SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Teriflunomide MSN 14 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 14 mg teriflunomidu.

Pomocná látka so známym účinkom
Každá tableta obsahuje 79 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Modré, päťuholníkové, bikonvexné, filmom obalené tablety (dĺžka približne 7 mm a šírka 7 mm) s označením „14“ na jednej strane a „T“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Teriflunomide MSN 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.

Teriflunomid 14 mg nie je vhodný pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg; iné lieky sú dostupné v nižšej sile (ako 7 mg filmom obalené tablety).

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Staršia populácia
Vzhľadom na obmedzené množstvo údajov o bezpečnosti a účinnosti sa musí teriflunomid 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 zapiť trochou vody.

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 fertilnom 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.
  - zvážte dodatočné monitorovanie, keď sa Teriflunomide MSN 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 žltačka 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 klírensu 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 (drug-induced liver injury, 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 zvážiť vymývací postup. Ak sa potvrdí zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (väčšie ako 3-násobok ULN), ukončite liečbu teriflunomidom.

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

Hypoproteinémia

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).
Pri teriflunomide sa hlásili prípady infekcií vyvolaných vírusom herpes vrátane orálneho herpesu a herpes zoster (pozri časť 4.8). Niektoré z nich boli závažné a zahŕňali herpetickú meningoencefalitídu a diseminániu herpesu. Môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby.
Ak sa u pacienta objaví akákoľvek závažná infekcia, je vzhľadom na imunomodulačný účinok teriflunomidu nutné zvážiť prerušenie liečby Teriflunomide MSN a pred obnovením liečby opäť prehodnotiť pomer prínosu a rizika. Z dôvodu predĺženého polčasu vylučovania možno zvážiť vymývací postup pomocou cholestyramínu alebo aktívneho uhlia.
Pacientov liečených Teriflunomide MSN je treba poučiť o tom, aby príznaky infekcií hlásili lekárovi. Pacienti s aktívnymi akútnymi alebo chronickými infekciami nesmú začať liečbu Teriflunomide MSN až do vyliečenia infekcie(í).
Bezpečnosť teriflunomidu u pacientov s latentnou tuberkulóznou infekciou nie je známa, keďže sa skríningové vyšetrenia na tuberkulózu v klinických štúdiách nevykonávali systematicky. Pacienti s pozitívnymi výsledkami skríningového 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 vymývací postup (pozri vyššie) na zníženie plazmatických hladín teriflunomidu.
V prípade závažných hematologických reakcií, vrátane pancytopénie, sa musí liečba Teriflunomide MSN a akákoľvek iná súbežná myelosupresívna liečba ukončiť a zvážiť vymývací postup teriflunomidu.

Kožné reakcie

Počas liečby terifluromidom boli hlásené prípady závažných kožných reakcií, niekedy fatálnych, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekom vyvolaných reakcií s eozinofíliou a systémovými príznakmi (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 eozinofíliou 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 zvážiť ukončenie liečby a začatie postupu zrýchlenej eliminácie, pričom sa má zohľadniť ochorenie pacienta a jeho lekárska anamnéza.

U pacientov sa počas liečby Teriflunomidom MSN môžu potenciálne vyskytnúť kožné vredy a zhoršené hojenie rán. Ak je podozrenie, že kožný vred súvisí s Teriflunomidom MSN, ak kožné vredy pretrvávajú napriek vhodnej liečbe alebo ak je vysoké riziko zhoršeného hojenia rán po operačnom výkone, zvážte ukončenie liečby Teriflunomidom MSN a zrýchlený postup eliminácie liečiva. Rozhodnutie o obnovení liečby Teriflunomidom MSN sa má zakladať na klinickom posúdení primeraného hojenia rán.

Periférna neuropatia

U pacientov užívajúcich terifluromid boli hlásené prípady periférnej neuropatie (pozri časť 4.8). Stav u väčšiny pacientov sa po ukončení užívania terifluromidu 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 Teriflunomide MSN vyvinie potvrdená periférna neuropatia, má sa zvážiť prerušenie liečby Teriflunomide MSN 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 interferónom 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 Teriflunomide MSN alebo na inú liečbu

Na základe klinických údajov týkajúcich sa súbežného podávania teriflunomidu s interferónom beta alebo glatirameracetátom nie je potrebné dodržiavať žiadnu čakaciu dobu pred začatím liečby teriflunomidom po liečbe interferónom beta alebo glatirameracetátom alebo pred začatím liečby interferónom 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 sa svoj polčas vylúčil z obehu, a obdobie 1 až 2 mesiace, aby sa počet lymfocytov vrátil do normálneho rozmedzia. Začatie liečby Teriflunomidom MSN 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 MSN, počas obdobia 5 polčasov (približne 3,5 mesiaca, u niektorých pacientov však aj dlhšie) môže začiatok iných druhov liečby viesť k súčasnej expozícii Teriflunomidu MSN. 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 vymývací postup (pozri časť 5.2).

Pomocné látky

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorbciou 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 hydrolýza, 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 [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 vymývací 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} (1,58násobne) a AUC_{0-24} (1,54-násobne) a priemerných hodnôt levonorgestrelu C_{max} (1,33-násobne) a AUC_{0-24} (1,41-násobne). Aj keď sa neočakáva, že táto interakcia teriflunomidu nepriaznivo ovplyvní účinnosť perorálnej antikoncepcie, musí sa zvážiť 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 (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} (2,65násobne) a AUC (2,51-násobne). Toto zvýšenie expozície plazmatickému rosuvastatínu však nemalo žiadny zrejmý vplyv na aktivitu HMG-CoA reduktázy. 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 reduktázy (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 zvážiť 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 fertilnom 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 ošetrujúcim lekárom. Mladé dievčatá a/alebo ich rodičia/opatrovatelia majú byť upozornení, že ak dievča liečené Teriflunomidom MSN dostane menštruáciu, je potrebné kontaktovať ošetrujúceho lekára. Novým pacientkam vo fertilnom veku sa má poskytnúť poradenstvo o antikoncepcii a o možnom riziku pre plod. Má sa zvážiť odporúčanie návštevy gynekológa.

Pacientka musí byť poučená, že pri oneskorení menštruácie alebo pri akomkoľvek inom podozrení na graviditu sa musí prerušiť liečba Teriflunomidom MSN a okamžite to oznámiť lekárovi, aby sa mohli vykonať testy na graviditu. Pri pozitívnom výsledku musí lekár s pacientkou prediskutovať riziko spojené s graviditou. Je možné, 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 vymývací postup lieku, aby sa rýchlejšie dosiahla koncentrácia nižšia ako 0,02 mg/l (pozri nižšie).

Pokiaľ pacientky nepodstúpia vymývací postup, 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).

Vymývací postup

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 cholestyramínom 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 MSN 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 zlúčenine, sa môže zhoršiť schopnosť pacienta sústrediť sa a primerane reagovať. V takých prípadoch sa musia pacienti vyhnúť vedeniu motorových vozidiel a obsluhe strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U pacientov liečených teriflunomidom (7 mg a 14 mg) boli najčastejšie hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: bolesť hlavy (17,8 %; 15,7 %), hnačka (13,1 %; 13,6 %), zvýšená hladina ALT (13 %, 15 %), nauzea (8 %, 10,7 %) a alopécia (9,8 %, 13,5 %). Vo všeobecnosti boli bolesť hlavy, hnačka, nauzea a alopécia 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 štúdii kontrolovanej aktívnou liečbou (110 pacientov v každej skupine liečenej teriflunomidom) u dospelých pacientov s relapsujúcimi formami SM (relabujúca roztrúsená skleróza, RRS).

Nežiaduce reakcie zaznamenané pri liečbe Teriflunomidom MSN 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 (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 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, infekcie vyvolané vírusom herpes[b], infekcia zubov, laryngitída, tinea pedis	závažné infekcie vrátane sepsy[a]			
Poruchy krvi a lymfatického systému		neutropénia[b], anémia	mierna trombocytopénia (krvné doštičky <100g/l)			
Poruchy imunitného systému		mierne alergické reakcie	reakcie z precitlivenosti (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			
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená alanínamino-transferáz a (ALT)[b]	zvýšená gammaglutamyl-transferáza (GGT)[b], zvýšená aspartátamino-transferáza[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]			

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Veľmi zriedkavé**	**Neznáme**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		muskuloskeletál na 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, znížený počet neutrofilov[b], znížený 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 alopécia 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 alopécie 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 dávku 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 placebu (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 skúšaniach s Teriflunomidom MSN u dospelých pacientov sa pozoroval mierny pokles počtu bielych krviniek (< 15 % od východzích hodnôt, predovšetkým pokles počtu neutrofilov a lymfocytov), hoci u niektorých pacientov bol pokles väčší. K poklesu priemerného počtu od východzích 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) (<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 malígne 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 štúdiach 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 štúdii (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, inhibítory dihydroorotát dehydrogenázy (DHODH),
ATC kód: L04AK02.

.

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 x 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 štúdii 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.

Účinok 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 MSN 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 štúdii TEMSO a dostávalo 7 mg (n=366) alebo 14 mg (n=359) teriflunomidu alebo placeba (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 (Expanded Disability Status Scale - Rozšírená stupnica stavu postihnutia) škále ≤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 gadolíniom 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. 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 štúdii TOWER a dostávalo 7 mg (n=408) alebo 14 mg (n=372) teriflunomidu alebo placeba (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 (Rozšírená stupnica stavu postihnutia) škále ≤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 gadolíniom 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. 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
Rozdiel rizík (95 % CI)	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Bez relapsu týždeň 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Pomer rizika (95 % CI)	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%
Pomer rizika (95 % CI)	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%
Pomer rizika (95 % CI)	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		
Zmena oproti placebu	67%***			

Priemerný počet Gd zvýraznených lézií v týždni 108	0,38	1,18	
Zmena oproti placebu (95 % CI)	-0,80 (-1,20; -0,39)****		
Počet ohraničených aktívnych lézií/sken	0,75	2,46	
Zmena oproti placebu (95 % CI)	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 štúdii 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 interferónom 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 štúdii (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 placebom 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 skríningu 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 štúdii skóre v EDSS škále ≤ 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 gadolíniom 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) (posthoc analýza tiež upravená pre východiskový počet T2: 34 %, p = 0,0446) a počet T1 gadolíniom 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 *Pravdepodobnosť (95 % CI) potvrdeného relapsu v 48. týždni*	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 *Pravdepodobnosť (95 % CI) potvrdeného relapsu alebo vysokej aktivity na MRI v 48. týždni*	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) *Odhad (95 % CI), post-hoc analýza tiež upravená na východiskové T2 počty*	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)*, post-hoc analýza tiež upravená na východiskové T2 počty*	0,45 (0,29; 0,71)∗∗ *0,67 (0,45; 0,99)**	
Upravený počet T1 gadolíniom 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 štúdii (EOT).		

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Teriflunomidom MSN 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 litrov. 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 hydrolýza; oxidácia predstavuje minoritný spôsob. Medzi sekundárne cesty patrí oxidácia, N-acetylácia a sulfátová konjugácia.

Eliminácia

Teriflunomid sa vylučuje gastrointestinálnym traktom, hlavne žlčou, 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 znášanlivosti 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 myší sa nepozorovali žiadne známky karcinogenity.

Reprodukčná toxicita

U potkanov nedošlo k ovplyvneniu fertility, napriek nežiaducim účinkom teriflunomidu na samčie reprodukčné orgány, vrátane zníženého počtu spermií. 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 (maximum recommended human dose, MRHD).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
Monohydrát laktózy
Kukuričný škrob
Sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
Hydroxypropylcelulóza
Stearát horečnatý
Koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal tablety
Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (E172)
Makrogol 6000
Indigokarmín – hliníkový lak (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Alu/PVC-Alu kalendárne blistre v škatuľkách, obsahujúce 14, 28, 84 a 98 filmom obalených tabliet.

OPA/Alu/PVC-Alu jednodávkové blistre v škatuľkách obsahujúcich 10x1 filmom obalených tabliet.
Na trhu nemusia byť 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 REGISTRÁCII

MSN Labs Europe Limited,
KW20A, Corradino Park,
Paola PLA 3000,
Malta

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0092/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4.mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026