

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bozilos 14 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 48 mg monohydrátu laktosy (odpovídá 45 mg laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Kulatá, světle modrá, potahovaná tableta o průměru přibližně 7 mm s půlicí rýhou.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dospělí

U dospělých je doporučená dávka 14 mg teriflunomidu jednou denně.

Pediatrická populace (10 let a starší)

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

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

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≤40 kg lze potahovanou tabletu přípravku Bozilos rozdělit na dvě stejné dávky, aby byla dosažena přesná dávka 7 mg nebo aby se usnadnilo podání.

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

Potahované tablety lze užívat s jídlem nebo samostatně.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin, kteří nejsou léčeni dialýzou, není nutné provádět žádné úpravy dávkování.

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace (mladší než 10 let)

Bezpečnost a účinnost teriflunomidu u dětí ve věku do 10 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety jsou určeny k perorálnímu podání. Tablety je třeba polknout vcelku a zapít vodou. Potahovanou tabletu s půlicí rýhou lze v případě potřeby rozdělit na dvě stejné dávky, aby se zajistila přesná dávka nebo se usnadnilo podání.

4.3 Kontraindikace

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

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy C).

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

Kojící ženy (viz bod 4.6).

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

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

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

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

Pacienti se závažnou hypoproteinémií, např. u nefrotického syndromu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Monitorování

Před léčbou

Před zahájením léčby teriflunomidem je zapotřebí vyšetřit:

- krevní tlak
- alaninaminotransferázu/sérovou glutamát-pyruváttransaminázu (ALT/SGPT)

- úplný krevní obraz včetně diferenciálního počtu leukocytů a počtu trombocytů.

Během léčby

Během léčby teriflunomidem je zapotřebí monitorovat:

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

Zrychlená eliminace

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

Účinky na játra

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

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

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

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

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

Hypoproteinemie

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

Krevní tlak

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

tlak je třeba řešit příslušným způsobem před zahájením i v průběhu léčby teriflunomidem.

Infekce

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

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

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

Respirační reakce

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

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

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

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

Hematologické účinky

Byl zjištěn mírný pokles počtu leukocytů o méně než 15 % od výchozích hodnot (viz bod 4.8).

V rámci preventivních opatření je nutné mít při zahájení léčby k dispozici aktuální kompletní krevní obraz, včetně diferenciálního počtu bílých krevních buněk a trombocytů. Kompletní krevní obraz je nutné dle případných klinických známek a příznaků (např. infekce) kontrolovat také v průběhu léčby.

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

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

Kožní reakce

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

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

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

Periferní neuropatie

Ve skupině pacientů léčených teriflunomidem byly hlášeny případy periferní neuropatie (viz bod 4.8). Stav většiny pacientů se po přerušení léčby teriflunomidem zlepšil. Celkový výsledek však byl značně

variabilní, tj. u některých pacientů neuropatie vymizela a u některých příznaky přetrvávaly. Pokud se u pacienta užívajícího teriflunomid rozvine potvrzená periferní neuropatie, je třeba zvážit ukončení léčby teriflunomidem a provedení zrychlené eliminace.

Vakcinace

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

Imunosupresivní nebo imunomodulační léčba

Jelikož je leflunomid výchozí sloučeninou teriflunomidu, současné podávání teriflunomidu s leflunomidem není doporučováno.

Kombinované použití s antineoplastickou nebo imunosupresivní léčbou sloužící k léčbě RS nebylo hodnoceno. Studie bezpečnosti, ve kterých byl teriflunomid podáván současně s interferonem beta nebo glatiramer-acetátem po dobu až jednoho roku, neodhalily žádné specifické bezpečnostní problémy, ale frekvence nežádoucích účinků byla ve srovnání s monoterapií teriflunomidem vyšší. Dlouhodobá bezpečnost těchto kombinací při léčbě roztroušené sklerózy nebyla stanovena.

Převedení na léčbu teriflunomidem nebo převedení na jiný přípravek

Na základě klinických údajů spojených se současným podáváním teriflunomidu s interferonem beta nebo s glatiramer-acetátem není vyžadováno žádné čekací období při zahájení léčby teriflunomidem po přechodu z interferonu beta nebo glatiramer-acetátu, ani při zahájení léčby interferonem beta či glatiramer-acetátem po přechodu z teriflunomidu.

Vzhledem k dlouhému poločasu natalizumabu může v případě okamžitého zahájení léčby teriflunomidem v období 2–3 měsíců od ukončení léčby natalizumabem docházet k souběžné expozici, a tudíž k souběžným imunitním účinkům. Z toho důvodu je při přechodu pacientů z natalizumabu na teriflunomid nutné postupovat opatrně.

Na základě poločasu fingolimodu je třeba pacienta ponechat 6 týdnů bez léčby. Za tuto dobu se přípravek eliminuje z oběhu. Lymfocyty se vrací do normálního rozpětí 1 až 2 měsíce po ukončení léčby fingolimodem. Při zahájení léčby teriflunomidem v tomto období dojde k souběžné expozici s fingolimodem. To může mít aditivní účinek na imunitní systém, a proto je třeba postupovat opatrně.

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

Interference při stanovování hladin ionizovaného vápníku

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

Pediatrická populace

Pankreatitida

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

Pomocné látky

Tablety Bozilos obsahují laktosu a sodík.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce jiných látek s teriflunomidem

Primární cesta biotransformace teriflunomidu je hydrolýza; oxidace představuje pouze minoritní způsob.

Silné induktory cytochromu P450 (CYP) a transportérů

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

Kolestyramin nebo aktivní uhlí

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

Farmakokinetické interakce teriflunomidu s jinými látkami

Účinek teriflunomidu na substrát cytochromu CYP2C8: repaglinid

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

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

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty $C_{\max}$ ethinylestradiolu (1,58násobně) a AUC₀₋₂₄ (1,54násobně) a hodnot $C_{\max}$ levonorgestrelu (1,33násobně) a AUC₀₋₂₄ (1,41násobně). I když se neočekává, že interakce s teriflunomidem nepříznivým způsobem ovlivní účinnost perorální antikoncepce, je nutné zvážit výběr nebo upravení léčby perorální antikoncepcí, jež se bude v kombinaci s teriflunomidem užívat.

Účinek teriflunomidu na substrát cytochromu CYP1A2: kofein

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

Účinek teriflunomidu na warfarin

Opakované dávky teriflunomidu neměly žádný účinek na farmakokinetiku S-warfarinu. Z výše uvedeného vyplývá, že teriflunomid není inhibitorem ani induktorem cytochromu CYP2C9. Při podávání teriflunomidu v kombinaci s warfarinem však došlo ve srovnání se samostatným podáváním warfarinu k 25% snížení maximálního mezinárodně normalizovaného poměru (international normalised ratio - INR). Z tohoto důvodu se doporučuje pečlivě monitorovat INR při kombinované

lčbě warfarinem a teriflunomidem.

Účinek teriflunomidu na substráty organického aniontového transportéru 3 (OAT3)

Po opakovaných dávkách teriflunomidu došlo ke zvýšení průměrné hodnoty $C_{\max}$ cefakloru (1,43násobně) a AUC (1,54násobně). Z výše uvedeného vyplývá, že teriflunomid je *in vivo* inhibítozem OAT3. Z tohoto důvodu se doporučuje postupovat opatrně při podávání teriflunomidu v kombinaci se substráty OAT3, jako je např. cefaklor, benzylpenicilin, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofen, furosemid, cimetidin, methotrexát nebo zidovudin.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Použití u mužů

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

Těhotenství

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

Teriflunomid může při podávání během těhotenství způsobit u dítěte závažné vrozené vady.

Teriflunomid je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

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

Pacientky je nutné upozornit, že pokud dojde k opožděnému nástupu menstruace, nebo budou-li mít jakýkoli jiný důvod domnívat se, že jsou těhotné, musí ihned přestat užívat teriflunomid a uvědomit lékaře, který provede těhotenský test. V případě pozitivního výsledku musí lékař s pacientkou probrat rizika spojená s těhotenstvím. Je možné, že rychlé snížení hladiny teriflunomidu v krvi zrychlenou eliminací (viz níže) při první opožděné menstruaci sníží riziko pro plod.

Ženy, které užívají teriflunomid a chtějí otěhotnět, mají léčbu ukončit a doporučuje se provést zrychlenou eliminaci, aby se rychleji dosáhlo koncentrace nižší než 0,02 mg/l (viz níže).

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

Zrychlená eliminace

Po ukončení léčby teriflunomidem:

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

V případě výskytu nežádoucích účinků, jako jsou závratě, které byly hlášeny u leflunomidu, výchozí sloučeniny, může být narušena pacientova schopnost koncentrovat se a správně reagovat. V takových případech pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u teriflunomidu v placebem kontrolovaných studiích u dospělých pacientů, které byly hlášeny v klinických studiích u dospělých pacientů pro 7 mg nebo 14 mg teriflunomidu. Frekvence jsou definovány dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé této skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace		Chřipka, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, bronchitida, sinusitida, faryngitida, cystitida, virová gastroenteritida, herpes úst, zubní infekce, laryngitida, tinea pedis	Těžké infekce včetně sepse ^a			
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie ^b , anemie	Mírná trombocytopenie (trombocyty <100 g/l)			
Poruchy imunitního systému		Mírné alergické reakce	Hypersenzitivní reakce (okamžité nebo opožděné) včetně anafylaxe a angioedému			
Psychiatrické poruchy		Úzkost				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Parestezie, ischias, syndrom karpálního tunelu	Hyperestezie, neuralgie, periferní neuropatie			
Srdeční poruchy		Palpitace				
Cévní poruchy		<u>Hypertenze^b</u>				
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Intersticiální plicní onemocnění			Plicní hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea	Pankreatitida ^{b,c} , bolest horní části břicha, zvracení, bolest zubů	Stomatitida, kolitida			

Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy ^b (ALT)	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT) ^b , zvýšená hladina aspartátaminotransferázy ^b		Akutní hepatitida		Polékové poškození jater (DILI)
Poruchy metabolismu a výživy			Dyslipidemie			
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie	Vyrážka, akné	Poruchy nehtů, psoriáza (včetně pustulózní psoriázy) ^{a,b} , závažné kožní reakce ^a			
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Muskuloskeletální bolest, myalgie, artralgie				
Poruchy ledvin a močových cest		Polakisurie				
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Menoragie				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest, astenie				
Vyšetření		Snížení tělesné hmotnosti, snížený počet neutrofilů ^b , snížený počet leukocytů ^b , zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi				
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Bolest po traumatu			

^a: naleznete v podrobném popisu

^b: viz bod 4.4

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Alopecie

Alopecie byla hlášena ve formě řidnutí vlasů, snížení hustoty vlasů a vypadávání vlasů (spojeného i nespojeného se změnou textury vlasů) u 13,9 % pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg ve srovnání s 5,1 % pacientů léčených placebem. Většina případů byla popisována jako difuzní nebo generalizovaná po celém skalpu (nebyla hlášena žádná kompletní ztráta vlasů); případy se nejčastěji objevovaly během prvních 6 měsíců a u 121 ze 139 (87,1 %) pacientů léčených teriflunomidem v dávce 14 mg došlo k ústupu problému. K přerušení léčby v důsledku alopecie došlo u 1,3 % pacientů

ve skupině léčené teriflunomidem v dávce 14 mg, ve srovnání s 0,1 % ve skupině užívající placebo.

Účinky na játra

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

Zvýšení hladiny ALT (na základě laboratorních údajů) dle výchozího stavu – bezpečnostní populace v placebem kontrolovaných studiích		
	Placebo (n=997)	Teriflunomide 14 mg (n=1002)
>3 ULN	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
>5 ULN	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
>10 ULN	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
>20 ULN	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALT >3 ULN a TBILI >2 ULN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

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

Účinky na krevní tlak

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

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

Infekce

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

Hematologické účinky

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

Periferní neuropatie

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

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

Dle zkušeností v klinických studiích zřejmě teriflunomid není spojen se zvýšeným rizikem malignity.

Riziko malignity, zejména riziko lymfoproliferativních poruch, se zvyšuje při použití některých jiných látek ovlivňujících imunitní systém (efekt třídy).

Závažné kožní reakce

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

Astenie

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

Psoriáza

Frekvence psoriázy v placebem kontrolovaných studiích byla 0,3 %, 0,3 % a 0,4 % ve skupině s placebem, 7 mg teriflunomidu, resp. 14 mg teriflunomidu.

Gastrointestinální poruchy

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

Pediatrická populace

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Příznaky

Nejsou k dispozici žádné údaje o předávkování či intoxikaci teriflunomidem u lidí. Teriflunomid byl v denní dávce 70 mg podáván zdravým subjektům po dobu 14 dnů. Nežádoucí účinky odpovídaly bezpečnostnímu profilu teriflunomidu u pacientů s RS.

Léčba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva
ATC kód: L04AA31

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Imunitní systém

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

Potenciál způsobit prodloužení QT intervalu

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

Účinek na renální tubulární funkci

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost teriflunomidu byla prokázána ve dvou placebem kontrolovaných studiích, TEMSO a

TOWER, které u dospělých pacientů s RRS hodnotily účinek teriflunomidu v dávkách 7 mg a 14 mg podávaných jednou denně.

Ve studii TEMSO bylo randomizováno celkem 1088 pacientů s RRS do následujících skupin: 7 mg (n=366) nebo 14 mg (n=359) teriflunomidu nebo placebo (n=363) po dobu 108 týdnů. Všichni pacienti měli definitivně stanovenou diagnózu RS (kritérium dle McDonalda (2001)), vykazovali relabující klinický průběh s progresí nebo bez ní a došlo u nich alespoň k 1 relapsu za rok předcházející studii nebo alespoň ke 2 relapsům za 2 roky předcházející studii. Při vstupu do studie měli pacienti skóre v EDSS škále (Expanded Disability Status Scale) $\leq 5,5$. Průměrný věk studované populace byl 37,9 roku. Většina pacientů měla relabující-remitující roztroušenou sklerózu (91,5 %), ale podskupina pacientů měla sekundárně progredující (4,7 %) nebo progresivně relabující (3,9 %) roztroušenou sklerózu. Průměrný počet relapsů během roku před zařazením do studie byl 1,4, přičemž 36,2 % pacientů měly na snímcích sytících se gadoliniem léze ve výchozím bodě studie. Medián EDSS skóre byl 2,50 ve výchozím bodě studie; 249 pacientů (22,9 %) mělo na počátku studie EDSS skóre $> 3,5$. Průměrná doba trvání onemocnění od prvních příznaků byla 8,7 roku. Většina pacientů (73 %) nepodstoupila během 2 let před vstupem do studie žádnou léčbu modifikující onemocnění. Výsledky studie jsou uvedeny v tabulce 1.

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

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

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

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

	Studie TEMSO		Studie TOWER	
	Teriflunomid 14 mg	Placebo	Teriflunomid 14 mg	Placebo
n	358	363	370	388
Klinické cílové parametry (endpointy)				
Roční míra relapsů	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Rozdíl rizik (95% CI)</i>	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Bez relapsu týden 108	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>Rozdíl rizik (95% CI)</i>	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
Progrese 3měsíční trvalé invalidity týden 108	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
<i>Rozdíl rizik (95% CI)</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	

Progrese 6měsíční trvalé invalidity týden 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %		
Rozdíl rizik (95% CI)	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)			
Cílové parametry MR	Nebylo měřeno					
Změna BOD týden 108 ⁽¹⁾					0,72	2,21
Změna oproti placebo					67 %***	
Průměrný počet Gd zvýrazněných lézí v týdnu 108					0,38	1,18
Změna oproti placebo (95% CI)					-0,80 (-1,20; -0,39)****	
Počet ohraničených aktivních lézí/sken					0,75	2,46
Změna oproti placebo (95% CI)					69 %, (59 %; 77 %)****	

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

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

Účinnost u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění:

Ve studii TEMSO byl v podskupině pacientů s vysokou aktivitou onemocnění (n=127) pozorován konzistentní léčebný efekt na relapsy a dobu do 3měsíční progrese trvalé invalidity. Vzhledem k designu studie byla vysoká aktivita onemocnění definována jako 2 nebo více relapsů během jednoho roku a jedna nebo více Gd-zvýrazněných lézí na MR mozku. Ve studii TOWER nebyla podobná analýza podskupin provedena, proto nejsou MR data dostupná. Nejsou k dispozici data od pacientů, kteří nedokončili úplný a adekvátní cyklus léčby interferonem beta (obvykle alespoň jeden rok léčby), měli alespoň jeden relaps během předchozího roku a během léčby a alespoň 9 T2 hyperintenzních lézí na MR mozku nebo alespoň 1 Gd-zvýrazněnou lézi, nebo měli nezměněný či zvýšený počet relapsů v předchozím roce při srovnání předchozími 2 roky.

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

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

Pediatrická populace

Děti a dospívající (ve věku 10 až 17 let)

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Jídlo nemá na farmakokinetiku teriflunomidu klinicky relevantní účinek.

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

Distribuce

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

Biotransformace

Teriflunomid je v určité míře metabolizován a je jedinou složkou detekovanou v plazmě. Primární cestou biotransformace teriflunomidu je hydrolýza; oxidace představuje pouze minoritní způsob. Sekundární cesty zahrnují oxidaci, N-acetylaci a sulfátovou konjugaci.

Eliminace

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

Zrychlená eliminace: kolestyramin a aktivní uhlí

Eliminaci teriflunomidu z oběhu lze urychlit podáním kolestyraminu nebo aktivního uhlí, pravděpodobně přerušением reabsorpčních procesů na úrovni střeva. Měření koncentrací teriflunomidu v průběhu 11 denního postupu s cílem zrychlit eliminaci teriflunomidu, kdy se po ukončení léčby teriflunomidem podával kolestyramin v dávce 8 g nebo 4 g třikrát denně nebo aktivní uhlí v dávce 50 g dvakrát denně, prokázalo, že tyto režimy jsou schopny zrychlit eliminaci teriflunomidu a vedou k více než 98% snížení plazmatických koncentrací teriflunomidu. Při použití kolestyraminu se výsledek dostavil rychleji než při použití aktivního uhlí. Po ukončení léčby teriflunomidem a podání

kolestyraminu v dávce 8 g třikrát denně se plazmatická koncentrace teriflunomidu snížila o 52 % na konci dne 1, o 91 % na konci dne 3, o 99,2 % na konci dne 7 a o 99,9 % po dokončení zrychlené eliminace v den 11. Volba jednoho ze tří postupů eliminace by měla záležet na toleranci pacienta. Pokud pacient toleruje kolestyramin v dávce 8 g třikrát denně špatně, lze použít kolestyramin v dávce 4 g třikrát denně. Také lze použít aktivní uhlí (zmiňovaných 11 dnů nemusí následovat přímo po sobě, pokud není vyžadováno rychlé snížení plazmatické koncentrace teriflunomidu).

Linearita/nelinearita

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

Charakteristika specifických skupin pacientů

Pohlaví a starší pacienti

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

Těžká porucha funkce ledvin neměla na farmakokinetiku teriflunomidu žádný vliv. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávku.

Pediatrická populace

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakované dávce

Opakované perorální podávání teriflunomidu myším, potkanům a psům po dobu až 3, 6 a 12 měsíců vedlo k odhalení hlavních míst toxické reakce; těmito jsou kostní dřeň, lymfatické orgány, ústní dutina/gastrointestinální trakt, reprodukční orgány a pankreas. Byly pozorovány také známky oxidačního účinku na erytrocyty. Anemie, snížený počet trombocytů a účinky na imunitní systém, včetně leukopenie, lymfopenie a sekundárních infekcí, souvisely s účinkem na kostní dřeň a/nebo lymfatické orgány. Většina těchto vlivů odráží základní mechanismus účinku sloučeniny (inhibice dělení buněk). Zvířata jsou citlivější na farmakologické účinky teriflunomidu, a tudíž i na toxicitu, než lidé. V důsledku toho byla zjištěna toxicita u zvířat při expozicích odpovídajících terapeutickým nebo i nižším dávkám u člověka.

Genotoxický a karcinogenní potenciál

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

U potkanů a myši nebyly pozorovány žádné známky kancerogenity.

Reprodukční toxicita

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

Juvenilní toxicita

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
mikrokrytalická celulóza
hypromelosa
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
mastek
kalcium-stearát

Potahová vrstva tablety

hypromelosa
oxid titaničitý (E171)
makrogol 8000
indigokarmín (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírová krabička obsahující Al/PVC/Al/OPA blistry obsahující 14 tablet.

Velikost balení: 28 nebo 84 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
1106 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/394/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 12. 2022
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 12. 2022