

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 14 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

14 mg teriflunomid filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 72 mg laktóz filmtablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Halvány kékes – pasztell kékes, ötszögű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomással („14”), másik oldalán pedig vésett cégemlékével.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az AUBAGIO relapszáló remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (kérjük, az 5.1 pontban olvassa el az azokra a populációkra vonatkozó fontos információkat, amelyekben a hatásosságát bizonyították).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Sclerosis multiplex kezelésében jártas orvosnak kell elindítania és felügyelnie a kezelést.

Adagolás

Az AUBAGIO javasolt adagja naponta egyszer 14 mg.

Különleges populációk

Időskorúak

Az AUBAGIO óvatosan alkalmazandó 65 életévüket betöltött betegeknél, mert a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat.

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe, közepes vagy súlyos vesekárosodásnál (ha a beteg nincs dializálva). Dialízis-kezelésben részesülő, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgálták. Ezért ebben a populációban a teriflunomid ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepes fokú májkárosodásnál. A teriflunomid ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Gyermekek

Az AUBAGIO biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében még nem igazolták.

A teriflunomid-nak 0-10 éves gyermekeknél nincs releváns alkalmazása.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A filmtabletták orális alkalmazásra valók. A tablettákat egészben kell lenyelni, egy kis vízzel. Az AUBAGIO étkezéssel együtt vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh „C” stádium).
- Terhes nők, továbbá fogamzóképes, a teriflunomid-kezelés alatt és után megbízható fogamzásgátlást nem alkalmazó nők, amennyiben a teriflunomid plazmaszintje 0,02 mg/l fölött van (lásd 4.6 pont). A kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhességet (lásd 4.6 pont).
- Szoptató nők (lásd 4.6 pont).
- Súlyosan immunhiányos állapotban lévő (pl. AIDS-ben szenvedő) betegek.
- Jelentősen csökkent csontvelő-funkciójú betegek, vagy jelentős anaemia, leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia esetén.
- Súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek, a fertőzés gyógyulásáig (lásd 4.4 pont).
- Dialízis-kezelésben részesülő, súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek, mert ezzel a betegcsoporttal nincs elegendő klinikai tapasztalat.
- Súlyos hypoproteinaemiában (pl. nephrosis szindrómában) szenvedő betegek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Monitorozás

Kezelés előtt

A teriflunomid-kezelés megkezdése előtt a következőket szükséges értékelni

- Vérnyomás
- Alanin aminosztransferáz szint (ALT/SGPT)
- Teljes vérkép, beleértve a minőségi vérképet és a thrombocyta-számot is

A kezelés alatt

A teriflunomiddal történő kezelés alatt a következőket szükséges monitorozni:

- Vérnyomás
- Alanin aminosztransferáz (ALT/SGPT)
- Teljes vérkép vizsgálata szükséges, a kezelés alatt jelentkező panaszok és tünetek alapján (pl. fertőzés).

Gyorsított eliminációs eljárás

A teriflunomid lassan eliminálódik a plazmából. Gyorsított eliminációs eljárás nélkül átlagosan 8 hónapig tart, amíg a plazma-koncentráció 0,02 mg/l szintre csökken, de a hatóanyag clearance egyéenkénti eltérései miatt akár 2 évig is eltarthat. A teriflunomid abbahagyása után bármikor alkalmazható a gyorsított eliminációs eljárás (lásd 4.6 és 5.2 pontot az eljárással kapcsolatos részletekért).

Hepatikus hatások

Az AUBAGIO-val kezelt betegeknél a májenzimek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Ezek az emelkedett értékek főként a kezelés első 6 hónapjában jelentkeztek.

A májenzimek szintjét meg kell vizsgálni a teriflunomid-terápia megkezdése előtt, majd a kezelés első hat hónapjában kéthetente, azután pedig 8 hetente, illetve minden olyan esetben, ha klinikai jelek és tünetek – pl. mással nem magyarázható hányinger, hányás, hasi fájdalom, kimerültség, anorexia, sárgaság és/vagy sötét színű vizelet – ezt indokolják. Az ALT (SGPT) értékének a normálérték felső határának két és háromszorosa közötti szintre történő emelkedésekor heti monitorozás szükséges. A teriflunomid-terápiát le kell állítani, ha felmerül a májkárosodás gyanúja. A teriflunomid-terápia leállítását akkor kell fontolóra venni, ha beigazolódik, hogy emelkedett értékűek a májenzimek (meghaladják a normálérték felső határának 3-szorosát). Azoknál a betegeknél, akiknél már előzetesen fennáll májbetegség, a teriflunomid szedésekor fokozott a májenzimek emelkedésének kockázata. Náluk gondosan ellenőrizni kell a májbetegség jeleit.

Ez a gyógyszer óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak.

Mivel a teriflunomid erősen kötődik a proteinekhez, és a kötődés az albumin-koncentrációtól függ, a nem kötött teriflunomid plazma-koncentrációja várhatóan meg fog nőni hypoproteinaemiás – pl. nephrosis szindrómás – betegeknél. A teriflunomid nem alkalmazható súlyos hypoproteinaemiás állapotú betegeknél.

Vérnyomás

Az AUBAGIO-kezelés során vérnyomás-emelkedés fordulhat elő (lásd 4.8 pont). A vérnyomást a teriflunomid-kezelés kezdetén és a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell. Az AUBAGIO-kezelés előtt és alatt a vérnyomás-emelkedést megfelelően kezelni kell.

Fertőzések

Az AUBAGIO-kezelés megkezdését súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegekben a fertőzés gyógyulásáig el kell halasztani.

Placebo-kontrollos vizsgálatokban nem figyelték meg a súlyos fertőzések gyakoribbá válását a teriflunomid mellett (lásd 4.8 pont). Ha egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, az AUBAGIO immunmoduláns hatása miatt fontolóra kell venni az AUBAGIO-kezelés szüneteltetését, és a kezelés ismételt elkezdése előtt újból mérlegelni kell a várható előnyöket és kockázatokat. A prolongált felezési idő miatt fontolóra kell venni az elimináció kolesztiraminos vagy orvosi szenes gyorsítását.

Az AUBAGIO-kezelésben részesülő betegeket fel kell szólítani arra, hogy ha fertőzésre utaló tüneteket észlelnek, tájékoztassák orvosukat. Az aktív akut vagy krónikus fertőzésben szenvedő betegek a fertőzés gyógyulásáig nem kezdhetik el az AUBAGIO-kezelést.

A latens tuberculosis fertőzést hordozó betegekben az AUBAGIO biztonságossága nem ismert, mert a klinikai vizsgálatokban nem végeztek szisztematikus tuberculosis-szűrést. A tuberculosis-szűrésen pozitív betegeket az AUBAGIO-terápia megkezdése előtt a standard orvosi gyakorlat szerint kezelni kell.

Respiratorikus reakciók

A klinikai vizsgálatokban a teriflunomiddal kapcsolatban nem számoltak be interstitialis tüdőbetegségről (ILD). Az ILD-ről, amely egy potenciálisan fatális betegség, érkezett jelentés a leflunomiddal, az anyavegyülettel kapcsolatban. Az ILD jelentkezhet akután a kezelés alatt, a rizikó magasabb azoknál a betegeknél, akiknél a leflunomiddal történt kezelés alatt jelentkezett ILD. A pulmonalis tünetek – pl. perzisztáló köhögés vagy nehézlégzés – okot adhatnak a terápia felfüggesztésére és további kivizsgálásokra.

Haematológiai hatások

A fehérvérsejtszám csökkenése (átlagosan <15% a kiindulási szinthez képest) volt megfigyelhető (lásd 4.8 pont) Óvintézkedésként az AUBAGIO-kezelés megkezdése előtt rendelkezésre kell állnia egy friss teljes vérképek beleértve a minőségi vérképet és thrombocytaszámot, és az AUBAGIO-kezelés alatt esetleges klinikai jelek és tünetek megjelenésekor (pl. fertőzések) vizsgálni kell teljes vérképet.

Az előzetesen fennálló anaemia, leukopenia és/vagy thrombocytopenia, valamint a csökkent csontvelőfunkció, illetve a csontvelő-károsodás fennálló kockázata mind olyan tényezők, amelyek mellett fokozott a haematológiai rendellenességek kockázata. Ha ilyen hatások jelentkeznek, a teriflunomid plazmaszintjének csökkentése érdekében fontolóra kell venni a gyorsított eliminációs eljárást (lásd fent).

Súlyos haematológiai reakciók – köztük pancytopenia – esetében az AUBAGIO-t és minden más, egyidejű myelosuppressív kezelést le kell állítani, és fontolóra kell venni a teriflunomid gyorsított eliminációs eljárásának megkezdését.

Bőrreakciók

A klinikai vizsgálatokban a teriflunomiddal kapcsolatban nem számoltak be súlyos bőrreakciókról. Az anyavegyülettel, leflunomiddal kezelt betegekben nagyon ritka esetekben Stevens–Johnson-szindrómáról, ill. toxikus epidermalis necrolysisről, valamint eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be.

Stomatitis ulcerosa esetében a teriflunomid-kezelést le kell állítani. Ha olyan bőr- és/vagy nyálkahártya-reakciók észlelhetők, amelyek felvetik egy súlyos, generalizált bőrreakció (Stevens–Johnson-szindróma vagy toxikus epidermalis necrolysis – Lyell-szindróma) gyanúját, a teriflunomid-kezelést és minden egyéb, feltételezhetően ezzel összefüggő kezelést le kell állítani, és azonnal meg kell kezdeni a gyorsított eliminációs eljárást. Ilyen esetekben a beteget soha nem szabad újból teriflunomiddal kezelni (lásd 4.3 pont).

Peripheriás neuropathia

AUBAGIO-val kezelt betegeknél peripheriás neuropathia eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). A legtöbb beteg állapota javult az AUBAGIO leállítását követően. Jóllehet a végső kimenetel tekintetében nagy volt a variabilitás, azaz néhány beteg neuropathiája meggyógyult és néhány betegnek tartós tünetei maradtak. Ha egy AUBAGIO-t szedő betegnél bizonyított peripheriás neuropathia alakul ki, fontolóra kell venni az AUBAGIO-kezelés leállítását és a gyorsított eliminációs eljárás végrehajtását.

Vakcináció

Két klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy az inaktivált új antigénekkal történő védőoltás (alapimmunizáció) és az antigénnel való ismételt találkozás (emlékeztető oltás) biztonságos és hatékony az AUBAGIO kezelés alatt. Az élő, attenuált vírust tartalmazó vakcinák fertőzésveszélyt jelenthetnek, ezért kerülendők.

Immunszuppresszív vagy immunmoduláns terápiák

A teriflunomid anyavegyülete a leflunomid, ezért a teriflunomid és a leflunomid együttes alkalmazása nem javasolt.

Az SM kezelését szolgáló antineoplasztikus, ill. immunszuppresszív terápiákkal történő együttes alkalmazást nem értékelték. Azok a biztonságossági vizsgálatok, melyekben a teriflunomidot béta-interferonnal vagy glatiramer-acetáttal együtt alkalmazták legfeljebb egy évig, nem tártak fel semmilyen különleges biztonságossági kockázatot, de a mellékhatások előfordulási gyakorisága magasabb volt a teriflunomid monoterápiához képest. A sclerosis multiplex kezelését célzó ilyen kombinációk hosszú távú biztonságosságát nem igazolták.

Áttérés más gyógyszerről az AUBAGIO-ra, illetve fordítva

A teriflunomid és interferon béta vagy glatiramer-acetát együttes alkalmazására vonatkozó klinikai adatok alapján nincs szükség várakozási periódusra, amikor megkezdik a teriflunomid-kezelést az interferon béta vagy a glatiramer-acetát után, illetve amikor interferon bétát vagy glatiramer-acetátot kezdenek alkalmazni a teriflunomid után.

A natalizumab hosszú felezési ideje miatt egyidejű expozíció és így egyidejű immunológiai hatások fordulhatnak elő akár 2-3 hónapig a natalizumab leállítását követően, ha az AUBAGIO-kezelést azonnal megkezdik. Ezért a betegek natalizumabról AUBAGIO-ra történő átállításakor elővigyázatosság szükséges.

A fingolimod felezési ideje alapján 6 hetes kezelés nélküli időszak szükséges a keringésből való kiürülés érdekében, és 1-2 hónap szükséges ahhoz, hogy a lymphocyták száma visszatérjen a normál tartományba a fingolimod leállítását követően. Ha az AUBAGIO-kezelést ez alatt az időszak alatt kezdik el, akkor az egyidejű fingolimod-expozíciót eredményez. Ez additív hatással lehet az immunrendszerre, ezért körültekintően kell eljárni.

SM-es betegeknél a $t_{1/2z}$ medián értéke kb. 19 nap volt 14 mg-os ismételt dózisok után. Ha olyan döntés születik, hogy leállítják az AUBAGIO-kezelést, akkor 5 felezési időn (kb. 3 és fél hónapon, néhány betegnél

még hosszabb időn) belül megkezdett más terápia egyidejű AUBAGIO-expozíciót okoz. Ez additív hatással lehet az immunrendszerre, ezért körültekintően kell eljárni.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más hatóanyagok teriflunomidra gyakorolt farmakokinetikai kölcsönhatásai

A teriflunomid elsődleges biotranszformációs útja a hidrolízis. Az oxidáció csak kisebb szerepet játszik. Potens citokróom P450 (CYP) és transzporter induktorok: Rifampicin (amely CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A induktor, valamint a P-glikoprotein [P-gp] és emlőrák-rezisztens protein [BCRP] efflux transzporterek egyik induktora) ismételt dózisainak (600 mg naponta egyszer, 22 napig) teriflunomiddal (70 mg egyszeri dózis) történő együttes adása kb. 40%-os csökkenést okozott a teriflunomid-expozícióban. A rifampicin és más, ismert potens CYP és transzporter induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin és lyukaslevelű orbáncfű) óvatosan alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt.

Kolesztiramín vagy orosi szén

Nem javasolt, hogy a teriflunomid-kezelésben részesülő betegek kolesztiramint vagy aktív szenet kapjanak (kivéve azokat az eseteket, amikor a gyors elimináció a cél), mert ezek a szerek a plazma-koncentráció gyors és jelentős csökkenéséhez vezetnek. Feltételezhető, hogy a mechanizmus a teriflunomid enterohepaticus körforgásának megszakítása és/vagy gastrointestinalis dialysise.

A teriflunomid farmakokinetikai kölcsönhatásai más anyagokra

A teriflunomid CYP2C8 szubsztrátra gyakorolt hatása: repaglinid

Növekedés mutatkozott a repaglinid átlagos C_{max} - és AUC-értékében (1,7-szeres, illetve 2,4-szeres) a teriflunomid ismételt dózisai után, azt valószínűsítve, hogy a teriflunomid egy *in vivo* CYP2C8-inhibitor. Ezért a CYP2C8 által metabolizált gyógyszerek – pl. repaglinid, paklitaxel, pioglitazon vagy roziglitazon – körültekintéssel alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt.

A teriflunomid oralis fogamzásgátlókra gyakorolt hatása: 0,03 mg etinilösztadiol és 0,15 mg levonorgesztrel

A teriflunomid ismételt dózisai után növekedés mutatkozott az etinilösztadiol átlagos C_{max} és AUC_{0-24} értékeiben (1,58-szoros, illetve 1,54-szoros), valamint a levonorgesztrel átlagos C_{max} és AUC_{0-24} értékeiben (1,33-szoros, illetve 1,41-szoros). Habár nem várható, hogy a teriflunomid ilyen hatása hátrányosan befolyásolná az oralis fogamzásgátlók hatásosságát, ezt figyelembe kell venni, amikor a teriflunomid-kezelés alatt alkalmazott oralis fogamzásgátló kezelést kiválasztják vagy módosítják.

A teriflunomid CYP1A2 szubsztrátra gyakorolt hatása: koffein

A teriflunomid ismételt dózisai után a koffein (CYP1A2 szubsztrát) átlagos C_{max} -a 18%-kal és AUC-je 55%-kal csökkent, azt valószínűsítve, hogy a teriflunomid egy gyenge *in vivo* CYP1A2-induktor. Ezért a CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek – pl. duloxetin, aloszetron, teofillin és tizanidin – körültekintéssel alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt, mert csökkenhet ezeknek a gyógyszereknek a hatásossága.

A teriflunomid warfarinra gyakorolt hatása

A teriflunomid ismételt dózisai nem voltak hatással az S-warfarin farmakokinetikájára, azt jelezve, hogy a teriflunomid se nem CYP2C9-inhibitor, se nem CYP2C9-induktor. De a warfarin és a teriflunomid együttes alkalmazásakor 25%-os csökkenés volt megfigyelhető a nemzetközi normalizált arányban (INR) ahhoz képest, mint amit warfarin önálló alkalmazása esetén mértek. Ezért amikor warfarint teriflunomiddal egy időben alkalmaznak, szorosan követni és monitorozni kell az INR értékét.

A teriflunomid szerves anion transzporter 3 (OAT3) szubsztrátokra gyakorolt hatása:

Növekedés mutatkozott a cefaklór átlagos C_{max} és AUC értékében (1,43-szoros, illetve 1,54-szoros), a teriflunomid ismételt dózisai után, azt valószínűsítve, hogy a teriflunomid egy *in vivo* OAT3-inhibitor. Ezért körültekintéssel kell eljárni, amikor a teriflunomidot egy időben alkalmazzák OAT3-szubsztrátokkal – pl.

cefaklór, benzilpenicillin, ciprofloxacín, indometacín, ketoprofen, furoszemid, cimetidín, metotrexát, zidovudin.

A teriflunomid BCRP- és/vagy szerves anion transzporter B1 és B3 polipeptid (OATP1B1/B3) szubsztrátokra gyakorolt hatása:

Növekedés mutatkozott az rozuvasztatin átlagos C_{max} és AUC értékeiben (2,65-szoros, illetve 2,51-szoros) a teriflunomid ismételt dózisa után. De ennek a plazma rozuvasztatin-expozíció növekedésnek nem volt nyilvánvaló hatása a HMG-CoA reduktáz aktivitásra. Teriflunomiddal való egyidejű alkalmazáskor a rozuvasztatin dózisának 50%-os csökkentése javasolt. Más BCRP-szubsztrátok (pl. metotrexát, topotekán, szulfaszalazin, daunorubicin, doxorubicin) és az OATP család más szubsztrátjainak esetében – különösen a HMG-CoA reduktáz-inhibitoroknál – (pl. szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin) a teriflunomid egyidejű alkalmazását körültekintően kell végezni. A betegeknél szoroson monitorozni kell a túlzott gyógyszer-expozíció jeleit és tüneteit, és fontolóra kell venni ezen gyógyszerek dózisának csökkentését.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Alkalmazása férfiaknál

A teriflunomid-kezeléséből származó, férfiak által mediált embryo-foetalis toxicitás kockázata alacsonynak tekinthető (lásd 5.3 pont).

Terhesség

A teriflunomid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség alatt alkalmazott teriflunomid súlyos születési rendellenességeket okozhat. A teriflunomid ellenjavallt a terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a teriflunomid-kezelés alatt és utána is, amíg a teriflunomid plazmaszintje 0,02 mg/l fölött van. Ebben az időszakban a nő betegeknek kezelőorvosukkal meg kell beszélniük a fogamzásgátlás abbahagyására vagy módosítására vonatkozó, minden tervüket.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha késik a menstruációja vagy bármilyen egyéb okból terhességre gyanakszik, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát terhességi vizsgálatot kérve, és amennyiben az pozitív, akkor a betegnek és a kezelőorvosnak meg kell beszélnie a terhesség kockázatait. Lehetséges, hogy ha a menstruáció késésekor azonnal megkezdik az alább leírt gyorsított eliminációs eljárást és ezzel gyorsan csökkentik a vérben lévő teriflunomid-szintet, akkor azzal csökkenthető a magzatot fenyegető kockázat. Ha a teriflunomid-kezelésben részesülő nő teherbe szeretne esni, a kezelést le kell állítani, és gyorsított eliminációs eljárás javasolt, hogy minél hamarabb 0,02 mg/l alá sikerüljön vinni a plazma-koncentrációt (lásd alább):

Ha nem alkalmaznak gyorsított eliminációs eljárást, a teriflunomid plazmaszintje várhatóan átlagosan 8 hónapig 0,02 mg/l fölött marad, és néhány betegben akár 2 év is eltelhet, mire a plazma-koncentráció 0,02 mg/l alá csökken. Ezért mielőtt egy nő megpróbálna teherbe esni, mindenképpen meg kell mérni a teriflunomid plazma-koncentrációját. Ha már megállapították, hogy a teriflunomid plazma-koncentrációja 0,02 mg/l alatt van, a plazma-koncentrációt 14 nap (vagy több) elteltével újból meg kell mérni. Ha a plazma-koncentráció mindkét alkalommal 0,02 mg/l alatt van, akkor nem várható magzati kockázat.

A minta tesztelésére vonatkozó további információkért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához, illetve annak helyi képviselőjéhez (lásd 7. pont).

Gyorsított eliminációs eljárás

A teriflunomid-kezelés leállítása után:

- a beteg 8 g kolesztiramint kap naponta 3-szor, 11 napon keresztül; vagy naponta 3-szor 4 g kolesztiramint is alkalmazható, ha a napi 3-szori 8 g-os dózist a beteg nem tolerálja jól,
- alternatív módszer: szájon át adott 50 g orvosi szénpor 12 óránként, 11 napon keresztül.

A gyorsított eliminációs eljárások bármelyikét alkalmazzák is, legalább 14 nap különbséggel elvégzett 2 külön teszttel kell ellenőrizni a teriflunomid eliminációját, és a 0,02 mg/ml alatti plazma-koncentráció első észlelésétől számított legalább másfél hónapos várakozási időt kell tartani a fogamzás előtt.

Mind a kolesztiramin, mind az orvosi szén befolyásolhatja az ösztrogének és progesztogének felszívódását, ezért a kolesztiraminnal vagy orvosi szénnel végzett gyorsított eliminációs eljárás alatt az orális fogamzásgátló szerek nem garantálnak megbízható fogamzásgátlást. Egyéb fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt.

Szoptatás

Állatkísérletek azt igazolták, hogy a teriflunomid kiválasztódik az anyatejbe. Ezért szoptató anyák nem kaphatnak teriflunomidot.

Termékenység

Állatkísérletek eredményei nem igazoltak a termékenységre kifejtett hatást (lásd 5.3 pont). Habár nem állnak rendelkezésre humán adatok, nem várható, hogy a gyógyszer hatással lenne a férfiak vagy nők termékenységére.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AUBAGIO nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az anyavegyülettel, a leflunomiddal kapcsolatban jelentett néhány mellékhatás – pl. a szédülés – ronthatja a koncentráció- és reagálóképességet. Ilyekor a betegnek tartózkodnia kell a gépjárművezetéstől és a gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Összesen 2267, a sclerosis multiplex (RSM) relapszáló formájában szenvedő beteget kezeltek teriflunomiddal (1155 beteg kapott napi 7 mg-ot, 1112 beteg pedig napi 14 mg-ot), a kezelések időtartamának mediánértéke kb. 672 nap volt, négy placebo-kontrollos vizsgálatban (1045, ill. 1002 beteg a teriflunomid 7 mg, ill. 14 mg dóziscsoportban) és egy aktív komparátoros vizsgálatban (110 beteg minden egyes teriflunomid-kezelési csoportban).

A teriflunomid a leflunomid fő metabolitja. A rheumatoid arthritisben vagy arthritis psoriaticában szenvedő betegekben alkalmazott leflunomid biztonságossági profilja iránymutató lehet, amikor teriflunomidot írnak fel SM-betegek számára.

A placebo-kontrollos összesített elemzés 2047 a sclerosis multiplex relapszáló formájában szenvedő beteg adatain alapul, akik teriflunomidot kaptak napi egyszeri adagban. Ebben a biztonságossági populációban a teriflunomiddal kezelt betegek körében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: diarrhoea, emelkedett ALT, nausea és alopecia. Általában a diarrhoea, a nausea és az alopecia enyhe vagy közepes súlyosságú és átmeneti volt, és ritkán vezetett a kezelés megszakításához.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A placebo-kontrollos vizsgálatokban az AUBAGIO-val kapcsolatban jelentett mellékhatások láthatók alább. Az előfordulási gyakoriságok az alábbiak szerint vannak meghatározva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések (lásd 4.4 pont)		Influenza, Felső légúti fertőzés, Húgyúti fertőzés Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis,			

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
		Cystitis, Vírusos gastroenteritis, Oralis herpes, Fogfertőzés, Laryngitis, Tinea pedis			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropenia (lásd 4.4 pont) Anaemia	Enyhe thrombocytopenia (thrombocytaszám <100G/l)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Enyhe allergiás reakciók			
Pszichiátriai kórképek		Szorongás			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Paraesthesia, Ischias, Carpalis alagút szindróma	Hyperaesthesia, Neuralgia, Peripheriás neuropathia		
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia (lásd 4.4 pont)			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek					Interstitialis tüdőbetegség*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea, Nausea	Felhasi fájdalom, Hányás, Fogfájás			Pancreatitis*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia	Kiütés, Acne			
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Musculoskeletalis fájdalom, Myalgia			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Pollakiuria			
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Menorrhagia			
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fájdalom			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALT) (lásd 4.4 pont)	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (GGT) (lásd 4.4 pont),			

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
		Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (lásd 4.4 pont), Testsúly csökkenése, Csökkent neutrofilszám (lásd 4.4 pont), Csökkent fehérvérsejtszám (lásd 4.4 pont)			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Poszttraumás fájdalom		

*: Csak a leflunomid adatai alapján

Kiválasztott mellékhatások leírása

Alopecia

Alopeciáról számoltak be (a következő formákban: hajszálvékonyodás, hajsűrűség-csökkenés, hajhullás, a haj textúrájának megváltozásával vagy anélkül) a 14 mg teriflunomiddal kezelt betegek 13,9%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 5,1%-ánál jelentkezett ilyen. A legtöbb leírt eset diffúz vagy generalizált jelenség volt a hajas fejbőrön (nem érkezett jelentés teljes mértékű hajhullásról), leggyakrabban az első 6 hónapban jelentkezett, és a 139 betegből 121 betegnél (87,1%) a kezelés alatt rendeződött. A kezelés alopecia miatti leállításának aránya 1,3% volt a 14 mg-os teriflunomid-csoportban, míg 0,1% volt a placebo-csoportban.

Hepatikus hatások

Placebo-kontrollos vizsgálatok során a következőket észlelték:

ALT növekedése (laboratóriumi adatok alapján) a kiindulási állapothoz képest – Biztonságossági populáció placebo-kontrollos vizsgálatokban (ULN: normálérték felső határa)		
	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 és összbilirubin >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

A transzamináz enyhe emelkedése, ALT \leq 3 ULN, gyakrabban volt észlelhető a teriflunomiddal kezelt csoportokban, mint a placebo-csoportban. Az ULN 3-szorosát meghaladó emelkedések előfordulási gyakorisága azonos volt a kezelési csoportokban. Az transzamináz fent leírt emelkedése legtöbbször a kezelés első 6 hónapjában jelentkezett, és a kezelés beszüntetése után reverzibilisnek bizonyult. A helyreállási idő változó volt, hónapoktól évekig tartott.

Vérnyomásra kifejtett hatások

Placebo-kontrollos vizsgálatok során a következőket állapították meg:

- 140 Hgmm fölötti szisztolés vérnyomást mértek a napi 14 mg teriflunomidot kapó betegek 19,9%-ánál, és a placebót kapó betegek 15,5%-ánál;
- 160 Hgmm fölötti szisztolés vérnyomást mértek a napi 14 mg teriflunomidot kapó betegek 3,8%-ánál, és a placebót kapó betegek 2,0%-ánál;

- 90 Hgmm fölötti diasztolés vérnyomást mértek a napi 14 mg teriflunomidot kapó betegek 21,4%-ánál, és a placebót kapó betegek 13,6%-ánál.

Fertőzések

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések nem fordultak elő gyakrabban a 14 mg teriflunomidot szedő betegek csoportjában (2,7%) a placebohoz (2,2%) hasonlítva. Súlyos opportunistá fertőzések 0,2%-ban jelentek meg mindkét csoportban.

Haematológiai hatások

A fehérvérsejtszám (WBC) átlagos csökkenése (<15% a kiindulási szinthez képest, főként neutrofilek és lymphocyták csökkenése) volt megfigyelhető az AUBAGIO placebo-kontrollos vizsgálatában, és néhány beteg esetében nagyobb csökkenés mutatkozott. Az átlagos szám kiindulási értékhez viszonyított csökkenése az első 6 hétben következett be, majd a kezelés alatt a szám idővel stabilizálódott, de egy csökkent szinten (15%-nál kisebb csökkentés a kiinduláshoz képest). A vörösvértestekre (RBC) (<2%) és a thrombocyta-számra (<10%) kifejtett hatás kevésbé volt jelentős.

Peripheriás neuropathia

Placebo-kontrollos vizsgálatokban peripheriás neuropathiáról – beleértve a polyneuropathiát és a mononeuropathiát (pl. carpalis alagút szindrómát) – gyakrabban számoltak be a teriflunomiddal kezelt betegekben, mint a placeboval kezeltben. Pivótális, placebo-kontrollos vizsgálatokban az idegvezetési vizsgálatokkal igazolt peripheriás neuropathiák incidenciája 1,4% volt (1002-ből 13 beteg) a 14 mg-os teriflunomid-kezelésben részesülő betegeknél, míg a placebo-csoportban az incidencia 0,4%-os volt (997-ből 4 beteg). Peripheriás neuropathia miatt 8 betegnél kellett leállítani a kezelést, közülük 5 beteg napi 14 mg teriflunomidot kapott. A kezelés leállítása után közülük 5 betegnél számoltak be a neuropathia rendeződéséről.

Benignus, malignus és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

A klinikai vizsgálati tapasztalatokból úgy tűnik, hogy a teriflunomiddal nem nő a malignitás kockázata. Az immunrendszerre ható más szerek használatakor megnő a malignitás – különösen a lymphoproliferatív betegségek – kockázata (osztály hatás).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Nincsenek humán adatok a teriflunomid túlادagolásáról vagy intoxicációról. Egészséges alanyoknak napi 70 mg teriflunomidot adtak legfeljebb 14 napig. A nemkívánatos események megfeleltek az SM-betegek kezelésére alkalmazott teriflunomid biztonságossági profiljában leírtaknak.

Kezelés

Számottevő túlادagolás vagy toxicitás esetén az elimináció meggyorsítása érdekében kolesztiramin vagy orvosi szén alkalmazása javasolt. A javasolt eliminációs eljárás: 8 g kolesztiramin 3-szor naponta, 11 napon keresztül. Ha a beteg ezt nem tolerálja jól, helyette napi háromszori 4 g kolesztiramin is alkalmazható 11 napon keresztül. Másik megoldásként – ha kolesztiramin nem áll rendelkezésre – 50 g orvosi szén is alkalmazható naponta kétszer, 11 napon keresztül. Ha a tolerálhatósággal problémák merülnek fel, a dózisokat nem feltétlenül kell egymást követő napokon bevenni (ez a kolesztiramin, ill. az orvosi szén alkalmazására is igaz, lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszáns, ATC kód: L04AA31.

Hatásmechanizmus

A teriflunomid egy immunmoduláns szer, gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal, amely szelektíven és reverzibilisen gátolja a dihidroorotát dehidrogenáz (DHO-DH) mitokondriális enzimét, amely a *de novo* pirimidin-szintézishez szükséges. Ennek következményeként a teriflunomid csökkenti a proliferációját azoknak az osztódó sejteknek, amelyek *de novo* pirimidin-szintézist igényelnek a fejlődéshez. Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmus, amellyel a teriflunomid terápiás hatást fejt ki SM-ben, de a lymphocyták számának csökkentésével fejt ki hatást.

Farmakodinámiás hatások

Immunrendszer

A vérben lévő immunsejtszámokra kifejtett hatás: Placebo-kontrollos vizsgálatokban a napi egyszeri 14 mg teriflunomid a lymphocytaszám enyhe, kevesebb mint $0,3 \times 10^9/l$ -es átlagos csökkenését okozta, ami a kezelés első 3 hónapjában következett be, és az új szintek a kezelés végéig fennmaradtak.

A QT-távolság megnyúlásának lehetősége

Egészséges alanyok körében végzett, placebo-kontrollos, részletes QT-vizsgálat során az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációban jelen lévő teriflunomid a placebohoz képest nem mutatott potenciált a QTcF intervallum megnyújtására: a legnagyobb időkorrigált átlagos különbség a teriflunomid és a placebo között 3,45 ms volt, a 90%-os CI felső határa 6,45 ms volt.

A renalis tubularis funkciókra kifejtett hatás

Placebo-kontrollos vizsgálatokban a szérum húgysav átlagosan 20–30%-os csökkenését figyelték meg teriflunomiddal kezelt betegekben, a placebohoz hasonlítva. A szérum foszforszint átlagosan 10%-kal csökkent a teriflunomid-csoportban a placebohoz viszonyítva. Valószínűsíthető, hogy ezek a hatások a renalis tubularis excretio növekedésével, nem pedig a glomerularis funkciók változásaival vannak összefüggésben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az AUBAGIO hatásosságát két placebo-kontrollos vizsgálatban, a TEMSO- és a TOWER-vizsgálatokban igazolták, amelyekben a napi egyszeri 7 mg, ill. napi egyszeri 14 mg teriflunomid alkalmazását értékelték RSM-betegek körében.

Összesen 1088 RSM-beteget randomizáltak a TEMSO vizsgálatban, akik 108 héten keresztül 7 mg (n = 366) vagy 14 mg (n = 359) teriflunomidot vagy placebót (n = 363) kaptak. Minden betegnek bizonyított SM-diagnózisa volt (2001-es McDonald kritériumoknak megfelelően), relapszáló klinikai lefolyást mutatott, progresszióval vagy anélkül, és legalább 1 relapsusa volt a vizsgálat előtti évben, vagy legalább 2 relapsusa volt a vizsgálat előtti 2 évben. A vizsgálat kezdetekor a betegek EDSS pontszáma $\leq 5,5$ volt (kibővített rokkantsági status skála). A vizsgálati populáció átlagos életkora 37,9 év volt. A betegek nagy része RRSMBeteg volt (91,5%), de másodlagosan progresszív betegek (4,7%) és progresszív relapszáló SM betegek (3,9%) is bevonásra kerültek. A vizsgálatot megelőző egy év során az átlag relapszus szám 1,4 volt, és a vizsgálat megkezdésekor a betegek 36,2%-ának volt gadoliniumot halmozó léziója. A vizsgálat megkezdésekor az EDSS-pontszámok mediánértéke 2,50 volt és 249 betegnek (22,9%) volt 3,5 feletti az EDSS-pontszáma. Az átlag betegségartam az első tünettől számítva 8,7 év volt. A vizsgálatot megelőző két évben a betegek nagy része (73%) nem részesült immunmoduláns terápiában. A vizsgálat eredményei az 1. táblázatban láthatók.

Összesen 1169 RSM-beteget randomizáltak a TOWER vizsgálatban, akik 7 mg (n = 408) vagy 14 mg (n = 372) teriflunomidot vagy placebót (n = 389) kaptak, a kezelés időtartama változó volt, és az utolsó beteg

randomizálása után 48 héttel befejeződött. Minden betegnek igazolt SM-diagnóza volt (a 2005-ös McDonald kritériumoknak megfelelően), relapszáló klinikai lefolyást mutatott, progresszióval vagy anélkül, és legalább 1 relapsusa volt a vizsgálat előtti évben, vagy legalább 2 relapsusa volt a vizsgálat előtti 2 évben. A vizsgálat kezdetekor a betegek EDSS pontszáma $\leq 5,5$ volt (kibővített rokkantsági status skála). A vizsgálati populáció átlagos életkora 37,9 év volt. A betegek nagy része RRSM beteg volt (97,5%), de másodlagosan progresszív betegek (0,8%) és progresszív relapszáló SM betegek (1,7%) is bevonásra kerültek. A relapszusok átlag száma a vizsgálatot megelőző 1 évben 1,4 volt. A gadoliniumot halmozó léziók kiindulási értékét illetően nem áll rendelkezésre adat. A vizsgálat megkezdésekor az EDSS-pontszámok mediánértéke 2,50 volt, és 298 betegnek (25,5%) volt 3,5 feletti az EDSS-pontszáma. Az átlag betegségtartam az első tünettől számítva 8,0 év volt. A vizsgálatot megelőző két évben a betegek nagy része (67,2%) nem részesült immunmoduláns terápiában. A vizsgálat eredményei az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat Legfontosabb eredmények (az engedélyezett dózisa vonatkozóan, ITT populáció)

	TEMZO vizsgálat		TOWER vizsgálat	
	Teriflunomid 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomid 14 mg 370	Placebo 388
N				
Klinikai végpontok				
Éves relapszus-ráta	0,37	0,54	0,32	0,50
Kockázati különbség (95%-os CI)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Azon betegek aránya, akik relapszus-mentesek maradtak 108 hét elteltével	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Relatív házárd (95%-os CI)	0,72 (0,58, 0,89)**		0,63 (0,50, 0,79)****	
3 hónapos tartós rokkantsági progresszió 108 hét elteltével	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Relatív házárd (95%-os CI)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6 hónapos tartós rokkantsági progresszió 108 hét elteltével	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Relatív házárd (95%-os CI)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI végpontok				
Változás a betegségteher (BOD) ¹ tekintetében 108 hét elteltével	0,72	2,21		
Változás a placebohoz képest	67%***		Nem volt mérve	
Gd-halmozó T1-léziók átlagos száma 108 hét elteltével	0,38	1,18		
Változás a placebohoz képest (95%-os CI)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Önálló aktív léziók száma felvételenként	0,75	2,46		
Változás a placebohoz képest (95%-os CI)	69% (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 a placebohoz képest

(1) betegségteher (BOD): teljes lézió-térfogat (T2 és T1 hipointenz) ml-ben kifejezve

Hatásosság magas betegségaktivitású betegekben:

A relapszusra és a 3 hónapos tartós rokkantsági progresszióra kifejtett konzisztens hatás volt megfigyelhető a TEMZO vizsgálat magas betegségaktivitású betegek al csoportjában (n = 127). A vizsgálati tervnek megfelelően magas betegségaktivitásként volt definiálva, ha 2 vagy több relapszus volt egy év alatt, és egy vagy több gadolinium (Gd) halmozó lézió volt az agyi MRI felvételen. Hasonló al csoport elemzést nem végeztek a TOWER-vizsgálatban, mivel MRI adatokat nem kaptak.

Nincs adat azokról a betegekről, akik nem reagáltak a teljes és megfelelő ideig tartó béta-interferon terápiára (normál esetben ez legalább 1 év kezelés), akiknek a terápia ellenére volt legalább 1 relapszusuk a megelőző évben, és legalább 9 T2-hiperintenz léziójuk volt a koponya MRI-n, és legalább 1 Gd halmozó léziójuk volt vagy változatlan, vagy növekvő relapszus rátájuk volt a megelőző évben az azt megelőző 2 évhez képest.

A TOPIC egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amely a legfeljebb 108 hétig alkalmazott teriflunomid 7 mg-os és 14 mg-os napi egyszeri adagját értékelte olyan betegeknél, akiknél első alkalommal jelentkezett demielinizációs esemény (átlagéletkor: 32,1 év). Az elsődleges végpont a második klinikai epizódig (relapszusig) eltelt idő volt. Összesen 618 beteget randomizáltak a 7 mg (n = 205) vagy 14 mg (n = 216) teriflunomiddal vagy placebóval (n = 197) kezelt csoportba. Két év alatt a második klinikai epizód kockázata a placebocsoportban 35,9%, míg a 14 mg teriflunomiddal kezelt csoportban 24,0% volt (relatív házárd: 0,57, 95%-os konfidencia-intervallum: 0,38–0,87, p = 0,0087). A TOPIC-vizsgálat eredményei igazolták a teriflunomid RRMS kezelésében mutatott hatásosságát (beleértve az első klinikai demielinizációs eseménnyel jellemezhető, korai RRMS-t és az időben és térben elkülönült MRI léziókat is).

Egy TENERE nevű vizsgálatban a teriflunomid hatásosságát egy szubkután interferon béta-1a hatásosságával hasonlították össze (annak javasolt – hetente háromszori 44 µg – adagját alkalmazva) 324, randomizált beteg körében, a kezelések minimális időtartama 48 hét volt (maximális időtartam: 114 hét). A kezelés sikertelensége (igazolt relapsus vagy a kezelés tartós leállítása, amelyik előbb bekövetkezett) volt az elsődleges végpont. A kezelés tartós leállítására a teriflunomid 14 mg-ot szedő csoportban a 111 betegből 22 esetében (19,8%) került sor, az okok: mellékhatás miatt (10,8%), a hatásosság hiánya (3,6%), más ok miatt (4,5%), a követésből kiesett (0,9%). A kezelés tartós leállítására a szubkután béta-1a interferont alkalmazó csoportban a 104 betegből 30-nál (28,8%) került sor, az okok: mellékhatás miatt (21,2%), a hatásosság hiánya (1,9%), más ok miatt (4,8%), compliance hiánya (1%). A 14 mg/nap teriflunomid nem volt statisztikailag hatásosabb az interferon béta-1a-hoz hasonlítva az elsődleges végpontot tekintve: 96 héttel a sikertelen kezelésű betegek aránya a Kaplan-Meier-módszer szerint 41,1% vs. 44,4% volt (teriflunomid 14 mg vs. interferon beta-1a, p = 0,595).

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a 10 év alatti gyermekek esetén eltekint az AUBAGIO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől sclerosis multiplex javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az AUBAGIO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően sclerosis multiplex javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A teriflunomid ismételt orális alkalmazásakor a maximális plazma-koncentráció elérési idejének mediánértéke 1–4 óra volt (a dózis beadásától számítva), magas biohasznosulással (megközelítőleg 100%).

A tápláléknak nincs klinikailag számottevő hatása a teriflunomid farmakokinetikájára.

SM-betegek és egészséges önkéntesek adatait tartalmazó populációs farmakokinetikai elemzésekből (PopPK) számított, várt átlagos farmakokinetikai paraméterek alapján lassan alakul ki az egyensúlyi koncentráció (azaz megközelítőleg 100 nap (3,5 hónap) szükséges a dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció 95%-ának eléréséhez), és a becsült AUC akkumulációs arány kb. 34-szeres.

Eloszlás

A teriflunomid erősen kötődik a plazmaproteinekhez (>99%), valószínűleg az albuminhoz, és főként a plazmában oszlik el. A disztribúciós térfogat 11 l egyetlen intravénás (iv.) alkalmazás után. Ez azonban valószínűleg alulbecsli a tényleges adatot, mert patkányoknál széles körű szervi eloszlást figyeltek meg.

Biotranszformáció

A teriflunomid mérsékelten metabolizálódik, és ez a plazmában észlelhető egyetlen komponens. A teriflunomid elsődleges biotranszformációs útja a hidrolízis. Az oxidáció csak kisebb szerepet játszik. A másodlagos útvonalak közé tartozik az oxidáció, az N-acetiláció és a szulfát konjugáció.

Elimináció

A teriflunomid a gastrointestinalis traktusban választódik ki, főként az epén keresztül, változatlan gyógyszer formájában, és az a legvalószínűbb, hogy közvetlen szekréción keresztül. A teriflunomid a BCRP efflux transzporter szubsztátja, amely szerepet játszhat a közvetlen szekréción keresztül. 21 nap alatt az alkalmazott dózis 60,1%-a választódik ki a székletben (37,5%) és a vizeletben (22,6%) keresztül. A kolesztiraminos gyorsított eliminációs eljárásakor további 23,1% kiválasztódását észlelték (főként a székletben). SM-betegek és egészséges önkéntesek adatait tartalmazó populációs farmakokinetikai modellből számított, előre vetített (várt) egyéni farmakokinetikai paraméterek alapján $t_{1/2z}$ mediánértéke megközelítőleg 19 nap 14 mg teriflunomid ismételt alkalmazása után. Egyetlen iv. alkalmazás után a teriflunomid teljes test-clearance értéke 30,5 ml/óra.

Gyorsított eliminációs eljárás: Kolesztiramin és orvosi szén

A teriflunomid keringésből való eliminációja gyorsítható kolesztiramin vagy orvosi szén alkalmazásával, ami valószínűleg a reabszorpciós folyamatokat szakítja meg intestinalis szinten. A teriflunomid eliminációjának gyorsítását célzó 11 napos eljárás (a teriflunomid kezelés leállítását követően 8 g kolesztiramin naponta háromszor vagy 4 g kolesztiramin naponta háromszor vagy 50 g orvosi szén naponta kétszer) során mért teriflunomid-koncentrációk azt mutatták, hogy ezek az eljárások hatásosak a teriflunomid eliminációjának gyorsításában: 98%-ot meghaladó csökkenést eredményeztek a teriflunomid plazma-koncentrációjában; a kolesztiramin ezt a hatást gyorsabban érte el, mint az orvosi szén. A teriflunomid leállítását, és napi háromszor 8 g kolesztiramin alkalmazásának megkezdésétől számítva a teriflunomid plazma-koncentrációja 52%-kal csökkent az 1. nap végére, 91%-kal a 3. nap végére, 99,2%-kal a 7. nap végére és 99,9%-kal a 11. nap végére. A háromféle eliminációs eljárás közül azt kell választani, amelyiket a beteg a legjobban tolerálja. Ha a beteg nem tolerálja jól a napi háromszori 8 g kolesztiramint, helyette napi háromszori 4 g kolesztiramin is alkalmazható. Másik megoldásként orvosi szén is alkalmazható (a 11 napnak nem feltétlenül kell egymást követő napnak lennie, csak akkor, ha indokolt a teriflunomid plazma-koncentrációjának ilyen gyors csökkentése).

Linearitás/nem-linearitás

A szisztémás expozíció dózisarányosan növekszik, ha a teriflunomid orális dózisát 7 mg-ról 14 mg-ra növelik.

Jellemzők specifikus betegcsoportokban

Nemek, idősök, gyermekgyógyászati betegek

A PopPK elemzés alapján egészséges alanyoknál és SM-betegeknél azonosítottak néhány tényezőt, amelyek természetüknél fogva variabilitást okoznak: életkor, testtömeg, nem, rassz, valamint albumin- és bilirubinszint. Ezeknek a tényezőknek a hatása azonban korlátozott ($\leq 31\%$).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodás nem volt hatással a teriflunomid farmakokinetikájára. Ezért enyhe vagy közepes fokú májkárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. Viszont a teriflunomid ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodás nem volt hatással a teriflunomid farmakokinetikájára. Ezért enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egereknek 3, patkányoknak 6 és kutyáknak 12 hónapig ismételt orális teriflunomid esetében megállapították, hogy a toxicitás fő célpontjai a következők voltak: csontvelő, nyirokszervek, szájüreg/gastrointestinalis traktus, reproduktív szervek és a pancreas. Vörösvértestekre kifejtett oxidatív hatást is megfigyeltek. A csontvelőre és/vagy a nyirokszervekre kifejtett hatásokkal voltak kapcsolatosak a következő hatások: anaemia, csökkent thrombocyta-szám és az immunrendszerre kifejtett hatások, köztük leukopenia, lymphopenia és másodlagos fertőzések. A hatások többsége a vegyület alapvető hatásmechanizmusát (a sejtosztódás gátlását) tükrözi. Az emberekkel összehasonlítva az állatok érzékenyebbek a teriflunomid farmakológiájára és ezért a toxicitására is. Ennek következtében állatokban a humán terápiás szinttel vagy annál alacsonyabb szinttel ekvivalens expozíció esetén is megfigyeltek toxicitást.

A teriflunomide nem volt mutagén *in vitro* vagy klasztogén *in vivo*. Az *in vitro* észlelt klasztogenitást feltehetőleg a DHO-DH gátlás farmakológiájából adódó nukleotid pool kiegyensúlyozatlansággal kapcsolatos közvetett hatás magyarázza. A TFMA (4-trifluormetilánilin) minor metabolit mutagenitást és klasztogenitást okozott *in vitro*, de *in vivo* nem.

Patkányokban és egerekben nem észleltek karcinogenitásra utaló jeleket.

Patkányok termékenysége változatlan maradt, annak ellenére, hogy a teriflunomid nemkívánatos hatásokat (pl. csökkent spermiumszámot) váltott ki a hímek reproduktív szerveire. Nem jelent meg külső malformatio olyan hímnemű patkányok utódain, akiknek teriflunomidot adtak nem kezelt nőstény patkányokkal való párosítás előtt. A teriflunomid embryotoxicus és teratogén volt patkányoknál és nyulaknál a humán terápiás tartományba eső dózisokban. Az utódokon jelentkező nemkívánatos hatásokat olyankor is megfigyeltek, amikor teriflunomidot adtak patkányoknak a vemhesség, illetve a szoptatás alatt. A teriflunomid-kezeléséből származó, férfiak által mediált embryo-foetalis toxicitás kockázata alacsonynak tekinthető. Kezelt férfi beteg ondjától származó becsült plazmaexpozíció a nőben várhatóan 100-szor alacsonyabb, mint 14 mg orális teriflunomid plazmaexpozíciója.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

laktóz-monohidrát
kukoricakeményítő
mikrokristályos cellulóz
nátrium-keményítő-glikolát („A” típus)
hidroxipropilcellulóz
magnézium-sztearát

Tabletta bevonat:

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
talkum
makrogol 8000
indigókármin alumínium lakk (E132)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium-alumínium buborékcsomagolás levelekben (14 és 28 filmtabletta), a levelek pedig 14, 28, 84 (3 db 28 tablettát tartalmazó levél) és 98 (7 db 14 tablettát tartalmazó levél) filmtablettát tartalmazó dobozokban.

Minden egyes levél külön védőtasakban van.

Alumínium-alumínium adagonként perforált buborékcsoomagolás csomagok, 10 x 1 filmtablettát tartalmazó dobozokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Párizs
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/838/001
EU/1/13/838/002
EU/1/13/838/003
EU/1/13/838/004
EU/1/13/838/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. augusztus 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani. Ezt követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A bevezetést megelőzően a forgalomba hozatali engedély (MAH) jogosultja minden Tagállamban megegyezik az oktató programot illetően az illetékes nemzeti hatósággal.

A MAH gondoskodik arról, hogy az illetékes nemzeti hatóságokkal történt megbeszélést és megegyezést követően minden olyan Tagállamban, ahol az AUBAGIO forgalomba kerül, a bevezetéskor és a bevezetést követően minden orvos számára, aki várhatóan alkalmazni fogja az AUBAGIO-t, a következő dokumentumokat biztosítja:

- Alkalmazási előírás
- Orvosoknak szóló oktatási anyag
- Betegeknek szóló oktató kártya

Az Orvosoknak szóló oktatási anyag a következő fontos elemeket fogja tartalmazni:

1. Az orvos részletesen meg kell beszélje a betegével az AUBAGIO használata során felmerülhető biztonságossági aggályokat, beleértve az elvégzendő teszteket és óvintézkedéseket a biztonságos használat érdekében:
 - Hepatikus hatások kockázata
 - Májfunkciós tesztek elvégzése szükséges a terápia megkezdése előtt és megfelelő időközönként utána
 - Meg kell tanítani a betegnek a májbetegség klinikai jeleit és tüneteit, valamint azt, hogy ezek közül bármi is jelentkezik, jelentenie kell az orvosnak.
 - A teratogenitás lehetséges kockázata
 - A terápia megkezdése előtt a terhesség lehetőségének vizsgálata
 - A fogamzóképes fiatal nőbetegek meg kell tanítani a terápia megkezdése előtti és a teriflunomid alkalmazása alatti, megfelelő fogamzásgátlás fontosságára
 - Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha abbahagyja a fogamzásgátlást, vagy a fogamzásgátlási módszer megváltoztatása előtt
 - Ha a nőbeteg annak ellenére terhes lesz, hogy fogamzásgátló módszert használt, a teriflunomid alkalmazását abba kell hagynia, és azonnal az orvosához kell fordulnia, aki a következőket kell tegye:
 - Meg kell beszélnie a gyorsított eliminációs eljárás lehetőségét
 - Bízgatni a beteget, hogy a terhességi regiszterben vegyen részt (azokban az országokban, ahol van terhességi regiszter)
 - Magas vérnyomás kockázata
 - Az anamnézis ellenőrzése magas vérnyomás irányában, és hogy a kezelés ideje alatt a vérnyomást ennek megfelelően kezelni kell
 - A vérnyomás ellenőrzésének szükségessége a terápia megkezdése előtt és megfelelő időközönként az alkalmazás során
 - Hematológiai kockázatok
 - A teljes vérkép vizsgálata szükséges a kezelés megkezdése előtt és megfelelő időközönként a terápia alatt, a klinikai jelek és tünetek függvényében
 - Fertőzések/Súlyos fertőzések kockázata
 - Szükséges felhívni a beteg figyelmét, hogy fertőzés jeleinek/tüneteinek jelentkezésekor vagy ha a beteg másik, immunrendszert befolyásoló gyógyszert szed, forduljon orvosához
2. A betegnek oda kell adni a Betegeknek szóló oktató kártyát, amelyet ki kell tölteni a kontakt adataival és szükség esetén ezt pótolni kell.
3. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy keresse fel kezelőorvosát/háziorvosát, ha a Betegkártyán szereplő klinikai jelek és tünetek bármelyikét tapasztalja.
4. A beteget informálni kell egy opcionális lehetőségről: kérése estén lehetséges egy időközönkénti emlékeztető kérése, amely a folyamatos fogamzásgátlás szükségességére emlékezteti a kezelés ideje alatt.

A Betegeknek szóló oktató kártya a következő fontos elemeket tartalmazza:

1. Egy emlékeztető a beteg és a kezelésében résztvevő orvos számára, hogy a beteg teriflunomidot szed, amely:
 - Fogamzóképes nőbetegeknél megfelelő fogamzásgátlást igényel
 - Egy terhességi teszt elvégzését igényli a terápia megkezdése előtt
 - Hat májfunkciókra
 - A vesejtek számát és az immunrendszert befolyásolja
2. Információk a beteg számára
 - Amely felhívja a figyelmet a májbetegség vagy fertőzés bizonyos klinikai jeleire és tüneteire, és ha ezek közül bármelyik is jelentkezik, azonnal keresse fel kezelőorvosát
 - A teriflunomid-kezelés megkezdése előtti és alatti elvégzendő tesztek/eljárások szükségességéről
 - Egy emlékeztető nőbetegek számára, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha szoptat
 - Fogamzóképes nőbetegeknél
 - Felhívás a kezelés ideje alatti megfelelő fogamzásgátlás szükségességére

- Felhívás a teriflunomid szedésének azonnali abbahagyására, ha a terhesség gyanúja felmerül, és arra, hogy azonnal keresse fel kezelőorvosát
 - Emlékeztető a beteg számára, hogy a Betegeknek szóló oktató kártyát mutassa meg kezelése során a orvosoknak (különösen sürgősségi ellátáskor vagy ha új orvosok kezelik)
 - A kezelés kezdetének első napját valamint a felkereshető orvos adatait szükséges megjegyezni
3. Felhívás a beteg számára, hogy a betegtájékoztatót figyelmesen olvassa végig
4. Terhesség esetén
- Felhívja a beteg és az orvos figyelmét a gyorsított eliminációs eljárásra
 - Felhívja a beteg és az orvos figyelmét a terhességi regiszterre (azokban az országokban, ahol van terhességi regiszter)

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 14 mg filmtabletta
teriflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

14 mg teriflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
84 (3 db 28 tablettát tartalmazó levél) filmtabletta
98 (7 db 14 tablettát tartalmazó levél) filmtabletta
10 x 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/838/001 14 tabletta
EU/1/13/838/002 28 tabletta
EU/1/13/838/003 84 tabletta
EU/1/13/838/004 98 tabletta
EU/1/13/838/005 10 x 1 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

AUBAGIO

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYÓGYSZERLEVELET TARTALMAZÓ VÉDŐTASAK

1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 14 mg filmtabletta
teriflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

14 mg teriflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÖZBENSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

LEVÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 14 mg filmtabletta
teriflunomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

14 mg teriflunomid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

Naptári napok

Hét
Ke
Sze
Csü
Pén
Szo
Vas

1. hét (14 és 28 tablettát tartalmazó levél)
2. hét (14 és 28 tablettát tartalmazó levél)
3. hét (28 tablettát tartalmazó levél)
4. hét (28 tablettát tartalmazó levél)

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Párizs
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 14 mg tableta
teriflunomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

sanofi-aventis groupe

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS A LEVÉLHEZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 14 mg

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

AUBAGIO 14 mg filmtabletta teriflunomid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát erről vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az AUBAGIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AUBAGIO alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az AUBAGIO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AUBAGIO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az AUBAGIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az AUBAGIO hatóanyaga a teriflunomid.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az AUBAGIO?

Az AUBAGIO relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál.

Mi a szklerózis multiplex?

A szklerózis multiplex (rövidítve: SM) hosszan tartó betegség, amely a központi idegrendszerre van hatással. A központi idegrendszer az agyból és a gerincvelőből áll. A szklerózis multiplexben kialakuló gyulladás károsítja a központi idegrendszer idegeit körülvevő hüvelyt (az úgynevezett mielint). A mielin elvesztését demielinizációnak nevezik. Ennek hatására az idegek nem fognak megfelelően működni.

Relapszáló szklerózis multiplexnek nevezik a betegségnek azt a formáját, amikor a beteg állapota időnként rosszabbodik, vagyis a nem megfelelően működő idegek miatt súlyosbodnak a testi tünetei. Ezek a tünetek betegenként eltérhetnek, de általában köztük vannak az alábbiak:

- járási nehézség
- látászavarok
- egyensúly problémák.

A relapszusok (visszaesések) elmúltával a tünetek teljesen eltűnhetnek, de egy idő után néhány tünet már a relapszusok között is megmarad. Ez olyan testi akadályozottságot okozhat, amely megnehezítheti a napi életvitelt.

Hogyan hat az AUBAGIO?

Az AUBAGIO segít megvédeni a központi idegrendszert az immunrendszer okozta támadásoktól azáltal, hogy korlátozza a fehérvérsejtek (limfociták) növekedését. Ez gátolja a SM-ben kialakuló, idegsejt-károsodást okozó gyulladást.

2. Tudnivalók az AUBAGIO alkalmazása előtt

Ne szedje az AUBAGIO-t:

- ha allergiás a teriflunomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha súlyos májproblémái vannak,
- ha Ön **terhes** vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége,
- ha bármi olyan problémája van, amely hatással van az immunrendszerére (pl. AIDS),
- ha súlyos csontvelő-problémája van, vagy ha vérében túl kevés a vörösvértest, a fehérvérsejt vagy a vérlemezke (trombocita),
- ha valamilyen súlyos fertőzése van,
- ha súlyos veseproblémái vannak, amely művesekezelést igényel,
- ha vérében nagyon kevés a fehérje (hipoproteinémia),

Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni az AUBAGIO-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AUBAGIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha májproblémái vannak; kezelőorvosa vérvételt kérhet annak ellenőrzésére, hogy mennyire jól működik az Ön mája; erre sor kerülhet a kezelés előtt és alatt is. Ha a vérvétel azt mutatja, hogy májbetegsége van, akkor kezelőorvosa leállíthatja az AUBAGIO-kezelést. Kérjük, olvassa el a 4. pontot.
- ha magas a vérnyomása (hipertónia), függetlenül attól, hogy gyógyszerrel karbantartott-e a magas vérnyomása vagy sem. Az AUBAGIO kissé megnövelheti a vérnyomást. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni szeretné az Ön vérnyomását a kezelés alatt. Kérjük, olvassa el a 4. pontot.
- ha oltást fog kapni.
- ha fertőzése van. Az AUBAGIO szedésének megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy elegendő fehérvérsejt és vérlemezke (trombocita) van-e az Ön vérében. Az AUBAGIO csökkenti a fehérvérsejtek számát a vérében, amely befolyásolhatja a fertőzésekkel szembeni védekezési képességét. Kezelőorvosa olyankor is vérvételt fog kérni a fehérvérsejtek számának ellenőrzésére, ha Ön úgy érzi, hogy elkapott valamilyen fertőzést. Kérjük, olvassa el a 4. pontot.
- ha művesekezelést igénylő, végstádiumú vesebetegsége van.

Az AUBAGIO esetenként problémákat okozhat a tüdőben, valamint a karok és lábak idegeiben. Kérjük, az ezekről szóló további információkat olvassa el a 4. pontban.

Ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre (vagy bizonytalan valamelyiket illetően), az AUBAGIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Gyermekek és serdülők

Az AUBAGIO nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél. Ez azért van, mert még nem ismert, hogy a gyógyszer milyen hatást fejt ki ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és az AUBAGIO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi:

- leflunomid, metotrexát, valamint más gyógyszerek, amelyek hatással vannak az immunrendszerre (ezeket általában immunszuppresszív gyógyszereknek vagy immunszuppresszánsoknak, immunmodulánsoknak nevezik)
- rifampicin – tuberkulózis vagy más fertőzések kezelésére
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin – epilepszia kezelésére
- lyukaslevelű orbáncfű (gyógynövénytartalmú gyógyszer – depresszió kezelésére)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid vagy roziglitazon – cukorbetegség kezelésére
- daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel vagy topotekán – rákbetegség kezelésére
- duloxetin – depresszió kezelésére, húgyúti inkontinencia vagy cukorbeteg vesebetegségének kezelésére

- aloszetron – súlyos hasmenés kezelésére
- teofillin – asztma kezelésére
- tizanidin – izomlazító
- warfarin – vérhígító (antikoaguláns) vérrögképződés megelőzésére
- szájon át szedett fogamzásgátlók (etinilösztadiol, levonorgesztrel)
- cefaklór, benzilpenicillin (penicillin G), ciprofloxacín – fertőzések kezelésére
- indometacin, ketoprofen – fájdalomcsillapításra vagy gyulladás csökkentésére
- furoszemid – szívbetegek kezelésére
- cimetidin – gyomorsav csökkentésére
- zidovudin – AIDS kezelésére
- rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin – magas koleszterinszint ellen
- szulfaszalazin – gyulladásos bélbetegség vagy reumás ízületi gyulladás kezelésére
- kolesztiramin magas koleszterinszint kezelésére vagy májbetegség esetén a viszketés enyhítésére
- orvosi szén a gyógyszerek vagy más anyagok felszívódásának csökkentésére

Terhesség és szoptatás

Ne szedje az AUBAGIO-t, ha Ön **terhes**, vagy azt hiszi, hogy terhes lehet. Ha az AUBAGIO-t terhesen kezdi szedni, vagy a szedése közben teherbe esik, megnő annak valószínűsége, hogy születendő gyermekénél rendellenességek lesznek. Fogamzóképes nők kizárólag úgy szedhetik az AUBAGIO-t, ha közben megbízható fogamzásgátló módszert alkalmaznak.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha azt tervezi, hogy az AUBAGIO-kezelés befejezése után gyermeket szeretne, mert ilyenkor vérvétellel ellenőrizni kell majd, hogy a véréből kiürült-e már az AUBAGIO, mielőtt megpróbál teherbe esni. A gyógyszer kiürülése természetes úton akár 2 évig is eltarthat. Ez a kiürülési folyamat lecsökkenthető néhány hét időtartamra bizonyos gyógyszerek szedésével, amelyek felgyorsítják az AUBAGIO-nak a szervezetből való távozását.

Mindkét esetben vérvétellel kell ellenőrizni, hogy az AUBAGIO megfelelő mértékben kiürült-e az Ön szervezetéből, vagyis a vérben már olyan kevés gyógyszer maradt, hogy biztonságosan teherbe eshet; ehhez kezelőorvosától jóváhagyást kell kérnie.

A laboratóriumi vizsgálatokkal kapcsolatos további információkért forduljon kezelőorvosához.

Ha az AUBAGIO-kezelés alatt, illetve a kezelés vége utáni két évben azt gyanítja, hogy terhes, akkor **azonnal** fel kell keresnie kezelőorvosát egy terhességi teszt érdekében. Ha a teszt azt mutatja, hogy Ön terhes, akkor kezelőorvosa valószínűleg javasolni fog bizonyos gyógyszereket, amelyek gyorsan és hatékonyan kiürítik az AUBAGIO-t az Ön szervezetéből, és így kisebb lesz a születendő gyermekét fenyegető kockázat.

Fogamzásgátlás

Az AUBAGIO-kezelés alatt végig és a kezelés után is hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. A teriflunomid még sokáig a vérben marad azután is, hogy már nem szedi. Ezért a kezelés vége után is folytatni kell a hatékony fogamzásgátlást.

- Ezt mindaddig be kell tartani, amíg a vérben lévő AUBAGIO elég alacsony szintre nem csökken – ezt kezelőorvosa fogja ellenőrizni.
- Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyik a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszer az Ön számára; és olyankor is beszéljen vele, ha valamilyen oknál fogva változtatni kell a fogamzásgátlási módszeren.

Ne szedje az AUBAGIO-t, amíg szoptat, mert a teriflunomid bekerül az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AUBAGIO szédülést okozhat, ami ronthatja a koncentráció- és a reagálóképességet. Ha ilyen mellékhatást észlel, ne vezessen járművet és ne kezeljen gépet.

Az AUBAGIO laktózt tartalmaz

Az AUBAGIO laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

3. Hogyan kell szedni az AUBAGIO-t?

Az AUBAGIO-kezelést szklerózis multiplex kezelésében jártas orvos fogja felügyelni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 14 mg.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az AUBAGIO-t szájon át kell bevenni. Az AUBAGIO-t naponta egyszer kell bevenni, egy adagban, bármely napszakban.

A tablettát egészben kell lenyelni egy kis vízzel.

Az AUBAGIO étkezéssel együtt vagy attól függetlenül is bevehető.

Ha az előírtnál több AUBAGIO-t vett be

Ha túl sok AUBAGIO-t vett be, azonnal hívja fel kezelőorvosát. A 4. pontban leírt mellékhatásokhoz hasonlókat tapasztalhat.

Ha elfelejtette bevenni az AUBAGIO-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a következő adagot a tervezett időpontban.

Ha idő előtt abbahagyja az AUBAGIO szedését

Kezelőorvosával való előzetes megbeszélés nélkül ne hagyja abba az AUBAGIO szedését, és ne is módosítsa az adagolást.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ez a gyógyszer a következő mellékhatásokat okozhatja.

Súlyos mellékhatások

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- a bőre színe vagy a szeme fehérjeje sárgás árnyalatúvá válik, a vizelete a szokottnál sötétebbé válik, ismeretlen okú hányinger és hányás jelentkezik – ezek egy bizonyos májbetegség jelei lehetnek, és vérvétel szükséges
- bármilyen fertőzés, beleértve a következőket: influenza vagy nátha (láz vagy influenza-szerű tünetek); fertőzőes torokgyulladás vagy arcüreggyulladás; húgyúti fertőzés (pl. hólyaghurut); felső légúti fertőzés (hörgőgyulladás); hasmenés vagy hányinger (gyomor- és bélrendszeri fertőzés jelei); ajakherpesz; fogfertőzés; torokgyulladás, gombás fertőzés a lábon.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- Hasmenés, hányinger
- Vérvizsgálat által kimutatott, emelkedett ALT-érték (bizonyos májenzimek emelkedett szintje a vérben)
- A haj elvékonyodása

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Influenza, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, hörgőgyulladás, arcüreggyulladás, torokfájás, nyelési nehézség, hólyaghurut, vírusos gyomor- és bélfertőzés, ajakherpesz, fogfertőzés, gégegyulladás, gombás fertőzés a lábon
- Vérvizsgálat által kimutatott, csökkent fehérvérsejtszám és a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység)
- Enyhe allergiás reakciók
- Szorongás
- Bizsergés; gyengeség, zsibbadás, bizsergés vagy fájdalom a derékban vagy a lábszárbán (isiász); zsibbadás, égető érzés, bizsergés vagy fájdalom a kézben és az ujjakban (kéztőalagút szindróma);
- Vérnyomás-emelkedés
- Hányás, fogfájás, felhasi fájdalom
- Kiütések, faggyúmirigy-gyulladás
- Fájdalom az inakban, ízületekben, csontokban vagy izmokban (muszkuloszkeletális fájdalom)
- A szokottnál gyakoribb vizeleti inger
- Erős menstruációs vérzés
- Fájdalom
- Vérvizsgálat által kimutatott eltérések a májenzimek és a fehérvérsejtek számában (lásd 2. pont)
- Fogyás

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A vérlemezkek számának csökkenése (trombocitopénia)
- Fokozott érzékelés vagy érzékenység, főként a bőrön; szúró vagy lüktető fájdalom egy vagy több ideg mentén, a kar vagy láb idegeiben jelentkező probléma (perifériás neuropátia)

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség)
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az AUBAGIO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a védőtasakon és a gyógyszerlevélen feltüntetett lejárati idő („Felh.:" és „Felhasználható:”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az AUBAGIO

- A készítmény hatóanyaga a teriflunomid. 14 mg teriflunomid filmtablettánként.
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát („A” típusú), hidroxipropilcellulóz, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), talkum, makrogol 8000, indigókármin alumínium lakk (E132).

Milyen az AUBAGIO külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az AUBAGIO 14 mg filmtabletta (tabletta) halvány kékes – pasztell kékes, ötszögű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomással („14”), másik oldalán pedig vésett cégemlékével.

Az AUBAGIO kartondobozokban kerül forgalomba, melyek tartalma:

- 14, 28, 84 vagy 98 tablettát tartalmazó levél, integrált alumínium buborékcsoomagolásban;
- 10 x 1 filmtabletta adagonként perforált alumínium buborékcsoomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba az egyes országokban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Párizs
Franciaország

Gyártó:

Sanofi Winthrop Industrie
56, route de Choisy au Bac
60205 Compiègne
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tel/Tél/Tel : +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel: +370 5 2755224

България

Sanofi-Aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 9705300

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

Genzyme GmbH
Tel: 0800-0436996
Tel. aus dem Ausland: +49 6102 3674 0

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00
sanofi-aventis S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvia

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 42 20 100

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0) 8 634 5000

United Kingdom

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYEK FELTÉTELEI MÓDOSÍTÁSÁNAK
INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottságnak (PRAC) az AUBAGIO-ra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A fenti PSUR értékelési időszakában a PRAC tudomására jutott a leflunomiddal összefüggésben a közelmúltban azonosított, eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS), és a leflunomidot tartalmazó gyógyszerek alkalmazási előírását aktualizálták. Bár a teriflunomiddal kapcsolatban a klinikai vizsgálatokban egyetlen esetben sem számoltak be súlyos bőrreakciókról, a PRAC megfelelőnek ítélte azt a kérést, hogy az alkalmazási előírást frissítsék, és szerepeltessék benne azt az információt, hogy a leflunomiddal, egy rokon vegyülettel kezelt betegeknél nagyon ritka esetekben DRESS-t jelentettek.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély feltételei módosításának indoklása

Az AUBAGIO-ra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP megállapította, hogy a teriflunomid hatóanyagot tartalmazó gyógyszer előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély feltételeinek a módosítását javasolja.