiť kedykoľvek po ukončení podávania teriflunomidu (podrobný postup je uvedený v častiach 4.6 a 5.2).

Účinky na pečeň

U pacientov liečených teriflunomidom sa pozorovalo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (pozri časť 4.8). Tieto zvýšené hladiny sa väčšinou objavovali v priebehu prvých 6 mesiacov od začiatku liečby.

Počas liečby teriflunomidom boli pozorované, niekedy život ohrozujúce, prípady liekmi indukovaného poškodenia pečene (DILI). Väčšina prípadov DILI sa objavila s časom nástupu symptómov niekoľko týždňov až niekoľko mesiacov od začatia liečby teriflunomidom, avšak DILI sa môže vyskytnúť aj pri dlhodobom používaní.

Riziko zvýšených pečeňových enzýmov a DILI môže byť vyššie pri užívaní teriflunomidu u pacientov s už existujúcou poruchou pečene, u pacientov súbežne liečených inými hepatotoxickými liekmi a/alebo konzumujúcich veľké množstvo alkoholu. Preto sa majú u pacientov dôsledne monitorovať prejavy a príznaky poškodenia pečene.

Pri podozrení na poškodenie pečene sa má liečba teriflunomidom ukončiť a má sa zväžiť zrýchlený vymývací postup. Ak sa potvrdí zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (väčšie ako 3-násobok ULN), ukončíte liečbu teriflunomidom.

V prípade ukončenia liečby sa majú pečeňové testy vykonávať až do normalizácie hladín transaminázy.

Hypoproteinémi

Keďže teriflunomid sa výrazne viaže na proteíny a miera naviazania závisí od koncentrácií albumínu, u pacientov s hypoproteinémiou, napr. pri nefrotickom syndróme, sa očakávajú zvýšené plazmatické koncentrácie neviazaného teriflunomidu. Teriflunomid sa nemá používať u pacientov so závažnou hypoproteinémiou.

Krvný tlak

Pri liečbe teriflunomidom môže dôjsť k zvýšeniu krvného tlaku (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby a pravidelne počas nej sa krvný tlak musí kontrolovať. Pred liečbou a počas liečby teriflunomidom sa musí zvýšený krvný tlak primerane liečiť.

Infekcie

U pacientov so závažnou aktívnou infekciou sa musí začiatok liečby teriflunomidom odložiť až do jej vyliečenia.

V placebom kontrolovaných štúdiách sa pri liečbe teriflunomidom nepozoroval nárast výskytu závažných infekcií (pozri časť 4.8). Pokiaľ sa však u pacienta objaví závažná infekcia, je vzhľadom na imunomodulačný účinok teriflunomidu nutné zvážiť prerušenie liečby teriflunomidom a pred obnovením liečby opäť prehodnotiť pomer prínosu a rizika. Z dôvodu predĺženého polčasu vylučovania možno zvážiť vymývacie postup pomocou cholestyramínu alebo aktívneho uhlia. Pacientov liečených teriflunomidom treba poučiť o tom, aby príznaky infekcií hlásili lekárovi. Pacienti s aktívnymi akútnymi alebo chronickými infekciami nesmú začať liečbu teriflunomidom až do vyliečenia infekcie(í).

Bezpečnosť teriflunomidu u pacientov s latentnou tuberkulóznou infekciou nie je známa, keďže sa skriningové vyšetrenia na tuberkulózu v klinických štúdiách nevykonávali systematicky. Pacienti s pozitívnymi výsledkami skriningového vyšetrenia na tuberkulózu sa majú liečiť štandardným liečebným postupom pred začiatkom liečby.

Respiračné reakcie

Po uvedení na trh bolo v súvislosti s teriflunomidom hlásené intersticiálne ochorenie pľúc (interstitial lung disease, ILD) ako aj prípady pľúcnej hypertenzie.

Riziko môže byť zvýšené u pacientov, ktorí majú v anamnéze ILD.

Kedykoľvek počas liečby môže dôjsť k akútnemu ILD s rôznymi klinickými príznakmi.

ILD môže byť fatálne. Vznik nových pľúcnych symptómov, ako sú pretrvávajúci kašeľ a dyspnoe, alebo ich zhoršenie, môžu byť v závislosti na konkrétnej situácii dôvodom na prerušenie liečby a ďalšie vyšetrenia. Ak je potrebné prerušenie liečby, zvážte začatie urýchleného eliminačného procesu.

Hematologické účinky

Bol zistený mierny pokles počtu bielych krviniek o menej ako 15 % v porovnaní s hodnotami na začiatku liečby (pozri časť 4.8). Ako preventívne opatrenie sa musí pred začiatkom liečby stanoviť aktuálny celkový krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek a krvných doštičiek a počas liečby sa celkový krvný obraz musí vyšetrovať na základe výskytu klinických prejavov a príznakov (napr. infekcií).

U pacientov s preexistujúcou anémiou, leukopéniou a/alebo trombocytopéniou, ako aj u pacientov s poškodenou funkciou kostnej drene alebo u pacientov s rizikom útlmu tvorby kostnej drene, sa zvyšuje riziko hematologických porúch. Ak sa vyskytnú takéto účinky, treba zvážiť vymývacie postup (pozri vyššie) na zníženie plazmatických hladín teriflunomidu.

V prípade závažných hematologických reakcií, vrátane pancytopenie, sa musí liečba teriflunomidom a akákoľvek iná súbežná myelosupresívna liečba ukončiť a zväžiť vymývací postup teriflunomidu.

Kožné reakcie

Počas liečby teriflunomidom boli hlásené prípady závažných kožných reakcií, niekedy fatálnych, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekom vyvolaných reakcií s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Ak sa vyskytnú kožné a/alebo sliznicové reakcie (ulceratívna stomatitída) s podozrením na závažné generalizované kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza – Lyellov syndróm alebo liekom vyvolané reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi), liečba teriflunomidom a akákoľvek iná pridružená liečba sa musí ukončiť a okamžite sa musí začať vymývací postup. V takýchto prípadoch pacienti nesmú byť opätovne vystavení účinkom teriflunomidu (pozri časť 4.3).

Počas používania teriflunomidu bol hlásený nový vznik psoriázy (vrátane pustulárnej psoriázy) a zhoršenie existujúcej psoriázy. Môže sa zväžiť ukončenie liečby a začatie postupu zrýchlenej eliminácie, pričom sa má zohľadniť ochorenie pacienta a jeho lekárska anamnéza.

Periférna neuropatia

U pacientov užívajúcich teriflunomid boli hlásené prípady periférnej neuropatie (pozri časť 4.8). Stav u väčšiny pacientov sa po ukončení užívania teriflunomidu zlepšil. Celkový výsledok bol však značne variabilný, t.j. u niektorých pacientov neuropatia vymizla a u niektorých pacientov príznaky pretrvávali. Ak sa u pacienta užívajúceho teriflunomid vyvinie potvrdená periférna neuropatia, má sa zväžiť prerušenie liečby teriflunomidom a vykonanie vymývacieho postupu lieku.

Vakcinácia

Dve klinické štúdie preukázali, že vakcinácie inaktivovaným neoantigénom (prvotná vakcinácia) alebo opätovným antigénom (reexpozícia) boli v priebehu liečby teriflunomidom bezpečné a účinné. Používanie živých atenuovaných vakcín je spojené s rizikom infekcií, a preto sa nesmú používať.

Imunosupresívna alebo imunomodulačná liečba

Keďže leflunomid je materská zlúčenina teriflunomidu, súčasné podávanie teriflunomidu s leflunomidom sa neodporúča.

Súčasné podávanie lieku s antineoplastickou alebo imunosupresívnou liečbou, ktoré sa používajú pri liečbe SM, sa nehodnotilo. Štúdie bezpečnosti, v ktorých sa teriflunomid podával súčasne s interferénom beta alebo s glatirameracetátom po dobu až do jedného roka, neodhalili žiadne špecifické problémy s bezpečnosťou, pozorovala sa však vyššia frekvencia výskytu nežiaducich reakcií v porovnaní s monoterapiou teriflunomidom. Dlhodobá bezpečnosť týchto kombinácií pri liečbe sklerózy multiplex nebola stanovená.

Prechod na liečbu teriflunomidom alebo na inú liečbu

Na základe klinických údajov týkajúcich sa súbežného podávania teriflunomidu s interferénom beta alebo glatirameracetátom nie je potrebné dodržiavať žiadnu čakaciu dobu pred začatím liečby teriflunomidom po liečbe interferénom beta alebo glatirameracetátom alebo pred začatím liečby interferénom beta alebo glatirameracetátom po liečbe teriflunomidom.

Z dôvodu dlhého polčasu natalizumabu môže v prípade okamžitého začiatku liečby teriflunomidom v období 2–3 mesiace od ukončenia liečby natalizumabom dochádzať k súčasnej expozícii, a teda aj k súčasným imunitným účinkom. Preto sa pri pacientoch prechádzajúcich z liečby natalizumabom na liečbu teriflunomidom má postupovať opatrne.

Po ukončení podávania fingolimodu je potrebné 6-týždňové obdobie bez liečby, aby sa fingolimod vzhľadom na svoj polčas vylúčil z obehu, a obdobie 1 až 2 mesiace, aby sa počet lymfocytov vrátil do normálneho rozmedzia. Začatie liečby teriflunomidom počas tohto obdobia spôsobí súčasnú expozíciu fingolimodu. To môže viesť k ďalšiemu účinku na imunitný systém, a preto treba postupovať opatrne.

U pacientov s SM bol medián polčasu $t_{1/2z}$ po opakovaných dávkach 14 mg približne 19 dní. Ak sa rozhodne o ukončení liečby teriflunomidom, počas obdobia 5 polčasov (približne 3,5 mesiaca, u niektorých pacientov však aj dlhšie) môže začiatok iných druhov liečby viesť k súčasnej expozícii teriflunomidu. To môže viesť k ďalšiemu účinku na imunitný systém, a preto treba postupovať opatrne.

Interferencia so stanovením hladiny ionizovaného vápnika

Meranie hladiny ionizovaného vápnika môže ukázať falošne znížené hodnoty pri liečbe leflunomidom a/alebo teriflunomidom (aktívnym metabolitom leflunomidu) v závislosti od použitého typu analyzátora ionizovaného vápnika (napr. analyzátor krvného plynu). Hodnovernosť pozorovanej zníženej hladiny ionizovaného vápnika preto treba spochybniť u pacientov podrobujúcich sa liečbe leflunomidom alebo teriflunomidom. V prípade diskutabilných meraní sa odporúča stanoviť celkovú koncentráciu vápnika v sére upravenú vzhľadom na albumín.

Pediatrická populácia

Pankreatitída

V pediatrickom klinickom skúšaní pacientov, ktorí dostávali teriflunomid boli hlásené prípady pankreatitídy, niektoré akútne (pozri časť 4.8). Klinické príznaky zahŕňali bolesť brucha, nauzeu a/alebo vracanie. U týchto pacientov boli zvýšené hladiny amylázy a lipázy. Čas do nástupu sa pohyboval od niekoľkých mesiacov až do troch rokov. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch pankreatitídy. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, je potrebné získať údaje o pankreatických enzýmoch a súvisiacich laboratórnych parametroch. Ak sa potvrdí pankreatitída, má sa prerušiť liečba teriflunomidom a začať zrýchlený vymývavý postup (pozri časť 5.2).

Pomocné látky so známym účinkom

Laktóza

Keďže tablety Teriflunomide Accord obsahujú laktózu, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie iných látok s teriflunomidom

Primárnou cestou biotransformácie teriflunomidu je hydrolyza, pričom oxidácia je minoritnou cestou.

Silné induktory cytochrómu P450 (CYP) a transportérové induktory

Súčasné podávanie opakovaných dávok (600 mg raz denne po dobu 22 dní) rifampicínu (induktor CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), ako aj induktora efluxných transportérov P-glykoproteínu [P-gp] a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka [Breast cancer resistant protein, BCRP] s teriflunomidom (70 mg v jednorazovej dávke) viedlo k približne 40 % zníženiu expozície teriflunomidu. Rifampicín a ďalšie známe silné induktory CYP a transportérové induktory, ako

napríklad karbamazepín, fenobarbital, fenytoín a ľubovník bodkovaný sa počas liečby teriflunomidom majú používať s opatrnosťou.

Cholestyramín alebo aktívne uhlie

Pokiaľ nie je požadovaný vymývaví postup, pacientom užívajúcim teriflunomid sa neodporúča súčasná liečba cholestyramínom alebo aktívnym uhlím, pretože to spôsobuje rýchly a výrazný pokles plazmatickej koncentrácie lieku. Predpokladaným mechanizmom účinku je prerušenie enterohepatálnej recyklácie a/alebo gastrointestinálna dialýza teriflunomidu.

Farmakokinetické interakcie teriflunomidu s inými látkami

Účinok teriflunomidu na substrát cytochrómu CYP2C8: repaglinid

Po opakovaných dávkach teriflunomidu došlo k nárastu priemerných hodnôt repaglinidu C_{max} (1,7-násobne) a AUC (2,4-násobne), čo naznačuje, že teriflunomid je inhibítor cytochrómu CYP2C8 *in vivo*. Lieky metabolizované cytochrómom CYP2C8, ako sú repaglinid, paklitaxel, pioglitazón alebo rosiglitazón, sa preto počas liečby teriflunomidom majú používať opatrne.

Účinok teriflunomidu na perorálnu antikoncepciu: 0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu

Po opakovaných dávkach teriflunomidu došlo k nárastu priemerných hodnôt etinylestradiolu C_{max} (1,58-násobne) a AUC₀₋₂₄ (1,54-násobne) a priemerných hodnôt levonorgestrelu C_{max} (1,33-násobne) a AUC₀₋₂₄ (1,41-násobne). Aj keď sa neočakáva, že táto interakcia teriflunomidu nepriaznivo ovplyvní účinnosť perorálnej antikoncepcie, musí sa zväžiť pri výbere alebo úprave liečby perorálnou antikoncepciou používanou v kombinácii s teriflunomidom.

Účinok teriflunomidu na substrát cytochrómu CYP1A2: kofeín

Po opakovaných dávkach teriflunomidu došlo k poklesu priemerných hodnôt kofeínu (substrát CYP1A2) C_{max} o 18 % a AUC o 55 %, čo naznačuje, že teriflunomid môže byť slabým induktorom cytochrómu CYP1A2 *in vivo*. Lieky metabolizované cytochrómom CYP1A2 (ako sú duloxetín, alosetrón, teofylín a tizanidín) sa preto počas liečby teriflunomidom majú používať opatrne, pretože teriflunomid môže viesť k zníženiu účinnosti týchto liekov.

Účinok teriflunomidu na warfarín

Podávanie opakovaných dávok teriflunomidu nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku S-warfarínu, čo naznačuje, že teriflunomid nie je inhibítorom alebo induktorom cytochrómu CYP2C9. Pri súčasnom podávaní teriflunomidu s warfarínom sa však pozoroval 25 % pokles medzinárodného normalizovaného pomeru (International normalised ratio, INR) v porovnaní so samostatným podávaním warfarínu. Z tohto dôvodu sa pri súčasnom podávaní warfarínu s teriflunomidom odporúča dôsledné sledovanie a monitorovanie INR.

Účinok teriflunomidu na substráty organického aniónového transportéra 3 (OAT3)

Po opakovaných dávkach teriflunomidu došlo k nárastu priemerných hodnôt cefaklóru C_{max} (1,43 - násobne) a AUC (1,54-násobne), z čoho vyplýva, že teriflunomid je inhibítor OAT3 *in vivo*. Pri súčasnom podávaní teriflunomidu so substrátmi OAT3, ako sú cefaklór, benzylpenicilín, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofén, furosemid, cimetidín, metotrexát, zidovudín, sa odporúča postupovať opatrne.

Účinok teriflunomidu na BCRP a/alebo substráty polypeptidu transportujúceho organické anióny B1 a B3 (OATP1B1/B3)

Po opakovaných dávkach teriflunomidu došlo k nárastu priemerných hodnôt rosuvastatínu C_{max} (2,65-násobne) a AUC (2,51-násobne). Toto zvýšenie expozície plazmatickému rosuvastatínu však nemalo žiadny zrejmy vplyv na aktivitu HMG-CoA reductázy. Pri súčasnom podávaní rosuvastatínu s teriflunomidom sa odporúča 50 % zníženie dávky rosuvastatínu. Pri súbežnej liečbe teriflunomidom s ďalšími substrátmi BCRP (napr. metotrexát, topotekan, sulfasalazín, daunorubicín, doxorubicín) a skupinou inhibítorov OATP, najmä inhibítorov HMG-Co reductázy (napr. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicín) by sa tiež malo postupovať opatrne. U pacientov je potrebné dôsledne monitorovať prejavy a príznaky nadmernej expozície týmto liekom a zväžiť zníženie dávky týchto liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Použitie u mužov

Riziko prenosu embryo-fetálnej toxicity z mužov liečených teriflunomidom sa považuje za nízke (pozri časť 5.3).

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití teriflunomidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Teriflunomid podávaný počas gravidity môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Teriflunomid je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertílno m veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po liečbe tak dlho, kým je plazmatická koncentrácia teriflunomidu vyššia ako 0,02 mg/l. Počas tohto obdobia musia ženy akékoľvek plány, spojené so zastavením užívania alebo zmenou antikoncepcie, prediskutovať s ošetrojúcim lekárom. Mladé dievčatá a/alebo ich rodičia/opatrovatelia majú byť upozornení, že ak dievča liečené teriflunomidom dostane menštruáciu, je potrebné kontaktovať ošetrojúceho lekára. Novým pacientkam vo fertílno m veku sa má poskytnúť poradenstvo o antikoncepcii a o možno m riziku pre plod. Má sa zväžiť odporúčanie návštevy gynekológa.

Pacientka musí byť poučená, že pri oneskorení menštruácie alebo pri akomkoľvek inom podozrení na graviditu sa musí prerušiť liečba teriflunomidom a okamžite to oznámiť lekárovi, aby sa mohli vykonať testy na graviditu. Pri pozitívno m výsledku musí lekár s pacientkou prediskutovať riziko spojené s graviditou. Je možno e, že rýchle zníženie krvnej hladiny teriflunomidu pomocou nižšie opísaného vymývacieho postupu lieku môže znížiť riziko ohrozenia plodu pri prvom oneskorení menštruácie.

Ženy, ktoré užívajú teriflunomid a plánujú otehotnieť, musia ukončiť liečbu a odporúča sa vykonať vymývacie postupy lieku, aby sa rýchlejšie dosiahla koncentrácia nižšia ako 0,02 mg/l (pozri nižšie).

Pokiaľ pacientky nepodstúpia vymývacie postupy, plazmatické hladiny teriflunomidu môžu byť vyššie ako 0,02 mg/l v priemere ďalších 8 mesiacov, u niektorých pacientov však môže klesanie plazmatickej koncentrácie pod úroveň 0,02 mg/l trvať až 2 roky. Preto sa plazmatické koncentrácie teriflunomidu majú zmerať predtým, ako sa žena pokúsi otehotnieť. Keď plazmatická koncentrácia teriflunomidu klesne pod 0,02 mg/l, musí sa zmerať opäť po uplynutí aspoň 14 dní. Ak sú obidve plazmatické koncentrácie nižšie ako 0,02 mg/l, neočakáva sa žiadne riziko pre plod.

Ďalšie informácie o testovaní lieku vám poskytne držiteľ rozhodnutia o registrácii alebo jeho miestny zástupca (pozri časť 7).

Vymývacie postupy

Po ukončení liečby teriflunomidom:

- po dobu 11 dní sa podáva 8 g cholestyramínu 3-krát denne alebo ak je dávka 8 g cholestyramínu zle tolerovaná, možno podávať 4 g cholestyramínu 3-krát denne,
- taktiež možno podávať 50 g práškového aktívneho uhlia každých 12 hodín po dobu 11 dní.

Po ukončení jedného z vymývacích postupov je potrebné overenie dvomi samostatnými testami s časovým odstupom najmenej 14 dní a dodržanie čakacej doby jeden a pol mesiaca medzi prvým poklesom plazmatickej koncentrácie pod úroveň 0,02 mg/l a oplodnením.

Cholestyramín aj práškové aktívne uhlie môžu ovplyvniť absorpciu estrogénov a progestogénov, takže počas vymývacieho postupu cholestyramíno m alebo práškovým aktívnym uhlím nemusí byť zaručená spoľahlivosť perorálnej antikoncepcie. Odporúča sa používať alternatívne antikoncepčné metódy.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie teriflunomidu do materského mlieka. Teriflunomid je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Výsledky štúdií na zvieratách nepreukázali účinok na fertilitu (pozri časť 5.3). Hoci chýbajú údaje u ľudí, neočakáva sa žiadny účinok na mužskú alebo ženskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Teriflunomide Accord nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pri nežiaducich reakciách, ako je napr. závrat, ktoré sa zaznamenali pri liečbe leflunomidom, materskej zlučene, sa môže zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a primerane reagovať. V takých prípadoch sa musia pacienti vyhnúť vedeniu motorových vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U pacientov liečených teriflunomidom (7 mg a 14 mg) boli najčastejšie hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie, v uvedenom poradí: bolesť hlavy (17,8 %; 15,7 %), hnačka (13,1 %; 13,6 %), zvýšená hladina ALT (13 %, 15 %), nauzea (8 %, 10,7 %) a alopecia (9,8 %, 13,5 %). Vo všeobecnosti boli bolesť hlavy, hnačka, nauzea a alopecia mierne až stredne závažné, prechodné a len zriedka viedli k prerušeniu liečby.

Teriflunomid je hlavným metabolitom leflunomidu. Bezpečnostný profil leflunomidu u pacientov s reumatoidnou artritídou alebo psoriatickou artritídou môže byť relevantný pri predpisovaní teriflunomidu pacientom s SM.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkovom formáte

Celkovo 2 267 pacientov bolo vystavených účinkom teriflunomidu (1 155 pacientov užívalo teriflunomid v dávke 7 mg a 1 112 v dávke 14 mg) raz denne s mediánom trvania liečby približne 672 dní v štyroch placebom kontrolovaných štúdiách (1 045 pacientov užívalo teriflunomid v dávke 7 mg a 1 002 pacientov užívalo teriflunomid v dávke 14 mg) a v jednej porovnávacej štúdiu kontrolovanej aktívnou liečbou (110 pacientov v každej skupine liečenej teriflunomidom) u dospelých pacientov s relapsujúcimi formami SM (Relapsing Multiple Sclerosis, RSM).

Nežiaduce reakcie zaznamenané pri liečbe teriflunomidom v placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých pacientov, hlásené pre teriflunomid 7 mg alebo 14 mg z klinických štúdií u dospelých pacientov. Frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej frekvenčnej skupiny sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		chrípka, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, bronchitída, sinusitída, faryngitída, cystitída, vírusová gastroenteritída, orálny herpes, infekcia zubov, laryngitída, tinea pedis	závažné infekcie vrátane sepsy ^a			
Poruchy krvi a lymfatického systému		neutropénia ^b , anémia	mierna trombocytopenia (krvné doštičky < 100g/l)			
Poruchy imunitného systému		mierne alergické reakcie	reakcie z precitlivosti (okamžité alebo oneskorené) vrátane anafylaxie a angioedému			
Psychické poruchy		úzkosť				
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	parestézia, ischias, syndróm karpálneho tunela	hyperestézia, neuralgia, periférna neuropatia			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie				
Poruchy ciev		hypertenzia ^b				
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			intersticiálne ochorenie pľúc			pľúcna hypertenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea	pankreatitída ^{b,c} , bolesť v hornej časti brucha, vracanie, bolesť zubov	stomatitída, kolitída			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená alanínaminotransferáza (ALT) ^b	zvýšená gamma-glutamyltransferáza (GGT) ^b , zvýšená aspartátaminotransferáza ^b		akútna hepatitída		liekmi indukované poškodenie pečene (DILI)
Poruchy metabolizmu a výživy			dyslipidémia			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia	vyrážka, akné	ochorenia nechtov, psoriáza (vrátane pustulárnej psoriázy) ^{a,b} závažné kožné reakcie ^a			
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskuloskeletálna bolesť, myalgia, artralgia				
Poruchy obličiek a močových ciest		polakizúria				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		menorágia				
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť, asténia ^a				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		úbytok hmotnosti, znižený počet neutrofilov ^b , znižený počet bielych krviniek ^b , zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi				
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			posttraumatická bolesť			

^a: prosím prečítajte si časť s podrobným opisom

^b: pozri časť 4.4

^c: frekvencia je „častá“ u detí na základe kontrolovanej klinickej štúdie u pediatrickej populácie; frekvencia je „menej častá“ u dospelých

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Alopécia

Alopécia bola hlásená vo forme rednutia vlasov, zníženej hustoty vlasov, vypadávania vlasov so zmenou textúry vlasov alebo bez zmeny textúry vlasov u 13,9 % pacientov liečených teriflunomidom v dávke 14 mg v porovnaní s 5,1 % pacientov, ktorí boli liečení placebom. Väčšina prípadov bola opísaná ako difúzna alebo generalizovaná alopecia na temene hlavy (nebola hlásená úplná strata vlasov) a najčastejšie sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov a u 121 zo 139 (87,1 %) pacientov liečených teriflunomidom v dávke 14 mg došlo k ústupu problému. Liečba z dôvodu alopecie bola prerušená u 1,3 % pacientov v skupine liečenej 14 mg teriflunomidu v porovnaní s 0,1 % v skupine liečenej placebom.

Účinky na funkciu pečene

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých pacientov sa zistilo nasledovné:

Zvýšenie hladiny ALT (na základe laboratórnych údajov) v porovnaní s východiskovým stavom – bezpečnostná populácia v placebom kontrolovaných štúdiách	Placebo (N = 997)	Teriflunomid 14 mg (N = 1002)
> 3 ULN	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
> 5 ULN	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
> 10 ULN	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
> 20 ULN	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALT >3 ULN a TBILI > 2 ULN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

Mierne zvýšenie transaminázy a hodnota ALT nižšia alebo rovná 3-násobku ULN, boli častejšie zaznamenané v skupinách liečených teriflunomidom ako v skupinách liečených placebom. Frekvencia zvýšenia nad 3-násobok ULN a vyššie bola v rámci liečebných skupín vyrovnaná. Toto zvýšenie transaminázy sa najčastejšie objavilo v priebehu prvých 6 mesiacoch liečby a po ukončení liečby bolo reverzibilné. Návrat k pôvodným hodnotám sa pohyboval v rozmedzí mesiacov a rokov.

Účinky na krvný tlak

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých pacientov sa zistilo nasledovné:

- systolický krvný tlak bol > 140 mm Hg u 19,9 % pacientov liečených dávkou 14 mg teriflunomidu denne v porovnaní s 15,5 % pacientov užívajúcich placebo;
- systolický krvný tlak bol > 160 mm Hg u 3,8 % pacientov liečených dávkou 14 mg teriflunomidu denne v porovnaní s 2,0 % pacientov užívajúcich placebo;
- diastolický krvný tlak bol > 90 mm Hg u 21,4 % pacientov užívajúcich dávkou 14 mg teriflunomidu denne v porovnaní s 13,6 % pacientov užívajúcich placebo.

Infekcie

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých pacientov nebolo u pacientov liečených teriflunomidom v dávke 14 mg pozorované zvýšenie výskytu závažných infekcií (2,7 %) oproti placebo (2,2 %). Ťažké oportúnne infekcie sa v oboch skupinách vyskytli s frekvenciou 0,2 %. Po uvedení na trh boli hlásené závažné infekcie, vrátane sepsy, niekedy fatálne.

Hematologické účinky

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní s teriflunomidom u dospelých pacientov sa pozoroval mierny pokles počtu bielych krviniek (< 15 % od východziech hodnôt, predovšetkým pokles počtu neutrofilov a lymfocytov), hoci u niektorých pacientov bol pokles väčší. K poklesu priemerného počtu od východziech hodnôt došlo v priebehu prvých 6 týždňov liečby a potom sa stav v priebehu liečby stabilizoval na nižších hladinách (menej ako 15 % zníženie oproti východzím hodnotám). Účinok na červené krvinky (RBC, red blood cell) (< 2%) a krvné doštičky (< 10 %) bol menej výrazný.

Periférna neuropatia

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých pacientov sa periférna neuropatia vrátane polyneuropatie a mononeuropatie (napr. syndróm karpálneho tunela) častejšie zaznamenala u pacientov užívajúcich teriflunomid ako u pacientov užívajúcich placebo. V pivotných placebom kontrolovaných štúdiách sa periférna neuropatia, potvrdená vyšetrením vodivosti nervov, vyskytla u 1,9 % pacientov (17 pacientov z 898), ktorí dostávali 14 mg teriflunomidu, v porovnaní s 0,4 % pacientov (4 pacienti z 898), ktorí dostávali placebo. Liečba bola prerušená u 5 pacientov s periférnou neuropatiou dostávajúcich teriflunomid 14 mg. Zotavenie z ťažkostí sa po ukončení liečby zaznamenalo u 4 z týchto pacientov.

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Zo skúseností v klinickom skúšaní nevyplýva zvýšené riziko malignity v súvislosti s podávaním teriflunomidu. Riziko malignity, najmä lymfoproliferatívnych porúch, sa zvyšuje s použitím niektorých ďalších látok, ktoré ovplyvňujú imunitný systém (efekt triedy).

Závažné kožné reakcie

Po uvedení na trh boli v súvislosti s teriflunomidom hlásené prípady závažných kožných reakcií (pozri časť 4.4).

Asténia

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých pacientov bola frekvencia asténie v skupine s placebom 2,0 %, 1,6 % v skupine s teriflunomidom 7 mg a 2,2 % v skupine s teriflunomidom 14 mg.

Psoriáza

V placebom kontrolovaných štúdiách bola frekvencia výskytu psoriázy 0,3 %, 0,3 % a 0,4 % v skupine s placebom, teriflunomidom 7 mg a teriflunomidom 14 mg, v uvedenom poradí.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

V postmarketingovom období bola u dospelých liečených teriflunomidom zriedkavo hlásená pankreatitída, vrátane prípadov nekrotizujúcej pankreatitídy a pankreatickej pseudocysty. Prípady pankreatitídy sa môžu objaviť kedykoľvek počas liečby s teriflunomidom a môžu viesť k hospitalizácii a/alebo môže byť potrebná nápravná liečba.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil pozorovaný u pediatrických pacientov (vo veku od 10 do 17 rokov), ktorí denne dostávali teriflunomide, bol podobný tomu, ktorý bol pozorovaný u dospelých pacientov. Avšak, v pediatrickej štúdií (166 pacientov: 109 v skupine s teriflunomidom a 57 v skupine s placebom) boli hlásené prípady pankreatitídy u 1,8 % (2/109) pacientov liečených teriflunomidom v porovnaní so žiadnymi v skupine s placebom, v dvojito zaslepenej fáze. Jedna z týchto udalostí viedla k hospitalizácii a vyžiadala si nápravnú liečbu. U pediatrických pacientov liečených s teriflunomidom v otvorenej fáze štúdie boli hlásené 2 ďalšie prípady pankreatitídy (jeden bol hlásený ako závažná udalosť, druhý bol nezávažnou udalosťou miernej intenzity) a jeden prípad závažnej akútnej pankreatitídy (so pseudo-papilómom). U dvoch z týchto 3 pacientov viedla pankreatitída k hospitalizácii. Klinické príznaky zahŕňali abdominálnu bolesť, nauzeu a/alebo vracanie a u týchto pacientov bola zvýšená sérová amyláza a lipáza. Všetci pacienti sa po prerušení liečby a po vymývacom postupe a nápravnej liečbe uzdravili (pozri časť 4.4)

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené častejšie v pediatrickej populácii ako v populácii dospelých:

- Alopécia bola hlásená u 22,0 % pacientov liečených teriflunomidom oproti 12,3 % u pacientov liečených placebom.
- Infekcie boli hlásené u 66,1 % pacientov liečených teriflunomidom oproti 45,6 % pacientov liečených placebom. Medzi nimi boli častejšie hlásenými v súvislosti s teriflunomidom nazofaryngitída a infekcie horných dýchacích ciest.

- Zvýšená hodnota CPK bola hlásená u 5,5 % pacientov liečených teriflunomidom oproti 0 % pacientov liečených placebom. Väčšina prípadov súvisela s dokumentovaným fyzickým cvičením.
- Parestézia bola hlásená u 11,0 % pacientov liečených teriflunomidom oproti 1,8 % pacientov liečených placebom.
- Abdominálna bolesť bola hlásená u 11,0 % pacientov liečených teriflunomidom oproti 1,8 % pacientov liečených placebom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti týkajúce sa predávkovania alebo intoxikácie teriflunomidom u ľudí. Teriflunomid v dávke 70 mg denne sa podával zdravým dobrovoľníkom počas obdobia do 14 dní. Nežiaduce reakcie zodpovedali bezpečnostnému profilu teriflunomidu u pacientov s SM.

Liečba

V prípade relevantného predávkovania alebo toxicity sa na urýchlenie eliminácie odporúča podať cholestyramín alebo aktívne uhlie. Odporúčaný vymývací postup je podávanie 8 g cholestyramínu trikrát denne počas 11 dní. Ak toto dávkovanie pacient zle toleruje, môžu sa podávať 4 g cholestyramínu trikrát denne počas 11 dní. Ak cholestyramín nie je k dispozícii, taktiež možno podávať aktívne uhlie v dávke 50 g dvakrát denne počas 11 dní. Okrem toho, ak je potrebné z dôvodov tolerability, cholestyramín alebo aktívne uhlie sa nemusia podávať v dňoch nasledujúcich po sebe (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA31.

Mechanizmus účinku

Teriflunomid je imunomodulačná látka s protizápalovými vlastnosťami, ktorá selektívne a reverzibilne inhibuje mitochondriálny enzým dihydroorotátdehydrogenázu (DHO-DH), ktorý sa funkčne spája s dýchacím reťazcom. V dôsledku tejto inhibície teriflunomid všeobecne znižuje proliferáciu rýchlo sa deliacich buniek, ktorých zvýšenie počtu závisí od syntézy pyrimidínu de novo. Presný mechanizmus, akým teriflunomid uplatňuje svoj liečebný účinok pri SM, nie je úplne objasnený, je však založený na znížení počtu lymfocytov.

Farmakodynamické účinky

Imunitný systém

Účinky na počet imunitných buniek v krvi: v placebom kontrolovaných štúdiách viedlo podávanie teriflunomidu v dávke 14 mg raz denne k miernemu zníženiu priemerného počtu lymfocytov o menej ako $0,3 \times 10^9/l$, ktoré sa vyskytlo počas prvých troch mesiacov liečby a hladiny sa udržali až do konca liečby.

Potenciál spôsobiť predĺženie QT intervalu

V placebom kontrolovanej komplexnej štúdií QT intervalu u zdravých dobrovoľníkov nevykazoval teriflunomid pri priemerných koncentráciách v ustálenom stave v porovnaní s placebom žiadny potenciál spôsobiť predĺženie intervalu QTcF: najvýraznejší priemerný časový rozdiel medzi teriflunomidom a placebom bol 3,45 ms, horná hranica 90 % CI bola 6,45 ms.

Účinnok na renálne tubulárne funkcie

V placebom kontrolovaných štúdiách sa u pacientov liečených teriflunomidom pozoroval v porovnaní s placebom priemerný pokles hladiny kyseliny močovej v sére v rozmedzí 20 až 30 %. Priemerný pokles hladiny fosforu v sére bol v skupine liečenej teriflunomidom v porovnaní s placebom približne 10 %. Tieto účinky sa považujú za dôsledok zvýšenia renálnej tubulárnej exkrécie a nemali by byť spojené so zmenami glomerulárnych funkcií.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť teriflunomidu sa preukázala v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách TEMSO a TOWER, v ktorých sa hodnotilo podávanie teriflunomidu raz denne v dávkach 7 mg a 14 mg dospelým pacientom s RMS.

Celkovo 1 088 pacientov s RMS bolo randomizovaných v štúdií TEMSO a dostávalo 7 mg (n = 366) alebo 14 mg (n = 359) teriflunomidu alebo placebo (n = 363) počas 108 týždňov. Všetci pacienti mali jednoznačne stanovenú diagnózu SM (kritérium podľa McDonalda (2001)), vykazovali relapsujúci klinický priebeh s progresiou alebo bez progresie a vyskytol sa u nich aspoň 1 relaps za rok pred začatím štúdie alebo aspoň 2 relapsy v priebehu 2 rokov pred začatím štúdie. Pri vstupe do štúdie mali pacienti skóre v EDSS škále (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\leq 5,5$. Priemerný vek pacientov zaradených do štúdie bol 37,9 rokov. Väčšina pacientov mala relaps-remitujúcu formu sklerózy multiplex (91,5 %), ale podskupina pacientov mala sekundárne progresívnu (4,7 %) alebo progresívne relapsujúcu (3,9 %) formu sklerózy multiplex. Priemerný počet relapsov v priebehu roku pred zaradením do štúdie bol 1,4, pričom 36,2 % pacientov malo vo východiskovom bode štúdie gadolínium zvýraznené lézie. Medián EDSS skóre bol 2,50 vo východiskovom bode štúdie; 249 pacientov (22,9 %) malo na začiatku štúdie EDSS skóre $> 3,5$. Priemerná doba trvania ochorenia od prvých príznakov bola 8,7 roku. Väčšina pacientov (73 %) nepodstúpila v priebehu 2 rokov pred vstupom do štúdie žiadnu liečbu modifikujúcu ochorenie (disease-modifying therapy, DMT). Výsledky štúdie sú uvedené v tabuľke 1.

Výsledky dlhodobého sledovania z predĺžených štúdií dlhodobej bezpečnosti TEMSO (celkové priemerné trvanie liečby približne 5 rokov, maximálne trvanie liečby približne 8,5 roka) neposkytli žiadne nové alebo neočakávané bezpečnostné zistenia.

Celkovo 1 169 pacientov s RMS bolo randomizovaných v štúdií TOWER a dostávalo 7 mg (n = 408) alebo 14 mg (n = 372) teriflunomidu alebo placebo (n = 389) počas liečby s rôznym trvaním, ktorá bola ukončená 48 týždňov po randomizácii posledného pacienta. Všetci pacienti mali stanovenú jednoznačnú diagnózu SM (kritérium podľa McDonalda (2005)), vykazovali relapsujúci klinický priebeh s progresiou alebo bez progresie a vyskytol sa u nich aspoň 1 relaps v priebehu jedného roka pred začatím štúdie alebo aspoň 2 relapsy v priebehu 2 rokov pred začatím štúdie. Pri vstupe do štúdie mali pacienti skóre v EDSS škále (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\leq 5,5$. Priemerný vek pacientov zaradených do štúdie bol 37,9 rokov. Väčšina pacientov mala relaps-remitujúcu formu sklerózy multiplex (97,5 %), ale podskupina pacientov mala sekundárne progresívnu (0,8 %) alebo progresívne relapsujúcu (1,7 %) formu sklerózy multiplex. Priemerný počet relapsov v priebehu roku pred zaradením do štúdie bol 1,4. Údaje o gadolínium zvýraznených léziách nie sú k dispozícii.

Na začiatku štúdie bol medián skóre EDSS 2,50; 298 pacientov (25,5%) malo na začiatku štúdie EDSS skóre $> 3,5$. Priemerná doba trvania ochorenia od prvých príznakov bola 8,0 rokov. Väčšina pacientov (67,2 %) nepodstúpila v priebehu 2 rokov pred vstupom do štúdie žiadnu liečbu modifikujúcu ochorenie (disease-modifying therapy, DMT). Výsledky štúdie sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1 – hlavné výsledky (pre schválenú dávku, ITT populácia)

	Štúdia TEMSO		Štúdia TOWER	
	Teriflunomid 14 mg	Placebo	Teriflunomid 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Klinické koncové ukazovatele				
Ročná miera relapsov	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Rozdiel rizík (95 % CI)</i>	- 0,17 (- 0,26; - 0,08)***		- 0,18 (- 0,27; - 0,09)****	
Bez relapsu týždeň 108	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>Pomer rizika (95 % CI)</i>	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
Progresia 3-mesačnej trvalej invalidity týždeň 108	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
<i>Pomer rizika (95 % CI)</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
Progresia 6-mesačnej trvalej invalidity týždeň 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>Pomer rizika (95 % CI)</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
Koncové ukazovatele na MRI			Nebolo merané	
Zmena BOD týždeň 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Zmena oproti placebo</i>	67 %***			
Priemerný počet Gd zvýraznených lézií v týždni 108	0,38	1,18		
<i>Zmena oproti placebo (95 % CI)</i>	- 0,80 (- 1,20; - 0,39)****			
Počet ohraňovaných aktívnych lézií/sken	0,75	2,46		
<i>Zmena oproti placebo (95 % CI)</i>	69 %, (59 %; 77 %)****			

**** p < 0,0001 *** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05 v porovnaní s placebom

(1) BOD: záťaž ochorenia (burden of disease): celkový objem lézií (T2 a T1 hypointenzných) v ml

Účinnosť u pacientov s vysokou aktivitou ochorenia:

V štúdiu TEMSO bol v podskupine pacientov s vysokou aktivitou ochorenia (n = 127) pozorovaný konzistentný liečebný efekt na relapsy a dobu do 3-mesačnej progresie trvalej invalidity. Vzhľadom na dizajn štúdie bola vysoká aktivita ochorenia definovaná ako 2 alebo viac relapsov v priebehu jedného roku a jedna alebo viac Gd-zvýraznených lézií na MRI mozgu. Podobná analýza podskupín nebola v TOWER uskutočnená, preto nie sú MRI údaje dostupné.

Nie sú k dispozícii údaje od pacientov, ktorí nereagovali na úplny a adekvátny cyklus liečbou interferénom beta (obvykle aspoň jeden rok liečby), mali aspoň jeden relaps v priebehu predchádzajúceho roku počas liečby a aspoň 9 T2 hyperintenzných lézií na MRI mozgu alebo aspoň 1 Gd-zvýraznenú léziu alebo pacientov s nezmeneným či zvýšeným počtom relapsov v predchádzajúcom roku pri porovnaní s predchádzajúcimi 2 rokmi.

TOPIC bola dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorá hodnotila užívanie teriflunomidu 7 mg a 14 mg raz denne počas 108 týždňov u pacientov s prvým klinickým prejavom demyelinizácie (priemerný vek 32,1 rokov). Primárnym sledovaným ukazovateľom bol čas do druhej klinickej epizódy (relapsu). Celkovo bolo randomizovaných 618 pacientov, ktorí užívali 7 mg (n = 205) alebo 14 mg (n = 216) teriflunomidu alebo placebo (n = 197). Riziko druhého klinického záchvatu počas 2 rokov bolo 35,9 % v skupine s placebom a 24,0 % v skupine liečenej teriflunomidom 14 mg (pomer rizika: 0,57; 95 % interval spoľahlivosti: od 0,38 do 0,87; p = 0,0087). Výsledky štúdie TOPIC potvrdili účinnosť teriflunomidu pri RRMS (vrátane skorej RRMS (relapsing-remitting multiple sclerosis, relaps-remitujúca forma rozrúsenej sklerózy) s prvým klinickým prejavom demyelinizácie a s MRI léziami diseminovanými v čase a priestore).

Účinnosť teriflunomidu sa porovnávala s účinnosťou subkutánne podávaného interferónu beta-1a (pri odporúčanej dávke 44 µg trikrát týždenne) u 324 randomizovaných pacientov v štúdiu (TENERE) s trvaním liečby minimálne 48 týždňov (maximálne 114 týždňov). Riziko zlyhania (potvrdený relaps alebo trvalé ukončenie liečby, ktorékoľvek nastalo skôr) bol primárny koncový ukazovateľ. V skupine liečenej teriflunomidom v dávke 14 mg bola liečba trvalo ukončená u 22 pacientov zo 111 (19,8 %), a to z dôvodov nežiaducich udalostí (10,8 %), straty účinnosti (3,6 %), iných dôvodov (4,5 %) alebo kvôli nedokončenému sledovaniu po liečbe (0,9 %). V skupine liečenej subkutánnym interferónom beta-1a bola liečba trvalo ukončená u 30 zo 104 pacientov (28,8 %) a to z dôvodov nežiaducich udalostí (21,2 %), straty účinnosti (1,9 %), iných dôvodov (4,8 %) alebo kvôli nedostatočnej spolupráci v rámci protokolu štúdie (1 %). Teriflunomid v dávke 14 mg denne nedosahoval v primárnom koncovom ukazovateli štatisticky významne vyššie hodnoty ako interferón beta-1a: odhadovaný percentuálny podiel pacientov so zlyhaním liečby v 96. týždni pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy bol 41,1 % v porovnaní so 44,4 % (skupina teriflunomidu v dávke 14 mg v porovnaní so skupinou s interferónom beta-1a, $p = 0,595$).

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci (10 až 17 rokov)

Štúdia EFC11759/TERIKIDS bola medzinárodná dvojito zaslepená placebo kontrolovaná štúdia u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov s relaps-remitujúcou formou SM, ktorá hodnotila teriflunomid dávkovaný jedenkrát denne (upravené na dosiahnutie expozičného ekvivalentu dávky 14 mg u dospelých) až počas 96 týždňov, po ktorej nasledovalo otvorené predĺženie. U všetkých pacientov sa vyskytol aspoň 1 relaps v priebehu 1 roka alebo aspoň 2 relapsy v priebehu 2 rokov pred zaradením do štúdie. Neurologické vyšetrenia boli vykonané pri skíningu a každých 24 týždňov až do ukončenia a pri neplánovaných návštevách pri podozrení na relaps. Pacienti s klinickým relapsom alebo vysokou aktivitou na MRI s aspoň 5 novými alebo zväčšujúcimi sa T2 léziami na 2 po sebe idúcich zobrazovacích vyšetreniach boli prevedení pred uplynutím 96 týždňov na otvorené predĺženie, aby sa zabezpečila účinná liečba. Primárnym koncovým bodom bol čas do prvého klinického relapsu po randomizácii. Čas do prvého klinického relapsu alebo vysoká aktivita na MRI, čokoľvek nastalo skôr, bol vopred určený ako analýza citlivosti, pretože zahŕňal aj klinické aj MRI podmienky oprávňujúce k prevedeniu do otvoreného obdobia.

Celkovo bolo randomizovaných 166 pacientov v pomere 2:1, ktorí dostávali teriflunomid ($n = 109$) alebo placebo ($n = 57$). Pri zaradení mali pacienti v štúdiu skóre v EDSS škále $\leq 5,5$; priemerný vek bol 14,6 roka; priemerná hmotnosť bola 58,1 kg; priemerná doba trvania ochorenia od jeho diagnostikovania bola 1,4 roka a priemerný počet T1 gadóliom zvýraznených lézií na MRI skene bolo 3,9 lézií na začiatku. Všetci pacienti mali relaps-remitujúcu formu SM s mediánom skóre v EDSS škále 1,5 na začiatku. Priemerná doba liečby bola 362 dní s placebom a 488 dní s teriflunomidom. Prestavenie z dvojito zaslepenej na otvorenú liečbu kvôli vysokej aktivite na MRI bolo častejšie ako sa očakávalo a častejšie a skôr v skupine s placebom ako v skupine s teriflunomidom (26 % s placebom, 13 % s teriflunomidom).

Teriflunomid znížil riziko klinického relapsu o 34 % v porovnaní s placebom, bez dosiahnutia štatistickej významnosti ($p = 0,29$) (Tabuľka 2). Vo vopred stanovenej analýze citlivosti dosiahol teriflunomid štatisticky významné zníženie pri kombinovanom riziku klinického relapsu alebo vysokej aktivity na MRI o 43 % v porovnaní s placebom ($p = 0,04$) (Tabuľka 2).

Teriflunomid významne znížil počet nových a zväčšujúcich sa T2 lézií na sken o 55 % ($p = 0,0006$) (post-hoc analýza tiež upravená pre východiskový počet T2: 34 %, $p = 0,0446$) a počet T1 gadóliom zvýraznených lézií na sken o 75 % ($p < 0,0001$) (Tabuľka 2).

Tabuľka 2 – Klinické a MRI výsledky EFC11759/TERIKIDS

Populácia EFC11759 ITT	Teriflunomid (N = 109)	Placebo (N = 57)
Klinické koncové ukazovatele		
Čas do prvého klinicky potvrdeného relapsu, Pravdepodobnosť (95 % CI) potvrdeného relapsu v 96. týždni <i>Pravdepodobnosť (95 % CI) potvrdeného relapsu v 48. týždni</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)
Pomer rizika (95 % CI)	0,66 (0,39; 1,11) [^]	
Čas do prvého klinicky potvrdeného relapsu alebo vysokej aktivity na MRI, Pravdepodobnosť (95 % CI) potvrdeného relapsu alebo vysokej aktivity na MRI v 96. týždni <i>Pravdepodobnosť (95 % CI) potvrdeného relapsu alebo vysokej aktivity na MRI v 48. týždni</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)
Pomer rizika (95 % CI)	0,57 (0,37; 0,87) [*]	
Kľúčové koncové MRI ukazovatele		
Upravený počet nových alebo zväčšených T2 lézií, Odhad (95 % CI) <i>Odhad (95 % CI), post-hoc analýza tiež upravená na východiskové T2 počty</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)
Relatívne riziko (95 % CI) Relatívne riziko (95 % CI), <i>post-hoc analýza tiež upravená na východiskové T2 počty</i>	0,45 (0,29; 0,71) ^{**} 0,67 (0,45; 0,99) [*]	
Upravený počet T1 gadolínium zvýraznených lézií, Odhad (95 % CI)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Relatívne riziko (95 % CI)	0,25 (0,13; 0,51) ^{***}	
[^] p ≥ 0,05 v porovnaní s placebom, [*] p < 0,05, ^{**} p < 0,001, ^{***} p < 0,0001 Pravdepodobnosť bola založená na Kaplan-Meierovom odhade a 96. týždeň bol ukončením liečby v štúdiu (the end of study treatment (EOT)).		

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim teriflunomid u detí od narodenia do veku 10 rokov so sklerózou multiplex (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Medián doby potrebnej na dosiahnutie maximálnych plazmatických koncentrácií je 1 až 4 hodiny po podaní dávky po opakovanom perorálnom podaní teriflunomidu s vysokou biologickou dostupnosťou (približne 100 %).

Jedlo nemá na farmakokinetiku teriflunomidu klinicky relevantný účinok.

Podľa priemerných predpokladaných farmakokinetických parametrov vypočítaných z populačnej farmakokinetickej analýzy (population pharmacokinetic analysis, PopPK) pomocou údajov od zdravých dobrovoľníkov a pacientov s SM nastáva ustálená koncentrácia pomaly (tzn. trvá približne 100 dní (3,5 mesiaca), kým sa dosiahne 95% koncentrácia v ustálenom stave). Odhadovaný pomer akumulácie AUC je približne 34-násobok.

Distribúcia

Teriflunomid sa značne viaže na bielkovinu v plazme (> 99 %), pravdepodobne albumín a distribuuje sa najmä v plazme. Distribučný objem po jednorazovom intravenóznom (i.v.) podaní je 11 l. Tento údaj je však pravdepodobne podhodnotený, pretože u potkanov sa pozorovala výrazná orgánová distribúcia.

Biotransformácia

Teriflunomid je mierne metabolizovaný a je jedinou zložkou detegovanou v plazme. Primárnou cestou biotransformácie teriflunomidu je hydrolyza; oxidácia predstavuje minoritný spôsob. Medzi sekundárne cesty patrí oxidácia, N-acetylácia a sulfátová konjugácia.

Eliminácia

Teriflunomid sa vylučuje gastrointestinálnym traktom, hlavne žľou, vo forme nezmeneného liečiva, najpravdepodobnejšie priamou sekréciou. Teriflunomid je substrátom efluxného transportéru BCRP, ktorý sa môže priamej sekrécie zúčastniť. Za 21 dní sa vylúči 60,1 % podanej dávky, a to stolicou (37,5 %) a močom (22,6 %). Po vymývacom postupe pomocou cholestyramínu sa vylúčilo ďalších 23,1 % (hlavne stolicou). Na základe individuálnych odhadov farmakokinetických parametrov pomocou modelu PopPK teriflunomidu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s SM bol $t_{1/2z}$ približne 19 dní po opakovaných dávkach 14 mg. Po jednorazovom intravenóznom podaní bol celkový telesný klírens teriflunomidu 30,5 ml/h.

Vymývací postup: Cholestyramín a aktívne uhlie

Elimináciu teriflunomidu z obehu možno urýchliť podaním cholestyramínu alebo aktívneho uhlia. Za základ tohoto procesu sa predpokladá prerušenie reabsorpcie na úrovni čreva. Meranie koncentrácií teriflunomidu v priebehu 11-denného postupu s cieľom urýchliť elimináciu teriflunomidu, keď sa po ukončení liečby teriflunomidom podával cholestyramín v dávke 8 g alebo 4 g trikrát denne alebo aktívne uhlie v dávke 50 g dvakrát denne, preukázalo, že tieto režimy sú schopné urýchliť elimináciu teriflunomidu a vedú k viac ako 98 % zníženiu plazmatických koncentrácií teriflunomidu. Pri použití cholestyramínu sa výsledok dostavil rýchlejšie ako pri použití aktívneho uhlia. Po ukončení liečby teriflunomidom a podaní cholestyramínu v dávke 8 g trikrát denne sa plazmatická koncentrácia teriflunomidu znížila o 52 % na konci dňa 1, o 91 % na konci dňa 3, o 99,2 % na konci dňa 7 a o 99,9 % po dokončení vymývacieho postupu v deň 11. Voľba jedného z troch vymývacích postupov by mala záležať na znášateľnosti pacienta. Pokiaľ pacient toleruje cholestyramín v dávke 8 g trikrát denne zle, možno použiť cholestyramín v dávke 4 g trikrát denne. Taktiež možno použiť aktívne uhlie (uvedených 11 dní nemusí nasledovať priamo po sebe, pokiaľ nie je vyžadované rýchle zníženie plazmatickej koncentrácie teriflunomidu).

Linearita/nelinearita

Systémová expozícia sa po perorálnom podávaní teriflunomidu v rozmedzí od 7 mg do 14 mg zvyšuje spôsobom úmerným dávke.

Charakteristika osobitných skupín pacientov

Pohlavie a starší pacienti

U zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s SM sa na základe analýzy PopPK identifikovalo niekoľko zdrojov špecifickej variability: vek, telesná hmotnosť, pohlavie, rasa a hladiny albumínu a bilirubínu. Vplyv týchto parametrov je však obmedzený (≤ 31 %).

Porucha funkcie pečene

Mierne alebo stredne závažná porucha funkcie pečene nemala žiadny vplyv na farmakokinetiku teriflunomidu. Preto sa u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene

nepredpokladá potreba úpravy dávkovania. Teriflunomid je však kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

Porucha funkcie obličiek

Závažná porucha funkcie obličiek nemala na farmakokinetiku teriflunomidu žiadny vplyv. Preto sa u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek nepredpokladá potreba úpravy dávkovania.

Pediatrická populácia

Expozícia v rovnovážnom stave u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou > 40 kg, liečených 14 mg raz denne, bola v rozsahu pozorovanom u dospelých pacientov liečených tým istým dávkovacím režimom.

U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg, liečba 7 mg raz denne (na základe obmedzených klinických údajov a simulácií) viedla k rovnovážnemu stavu v rozsahu pozorovanom u dospelých pacientov liečených 14 mg raz denne.

Pozorované minimálne koncentrácie v rovnovážnom stave boli medzi jednotlivcami veľmi variabilné, čo sa pozorovalo aj u dospelých pacientov so SM.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanej dávke

Pri opakovanom perorálnom podávaní teriflunomidu myšiam počas 3 mesiacov, potkanom počas 6 mesiacov a psom počas 12 mesiacov sa zistilo, že hlavné cieľové orgány toxicity sú kostná dreň, lymfatické orgány, ústna dutina/gastrointestinálny trakt, reprodukčné orgány a pankreas. Pozoroval sa tiež oxidačný účinok na červené krvinky. S účinkami na kostnú dreň a/alebo lymfatické orgány súviseli anémia, pokles počtu krvných doštičiek a účinky na imunitný systém vrátane leukopénie, lymfopénie a sekundárnych infekcií. Väčšina účinkov odráža základný spôsob účinku látky (inhibícia delenia buniek). Zvieratá sú citlivejšie na farmakologické účinky, a teda aj toxicitu, teriflunomidu ako ľudia. V dôsledku toho sa u zvierat zistila toxicita pri dávkach, ktoré sú ekvivalentné alebo nižšie ako terapeutické dávky u ľudí.

Genotoxicita a karcinogenita

Teriflunomid nebol mutagénny *in vitro* alebo klastogénny *in vivo*. Klastogenita pozorovaná *in vitro* sa považovala za nepriamy účinok súvisiaci s nerovnováhou zásoby nukleotidov vznikajúcej v dôsledku farmakológie inhibície DHO-DH. Menej významný metabolit TFMA (4-trifluórometylanilín) mal mutagénne a klastogénne účinky *in vitro*, ale nie *in vivo*.

U potkanov a myši sa nepozorovali žiadne známky karcinogenity.

Reprodukčná toxicita

U potkanov nedošlo k ovplyvneniu fertility, napriek nežiaducim účinkom teriflunomidu na samčie reprodukčné orgány, vrátane zníženého počtu spermii. V potomstve samcov potkanov, ktorí pred párením s neliečenými samicami dostali teriflunomid, sa neobjavili žiadne vonkajšie malformácie. Teriflunomid v dávkach zodpovedajúcich terapeutickému rozpätiu u ľudí mal u potkanov a králikov embryotoxické a teratogénne účinky. Nežiaduce účinky na mláďatá sa objavili taktiež pri podaní teriflunomidu gravidným samiciam potkanov počas gestácie a laktácie. Riziko prenosu embryofetálnej toxicity mužom liečeným teriflunomidom sa považuje za nízke. Odhadovaná plazmatická expozícia ženy pri prenose látky semenom liečeného pacienta je 100-krát nižšia ako plazmatická expozícia po podaní 14 mg teriflunomidu perorálne.

Juvenilná toxicita

U mladých potkanov, ktorí dostávali teriflunomid perorálne počas 7 týždňov od odstavenia počas pohlavného dospievania, neboli zistené žiadne nežiaduce účinky na rast, fyzický či neurologický vývin, učenie a pamäť, lokomotorickú aktivitu, pohlavný vývin alebo plodnosť. Nežiaduce účinky pozostávali z anémie, zníženia lymfoidnej odpovede, v závislosti od dávky zo zníženej protilátkovej reakcie závislej na T bunkách a výrazného zníženia koncentrácií IgM a IgG, ktoré sa vo všeobecnosti zhodujú s pozorovaniami v štúdiách toxicity po opakovanom podaní u dospelých jedincov potkanov. Avšak nárast B buniek nebol pozorovaný u dospelých potkanov. Význam tohto rozdielu nie je známy, bola preukázaná úplná reverzibilita, ako pri väčšine iných zistení. Kvôli vysokej citlivosti zvierat na teriflunomid boli juvenilné potkany vystavené nižším hladinám ako sú hladiny, ktorým sú vystavené deti a dospievajúci pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (MRHD, maximum recommended human dose).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu
koloidný bezvodý oxid kremičitý
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý

Obal tablety

7 mg filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
makrogol (E1521)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)
žltý oxid železitý (E172)

14 mg filmom obalené tablety

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
makrogol (E1521)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

7 mg filmom obalené tablety

Al/Al blistre balené v škatuľkách obsahujúcich 14, 28, 84 a 98 filmom obalených tabliet.

Al/Al perforované blistre s jednotlivými dávkami balené v škatuľkách obsahujúcich 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 a 98 x 1 filmom obalených tabliet.

14 mg filmom obalené tablety

Hliníkové a hliníkové blistre balené v škatuľkách obsahujúcich 28 a 84 filmom obalených tabliet.

Hliníkové a hliníkové perforované jednodávkové blistre balené v škatuľkách obsahujúcich 28 x 1 a 84 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

7 mg filmom obalené tablety

EU/1/22/1693/005 14 tabliet
EU/1/22/1693/006 14 x 1 tabliet (jednotlivé dávky)
EU/1/22/1693/007 28 tabliet
EU/1/22/1693/008 28 x 1 tabliet (jednotlivé dávky)
EU/1/22/1693/009 84 tabliet
EU/1/22/1693/010 84 x 1 tabliet (jednotlivé dávky)
EU/1/22/1693/011 98 tabliet
EU/1/22/1693/012 98 x 1 tabliet (jednotlivé dávky)

14 mg filmom obalené tablety

EU/1/22/1693/001 28 tabliet
EU/1/22/1693/002 28 x 1 tabliet (jednotlivé dávky)
EU/1/22/1693/003 84 tabliet
EU/1/22/1693/004 84 x 1 tabliet (jednotlivé dávky)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. novembra 2022.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa pred uvedením lieku na trh v každom členskom štáte dohodne s príslušnou národnou autoritou na edukačnom programe.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby po prerokovaní a dohode s príslušnými národnými autoritami v každom členskom štáte, kde je Teriflunomide Accord uvedený na trh, všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí budú používať Teriflunomide Accord, boli poskytnuté nasledovné materiály:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov
- Edukačné karty pre pacientov

Edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov (ZP) má obsahovať nasledujúce kľúčové oznámenia:

1. ZP musia pri prvom predpísaní lieku a potom pravidelne počas liečby prebrať so svojimi pacientmi osobitné bezpečnostné záležitosti týkajúce sa lieku Teriflunomide Accord opísané nižšie vrátane testov a opatrení potrebných na bezpečné používanie, nasledovne:
 - Riziko účinkov na pečeň
 - Pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby je potrebné vykonávať pečeňové testy
 - Poučiť pacienta o prejavoch a príznakoch poškodenia pečene a v prípade výskytu ktoréhokoľvek z nich potreba hlásenia ZP
 - Potenciálne riziko teratogenity
 - Pripomenúť ženám v plodnom veku (WOCP, women of child-bearing potential), vrátane dospelých rodičov – opatrovateľov, že Teriflunomide Accord je kontraindikované u tehotných žien a u WOCP, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu počas liečby a po nej.
 - Pravidelne vyhodnocovať možnosť tehotenstva u pacientok, vrátane pacientok mladších ako 18 rokov.
 - Povedať dievčatám a/alebo rodičom/opatrovateľom dievčat, že ak dievčatá liečené liekom Teriflunomide Accord dostanú menštruáciu, je potrebné kontaktovať ošetrojúceho lekára. Novým pacientkam vo fertilnom veku sa má poskytnúť poradenstvo o antikoncepcii a možnom riziku pre plod.
 - Pred začiatkom liečby vylúčiť možnosť gravidity
 - Poučiť pacientky vo fertilnom veku o potrebe účinnej antikoncepcie počas liečby teriflunomidom a po nej
 - Pripomenúť pacientkam, aby okamžite informovali svojho lekára v prípade, že prestanú používať antikoncepciu alebo plánujú zmeniť antikoncepčné opatrenia
 - V prípade, že pacientka otehotnie aj napriek antikoncepčným opatreniam, musí prestať užívať Teriflunomide Accord a ihneď kontaktovať svojho lekára, ktorý:
 - zväži a preberie s pacientkou možnosť zrýchleného vymývacieho postupu
 - nahlási každé otehotnenie spoločnosti Accord Healthcare telefonicky alebo kontaktovaním [príslušné kontaktné údaje sa doplnia na národnej úrovni] bez ohľadu na akékoľvek pozorované nežiaduce udalosti.
 - Riziko hypertenzie
 - Kontrola anamnézy hypertenzie a náležité udržiavanie krvného tlaku počas liečby
 - Potreba kontroly krvného tlaku pred liečbou a pravidelne počas liečby
 - Riziko hematologických účinkov
 - prediskutovať riziko poklesu počtu krviniek (ovplyvnené najmä biele krvinky) a potrebu kontroly celkového krvného obrazu pred liečbou a pravidelne počas liečby na základe znakov a príznakov
 - Riziko infekcií/závažných infekcií
 - Prediskutovať potrebu kontaktovať lekára v prípade výskytu znakov/príznakov infekcie alebo ak pacient užíva iné lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém. Ak sa objaví závažná infekcia, zväžiť možnosť vymývacieho postupu.
2. Pripomenúť poskytovanie edukačných kariet pacientom/právnym zástupcom, vrátane vyplnenia kontaktných údajov a v prípade potreby poskytnutie náhradnej edukačnej karty;

3. Pripomenúť, aby sa s pacientom pravidelne počas každej návštevy prediskutovala edukačná karta pacienta/právneho zástupcu, aspoň raz ročne počas liečby.
4. Podporiť pacientov, aby kontaktovali svojho lekára SM a/alebo všeobecného lekára, ak sa u nich vyskytnú prejavy a príznaky uvedené v edukačnej karte;
5. Pri obnove predpisu sa kontrolujú nežiaduce udalosti, prediskutujú sa pretrvávajúce riziká a ich prevencia. Taktiež sa vykonávajú kontroly s cieľom ubezpečiť sa, že je pacient adekvátne monitorovaný.

Edukačná karta pre pacientov je v súlade s písomnou informáciou a má obsahovať nasledujúce kľúčové oznámenia:

1. Pripomenúť pacientom aj všetkým ZP podieľajúcim sa na liečbe, že pacient je liečený teriflunomidom, liečivom, ktoré:
 - sa nesmie používať u tehotných žien
 - vyžaduje neustále používanie účinnej antikoncepcie u žien v plodnom veku
 - vyžaduje vylúčiť možnosť tehotenstva pred začiatkom liečby
 - ovplyvňuje funkciu pečene
 - ovplyvňuje počet krvných buniek a imunitný systém
2. Informácia na poučenie pacienta o významných nežiaducich účinkoch:
 - Venovať pozornosť niektorým prejavom a príznakom, ktoré by mohli naznačovať poškodenie pečene alebo infekciu a v prípade výskytu niektorých z uvedených, okamžite kontaktovať svojho lekára/ZP
 - Pripomenúť pacientkam vo fertilnom veku, vrátane dievčat a ich rodičov/opatrovateľov:
 - zdôrazniť nutnosť používania účinnej antikoncepcie počas liečby teriflunomidom a po nej
 - lekár vám poskytne poradenstvo o možnom riziku pre plod a o potrebe účinnej antikoncepcie
 - okamžite ukončiť liečbu teriflunomidom, ak majú podozrenie, že môžu byť tehotné a tiež okamžite kontaktovať svojho lekára
 - Pripomenúť ich rodičom/opatrovateľom
 - kontaktovať svojho lekára, keď dievča dostane prvýkrát menštruáciu za účelom poradenstva o možnom riziku pre plod a potrebe antikoncepcie
 - Ak žena vo fertilnom veku otehotnie:
 - pripomenúť pacientkam aj ZP zrýchlený vymývacie postup
 - Pripomenúť pacientom, aby ukázali edukačnú kartu lekárom/ZP, ktorí sa zaoberajú ich zdravotnou starostlivosťou (najmä v prípade lekárskej pohotovosti a/alebo nových lekárov/ZP.)
 - Zapísať si dátum prvého predpisania lieku a kontaktné údaje predpisujúceho lekára
3. Upozorniť pacientov, aby si pozorne prečítali písomnú informáciu pre používateľa

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obalené tablety
teriflunomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 7 mg teriflunomidu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
14 x 1 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalených tabliet
84 x 1 filmom obalených tabliet
98 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Teriflunomide Accord 7 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTER A BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Teriflunomide Accord 7 mg tablety
teriflunomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Na perorálne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obalené tablety
teriflunomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje tiež laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
28 x 1 filmom obalených tabliet
84 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Teriflunomide Accord 14 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

JEDNODÁVKOVÝ BLISTER A BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Teriflunomide Accord 14 mg tablety
teriflunomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Na perorálne použitie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obalené tablety Teriflunomide Accord 14 mg filmom obalené tablety teriflunomid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Teriflunomide Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Teriflunomide Accord
3. Ako užívať Teriflunomide Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Teriflunomide Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Teriflunomide Accord a na čo sa používa

Čo je Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord obsahuje liečivo teriflunomid, ktorý je imunomodulačnou látkou a nastavuje imunitný systém tak, aby obmedzil postihnutie nervového systému.

Na čo sa Teriflunomide Accord používa

Teriflunomide Accord sa používa na liečbu dospelých pacientov a detí a dospelievajúcich (vo veku 10 rokov a starších) s relaps-remitujúcou formou roztrúsenej sklerózy (sklerózy multiplex, SM).

Čo je roztrúsená skleróza

Roztrúsená skleróza je dlhodobé ochorenie, ktoré postihuje centrálny nervový systém (CNS). CNS tvorí mozog a miecha. Pri roztrúsenej skleróze zápal poškodzuje ochrannú pošvu (nazývanú myelín) okolo nervov v CNS. Strata myelínu sa nazýva demyelinizácia. Tento proces zabraňuje správnej činnosti nervov.

Osoby s relapsujúcou formou roztrúsenej sklerózy majú opakované záchvaty (relapsy) fyzických príznakov spôsobených nesprávnou činnosťou nervov. Tieto príznaky sa u jednotlivých pacientov líšia, zvyčajne však zahŕňajú:

- problémy s chôdzou
- problémy so zrakom
- problémy s rovnováhou.

Príznaky môžu po ukončení relapsu (opakovaného záchvatu) úplne vymiznúť, s postupom času sa však niektoré problémy môžu prejavovať aj v období medzi relapsami. To môže spôsobiť fyzickú nespôsobilosť, ktorá môže narušiť vykonávanie každodenných činností.

Ako Teriflunomide Accord pôsobí

Teriflunomide Accord pomáha chrániť centrálny nervový systém proti útokom imunitného systému tým, že obmedzí zvyšovanie počtu niektorých typov bielych krviniek (lymfocytov). Týmto spôsobom sa obmedzí zápal, ktorý u roztrúsenej sklerózy vedie k poškodeniu nervov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Teriflunomide Accord

Neužívajte Teriflunomide Accord:

- ak ste alergický na teriflunomid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak sa u vás niekedy po užití teriflunomidu alebo leflunomidu objavili závažné kožné vyrážky alebo olupovanie kože, pľuzgiere a/alebo afty v ústach,
- ak máte závažné problémy s pečeňou,
- ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo dojčíte,
- ak máte závažný zdravotný problém, ktorý ovplyvňuje váš imunitný systém, napr. syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS),
- ak máte závažný problém s kostnou dreňou, ak máte nízky počet červených alebo bielych krviniek v krvi alebo znížený počet krvných doštičiek,
- ak máte závažnú infekciu,
- ak máte závažné problémy s obličkami, ktoré vyžadujú dialýzu,
- ak máte veľmi nízke hladiny proteínov v krvi (hypoproteínémia).

Ak si nie ste ničím istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Teriflunomide Accord, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte problémy s pečeňou a/alebo pijete veľké množstvá alkoholu. Váš lekár vykoná krvné testy pred liečbou a počas liečby, aby skontroloval funkciu vašej pečene. Ak výsledky testov preukážu problém s pečeňou, lekár môže vašu liečbu liekom Teriflunomide Accord ukončiť. Prečítajte si, prosím, časť 4.
- máte vysoký krvný tlak (hypertenziu), či už ho liečíte alebo nie. Teriflunomide Accord môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku. Lekár vám skontroluje krvný tlak pred začatím liečby a potom pravidelne počas liečby. Prečítajte si, prosím, časť 4.
- máte infekciu. Predtým, ako začnete užívať Teriflunomide Accord, váš lekár sa uistí, že máte dostatočný počet bielych krviniek a krvných doštičiek v krvi. Keďže Teriflunomide Accord znižuje počet bielych krviniek v krvi, môže tým byť ovplyvnená vaša odolnosť voči infekciám. Ak si myslíte, že máte infekciu, váš lekár môže vykonať krvné testy, aby skontroloval počet bielych krviniek. Prečítajte si prosím časť 4.
- máte závažnú kožnú reakciu.
- máte ťažkosti s dýchaním.
- pociťujete slabosť, máte zníženú citlivosť a bolesť v rukách a nohách.
- máte podstúpiť očkovanie.
- súčasne s liekom Teriflunomide Accord užívate leflunomid.
- prechádzate na liečbu liekom Teriflunomide Accord alebo z lieku Teriflunomide Accord.
- ak máte podstúpiť špecifický krvný test (hladina vápnika). Môžu byť zistené falošne nízke hladiny vápnika.

Reakcie súvisiace s dýchacou sústavou

Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nevysvetliteľný kašeľ a dýchavičnosť (skrátene dýchanie). Lekár môže vykonať ďalšie vyšetrenia.

Deti a dospelí

Teriflunomide Accord sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 10 rokov, pretože nebol skúmaný v tejto vekovej skupine pacientov s SM.

Upozornenia a opatrenia uvedené vyššie platia tiež pre deti. Nasledujúce informácie sú dôležité pre deti a ich opatrovateľov:

- u pacientov, ktorí dostávajú teriflunomid, bol pozorovaný zápal pankreasu. Ošetrojúci lekár vášho dieťaťa môže vykonať krvné testy, ak existuje podozrenie na zápal pankreasu.

Iné lieky a Teriflunomide Accord

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, najmä ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- leflunomid, metotrexát a ďalšie lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém (často nazývané imunosupresíva alebo imunomodulátory)
- rifampicín (liek na liečbu tuberkulózy a iných infekcií)
- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín na liečbu epilepsie
- ľubovník bodkovaný (rastlinný liek na liečbu depresie)
- repaglinid, pioglitazón, nateglinid alebo rosiglitazón na liečbu cukrovky
- daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel alebo topotekan na liečbu rakoviny
- duloxetín na liečbu depresie, na liečbu neschopnosti udržať moč alebo na liečbu ochorenia obličiek u diabetikov
- alosterón na liečbu závažnej hnačky
- teofylín na liečbu astmy
- tizanidín na uvoľnenie svalov
- warfarín, tzv. antikoagulant, ktorý sa používa na riedenie krvi (t.j. aby krv bola tekutejšia), čím zabraňuje tvorbe krvných zrazenín
- antikoncepcia užívaná ústami (obsahujúca etinylestradiol a levonorgestrel)
- cefaklór, benzylpenicilín (penicilín G), ciprofloxacín na liečbu infekcií
- indometacín, ketoprofén na liečbu bolesti alebo zápalu
- furosemid na liečbu ochorenia srdca
- cimetidín na zníženie žalúdočnej kyseliny
- zidovudín proti HIV infekcii
- rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín na liečbu hypercholesterolémie (vysoká hladina cholesterolu)
- sulfasalazín na liečbu zápalových ochorení čriev alebo reumatoidnej artritídy
- cholestyramín na liečbu vysokej hladiny cholesterolu alebo zmiernenie svrbenia pri ochorení pečene
- aktívne uhlie na zníženie vstrebávania liekov alebo iných látok.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Teriflunomide Accord, ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste **tehotná**. Ak ste tehotná alebo ak otehotníte počas užívania lieku Teriflunomide Accord, zvyšuje sa riziko vrodených chýb u dieťaťa. Ženy v plodnom veku nesmú užívať tento liek bez používania účinnej antikoncepcie.

Ak sa u vašej dcéry počas liečby liekom Teriflunomide Accord dostaví prvýkrát menštruácia, informujte o tom lekára, ktorý jej poskytne osobitné informácie týkajúce sa antikoncepcie a možných rizík v prípade tehotenstva.

Pokiaľ plánujete po ukončení liečby liekom Teriflunomide Accord otehotnieť, informujte o tom svojho lekára. Bude totiž nutné sa uistiť, že väčšina tohto lieku sa z vášho tela vylúčila pred otehotnením. Môže trvať až 2 roky, kým sa liečivo prirodzene vylúči. Užívaním určitých liekov, ktoré urýchľujú odstránenie lieku Teriflunomide Accord z tela, možno túto dobu skrátiť na niekoľko týždňov.

V každom prípade musí krvný test potvrdiť, že liečivo bolo v dostatočnej miere z vášho tela odstránené a váš lekár musí potvrdiť, že hladina lieku Teriflunomide Accord v krvi je dostatočne nízka a že môžete otehotnieť.

Ďalšie informácie o laboratórnych testoch získate od svojho lekára.

Ak máte podozrenie, že ste počas liečby liekom Teriflunomide Accord alebo do 2 rokov po ukončení tejto liečby otehotnela, musíte užívanie lieku Teriflunomide Accord prerušiť a **okamžite** kontaktovať svojho lekára, ktorý vykoná tehotenský test. Ak test potvrdí, že ste tehotná, lekár vám môže navrhnúť

liečbu určitými liekmi na rýchle a dostatočné odstránenie lieku Teriflunomide Accord z vášho tela, čím sa môže zmenšiť riziko pre vaše dieťa.

Antikoncepcia

Počas liečby liekom Teriflunomide Accord a po jej ukončení musíte používať účinnú antikoncepciu. Teriflunomid zostáva v krvi ešte dlhú dobu po ukončení liečby. Po ukončení liečby liekom Teriflunomide Accord preto pokračujte v používaní účinnej antikoncepcie.

- V tomto zotrvaťe dovtedy, kým hladina lieku Teriflunomide Accord vo vašej krvi nie je dostatočne nízka – to skontroluje váš lekár.
- Poradte sa so svojim lekárom o najlepšej antikoncepčnej metóde, prípadne o zmene antikoncepcie, ktorú používate.

Neužívajte Teriflunomide Accord, ak dojčíte, pretože teriflunomid prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Teriflunomide Accord môže spôsobovať závraty, čo môže zhoršiť vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať. Ak vás liek týmto spôsobom ovplyvňuje, nevedte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Teriflunomide Accord obsahuje laktózu

Teriflunomide Accord obsahuje laktózu (druh cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Teriflunomide Accord obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Teriflunomide Accord

Na liečbu liekom Teriflunomide Accord bude dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou roztrúsenej sklerózy.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Dospelí

Odporúčaná dávka je jedna 14 mg tableta denne.

Deti a dospelievajúci (vo veku 10 rokov a starší)

Dávka závisí od telesnej hmotnosti:

- Dieťa s telesnou hmotnosťou väčšou ako 40 kg: jedna 14 mg tableta denne.
- Dieťa s telesnou hmotnosťou menšou alebo rovnakou ako 40 kg: jedna 7 mg tableta denne.

Dieťom a dospelievajúcim, ktorí dosiahnú stabilnú telesnú hmotnosť nad 40 kg lekár zmení dávku na 14 mg tabletu denne s náležitým poučením.

Cesta/spôsob podávania

Teriflunomide Accord je určený na užitie ústami (perorálne). Teriflunomide Accord sa užíva každý deň v jednotlivej dávke kedykoľvek počas dňa.

Tabletu prehltnite celú a zapite trochou vody.

Teriflunomide Accord možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac lieku Teriflunomide Accord, ako máte

Ak ste užili príliš veľké množstvo lieku Teriflunomide Accord, okamžite kontaktujte vášho lekára. Môžu sa u vás vyskytnúť nežiaduce účinky podobné tým, ktoré sú opísané v bode 4.

Ak zabudnete užiť Teriflunomide Accord

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu. Užite svoju nasledujúcu dávku v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať Teriflunomide Accord

Teriflunomide Accord neprestaňte užívať ani nemeňte dávkovanie bez odporúčenia svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Počas liečby týmto liekom sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky.

Závažné vedľajšie účinky

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť alebo sa môžu zmeniť na závažné, ak sa u vás vyskytnú ktorékoľvek z nich, **okamžite sa obráťte na svojho lekára.**

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- Zápal pankreasu, ktorý môže zahŕňať príznaky bolesti v oblasti brucha, pocit nevoľnosti alebo vracanie (frekvencia výskytu je u pediatrických pacientov častá a u dospelých pacientov menej častá).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- alergické reakcie, ktoré môžu zahŕňať príznaky vyrážky, žihľavky, opuchu pier, jazyka alebo tváre alebo náhle ťažkosti s dýchaním
- závažné kožné reakcie, ktoré môžu zahŕňať príznaky kožnej vyrážky, tvorbu pľuzgierov, horúčku alebo vredy v ústach
- závažné infekcie alebo sepsa (potenciálne život ohrozujúci druh infekcie), ktoré môžu zahŕňať príznaky vysokej horúčky, tras, zimnicu, znížené vylučovanie moču alebo zmätenosť
- zápal pľúc, ktorý môže zahŕňať príznaky skráteného dychu alebo pretrvávajúceho kašľa

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- závažné ochorenie pečene, ktoré môže zahŕňať príznaky zožltnutia kože alebo očných bielok, tmavšie sfarbený moč než je zvyčajné, nevysvetliteľnú nevoľnosť a vracanie alebo bolesť brucha

Ďalšie vedľajšie účinky sa môžu vyskytovať s nasledujúcou frekvenciou:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- bolesť hlavy
- hnačka, nevoľnosť
- zvýšenie ALT (zvýšená hladina určitých pečeňových enzýmov v krvi), ktoré sa preukáže testami
- rednutie vlasov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- chrípka, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, infekcia dýchacích ciest (bronchitída), zápal prínosových dutín (sinusitída), bolesť hrdla a nepríjemný pocit pri prehĺtaní, zápal močového mechúra (cystitída), akútny zápal žalúdka a čriev spôsobený vírusmi (vírusová gastroenteritída), herpes úst, zubná infekcia, zápal hrtanu (laryngitída), plesňová infekcia na nohách
- laboratórne hodnoty: pokles počtu červených krviniek (anémia), boli pozorované zmeny v pečeni a vo výsledkoch testov bielych krviniek (pozri časť 2), ako aj zvýšenie hladiny svalového enzýmu (kreatínfosfokinázy).
- mierne alergické reakcie

- pocit úzkosti
- mravčenie, pocit slabosti, znecitlivenia, brnenia alebo bolesti v dolnej časti chrbta alebo v nohách (ischias); pocit znecitlivenia, pálenia, brnenia alebo bolesti v rukách a prstoch (syndróm karpálneho tunela)
- pocit búšenia srdca
- zvýšenie krvného tlaku
- príznaky nevoľnosti (vracanie), bolesť zubov, bolesť v hornej časti brucha
- vyrážka, akné
- bolesť šliach, kĺbov, kostí, svalov (muskuloskeletálna bolesť)
- nutkanie na močenie častejšie ako zvyčajne
- silná menštruácia
- bolesť
- nedostatok energie alebo pocit slabosti (asténia)
- úbytok hmotnosti

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- pokles počtu krvných doštičiek (mierna trombocytopenia)
- zvýšená citlivosť alebo senzitivita najmä kože; bodavá alebo pulzujúca bolesť pozdĺž jedného alebo viacerých nervov, problémy s nervami horných alebo dolných končatín (periférna neuropatia)
- ochorenia nechtov, závažné kožné reakcie
- posttraumatická bolesť
- psoriáza
- zápal úst/pier
- nezvyčajné hladiny tukov (lipidov) v krvi
- zápal hrubého čreva (kolitída)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- zápal alebo poškodenie pečene

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- vysoký tlak krvi v pľúcnych cievach

Deti (vo veku 10 rokov a staršie) a dospievajúci

Nežiaduce účinky uvedené vyššie sa vzťahujú aj na deti a dospievajúcich. Nasledujúce doplňujúce informácie sú dôležité pre deti, dospievajúcich a ich opatrovateľov:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zápal pankreasu

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Teriflunomide Accord

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Teriflunomide Accord obsahuje

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obalené tablety

- Liečivo je teriflunomid. Každá tableta obsahuje 7 mg teriflunomidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, hydroxypropylcelulóza, stearát horečnatý, koloidný bezvodý oxid kremičitý, hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), makrogol (E1521), hlinitý lak indigokarmínu (E132), žltý oxid železitý (E172).

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obalené tablety

- Liečivo je teriflunomid. Každá tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.
- Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, hydroxypropylcelulóza, stearát horečnatý, koloidný bezvodý oxid kremičitý, hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), makrogol (E1521), hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Ako vyzerá Teriflunomide Accord a obsah balenia

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obalené tablety

Teriflunomide Accord 7 mg filmom obalené tablety (tablety) sú svetlo zelenomodrošedé až bledo zelenomodré šesťuholníkové filmom obalené tablety s vytlačeným nápisom „T1“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Teriflunomide Accord je dostupný v škatulkách obsahujúcich:

- 14, 28, 84 a 98 tabliet v Al/Al blistroch;
- 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1 a 98 x 1 tabliet v Al/Al perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obalené tablety

Teriflunomide Accord 14 mg filmom obalené tablety (tablety) sú modré päťuholníkové filmom obalené tablety s vytlačeným nápisom „T2“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

Teriflunomide Accord je dostupný v škatulkách obsahujúcich:

- 28 a 84 tabliet v hliníkových a hliníkových blistroch;
- 28 x 1 a 84 x 1 tabliet v hliníkových a hliníkových perforovaných jednodávkových blistroch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center,

Moll De Barcelona s/n,

Edifici Est, 6a Planta,

Barcelona, 08039, Španielsko

Výrobca

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul.Lutomierska 50,

95-200, Pabianice, Poľsko

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.