

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AUBAGIO 14 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 14 mg Teriflunomid.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 72 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Hell- bis pastellblaue, fünfeckige Filmtabletten mit Aufdruck auf einer Seite („14“) und Prägung des Unternehmenslogos auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung von AUBAGIO beträgt 14 mg einmal täglich.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

AUBAGIO sollte bei Patienten ab 65 Jahren aufgrund begrenzter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit mit Vorsicht angewendet werden.

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die sich keiner Dialyse unterziehen, nicht erforderlich.

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung, die sich der Dialyse unterziehen, wurden nicht untersucht. Teriflunomid ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht erforderlich. Teriflunomid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.3).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AUBAGIO bei Kindern im Alter von 10 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose keinen relevanten Nutzen von Teriflunomid bei Kindern im Alter von 0 bis 10 Jahren.

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Filmtabletten zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser eingenommen werden. AUBAGIO kann zusammen mit Nahrung oder ohne eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium C).
- Schwangere oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Teriflunomid und so lange, wie die Plasmaspiegel über 0,02 mg/l liegen, keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillende Frauen (siehe Abschnitt 4.6.)
- Patienten mit schwer beeinträchtigtem Immunstatus, z. B. Aids.
- Patienten mit signifikant beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder signifikanter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie.
- Patienten mit schwerer aktiver Infektion, bis diese sich zurückgebildet hat (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die sich Dialysen unterziehen, da die klinische Erfahrung bei dieser Patientengruppe unzureichend ist.
- Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z. B. beim nephrotischen Syndrom.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Überwachung

#### *Vor der Behandlung*

Vor Beginn der Behandlung mit Teriflunomid sollte Folgendes untersucht werden:

- Blutdruck
- Alaninaminotransferase (ALT/SGPT)
- Großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild mit Leukozyten und Thrombozyten

#### *Während der Behandlung*

Während der Behandlung mit Teriflunomid sollte Folgendes überwacht werden:

- Blutdruck
- Alaninaminotransferase (ALT/SGPT)
- Aufgrund von Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen) sollte das große Blutbild kontrolliert werden.

### Verfahren zur beschleunigten Elimination

Teriflunomid wird langsam aus dem Plasma eliminiert. Ohne ein Verfahren zur beschleunigten Elimination dauert es durchschnittlich 8 Monate, bis Plasmakonzentrationen von unter 0,02 mg/l erreicht werden, wobei es aufgrund individueller Unterschiede bei der Clearance der Substanz bis zu 2 Jahre dauern kann. Ein Verfahren zur beschleunigten Elimination kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt nach Beenden der Behandlung mit Teriflunomid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6 und 5.2 für Einzelheiten des Verfahrens).

### Wirkungen auf die Leber

Bei Patienten, die Teriflunomid erhielten, wurde eine Erhöhung der Leberenzyme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Erhöhungen traten meistens innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf. Die Leberenzyme sollten vor Beginn der Teriflunomid-Therapie, alle zwei Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung und danach alle 8 Wochen oder bei klinischen Anzeichen und Symptomen, wie z. B. ungeklärter Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Müdigkeit, vermindertem Appetit oder Ikterus und/oder dunklem Urin, überprüft werden. Bei Erhöhungen der ALT (SGPT) auf Werte zwischen dem 2- und 3-Fachen der oberen Normgrenze müssen wöchentliche Kontrollen erfolgen. Die Teriflunomid-Therapie sollte abgebrochen werden, wenn ein Verdacht auf Leberschädigungen besteht. Ein Absetzen der Teriflunomid-Therapie sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Erhöhungen der Leberenzyme (mehr als 3-fache ULN) bestätigt werden. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung erhöhter Leberenzyme aufweisen, wenn sie Teriflunomid einnehmen, und sollten daher engmaschig im Hinblick auf die Anzeichen von Lebererkrankungen überwacht werden.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten, die bedeutende Mengen an Alkohol konsumieren, mit Vorsicht angewendet werden.

Da Teriflunomid eine hohe Proteinbindung aufweist und diese Bindung von den Albuminspiegeln abhängt, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Teriflunomid bei Patienten mit Hypoproteinämie, z. B. bei nephrotischem Syndrom, ansteigen. Teriflunomid sollte bei Patienten mit schwerer Hypoproteinämie nicht angewendet werden.

### Blutdruck

Es kann während der Behandlung mit Teriflunomid zu Erhöhungen des Blutdrucks kommen (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck muss vor Beginn der Teriflunomid-Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen untersucht werden. Eine Erhöhung des Blutdrucks sollte vor und während der Behandlung mit AUBAGIO angemessen behandelt werden.

### Infektionen

Der Beginn der Behandlung mit Teriflunomid sollte bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion verschoben werden, bis sich diese zurückgebildet hat.

In placebokontrollierten Studien wurde keine Zunahme von schwerwiegenden Infektionen unter Teriflunomid beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn ein Patient eine schwere Infektion entwickelt, sollte aufgrund der immunmodulatorischen Wirkung von AUBAGIO ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen und der Nutzen und die Risiken vor einer Wiederaufnahme der Therapie erneut beurteilt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit kann eine beschleunigte Elimination mit Cholestyramin oder Aktivkohle in Erwägung gezogen werden.

Patienten, die AUBAGIO erhalten, sollten angewiesen werden, Symptome von Infektionen einem Arzt mitzuteilen. Patienten mit aktiven akuten oder chronischen Infektionen sollten die Behandlung mit AUBAGIO nicht beginnen, bevor sich die Infektion(en) zurückgebildet hat (haben).

Die Sicherheit von AUBAGIO bei Patienten mit latenter Tuberkuloseinfektion ist nicht bekannt, da in klinischen Studien kein systematisches Tuberkulose-Screening durchgeführt wurde. Patienten, die bei einem Tuberkulose-Screening positiv getestet werden, sollen vor Beginn der Therapie mit AUBAGIO mit einer medizinischen Standardtherapie angemessen behandelt werden.

### Reaktionen der Atemwege

Es wurde über interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) in Verbindung mit Teriflunomid nach der Markteinführung berichtet. ILD sowie Verschlechterung einer vorbestehenden ILD wurden unter Behandlung mit Leflunomid, der Muttersubstanz von Teriflunomid, berichtet. Das Risiko ist bei Patienten erhöht, bei denen in der Vorgeschichte eine ILD unter der Behandlung mit Leflunomid auftrat.

ILD kann akut zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten und ein variables klinisches Erscheinungsbild aufweisen. ILD kann tödlich verlaufen. Neu auftretende oder sich verschlechternde Lungensymptome, wie etwa anhaltender Husten und Dyspnoe, können ggf. ein Grund für den Abbruch der Therapie und weitere entsprechende Untersuchungen sein. Wenn ein Absetzen des Arzneimittels erforderlich ist, sollte die Einleitung einer beschleunigten Elimination in Erwägung gezogen werden.

### Hämatologische Wirkungen

Eine mittlere Abnahme der weißen Blutkörperchen von weniger als 15 %, ausgehend von den Werten zur Baseline, sind beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Als Vorsichtsmaßnahme sollte ein großes Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild der Leukozyten und Thrombozyten, vor Beginn der Behandlung mit AUBAGIO verfügbar sein und das große Blutbild je nach Anzeichen und Symptomen (z. B. Infektionen) während der AUBAGIO-Therapie kontrolliert werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Anämie, Leukopenie und/oder Thrombozytopenie sowie bei Patienten mit beeinträchtigter Knochenmarkfunktion oder erhöhtem Risiko für eine Knochenmarksuppression ist das Risiko hämatologischer Erkrankungen erhöht. Falls diese Wirkungen auftreten, sollte das Verfahren zur beschleunigten Elimination (siehe oben) zur Senkung der Plasmaspiegel von Teriflunomid in Erwägung gezogen werden.

In Fällen schwerer hämatologischer Reaktionen, einschließlich Panzytopenie, muss die Behandlung mit AUBAGIO und jegliche gleichzeitig angewendete myelosuppressive Behandlung beendet werden und es sollte das Verfahren zur beschleunigten Elimination von Teriflunomid in Erwägung gezogen werden.

### Hautreaktionen

Es wurden Fälle schwerer Hautreaktionen unter Teriflunomid nach Markteinführung berichtet (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse).

Bei mit Leflunomid, der Muttersubstanz, behandelten Patienten wurden ebenfalls sehr seltene Fälle eines Arzneimittelexanthems mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet.

Im Falle einer ulzerativen Stomatitis sollte die Anwendung von Teriflunomid abgebrochen werden. Wenn Reaktionen der Haut und/oder Schleimhaut beobachtet werden, die den Verdacht auf schwere generalisierte Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) begründen, muss die Behandlung mit Teriflunomid und jegliche andere möglicherweise mit den Hautreaktionen in Verbindung stehende Behandlung beendet und unverzüglich das Verfahren zur beschleunigten Elimination eingeleitet werden. In diesen Fällen sollte den Patienten Teriflunomid nicht erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Periphere Neuropathie

Es wurden bei Patienten, die AUBAGIO erhielten, Fälle peripherer Neuropathie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Patienten zeigten nach Absetzen von AUBAGIO eine Besserung. Jedoch weisen die Endergebnisse eine breite Variabilität auf, das heißt, bei einigen Patienten bildete sich die Neuropathie zurück und manche Patienten hatten andauernde Symptome. Wenn ein Patient, der AUBAGIO einnimmt, eine bestätigte periphere Neuropathie entwickelt, sollte ein Absetzen der AUBAGIO-Therapie und die Durchführung eines Verfahrens zur beschleunigten Elimination in Erwägung gezogen werden.

### Impfung

In zwei klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Impfungen mit inaktivierten Neoantigenen (Erstimpfung) oder mit Recall-Antigenen (Wiederholungsimpfung), die während einer Therapie mit AUBAGIO durchgeführt wurden, sicher und wirksam waren. Die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe kann ein Risiko für Infektionen bergen und sollte daher vermieden werden.

### Immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien

Da Leflunomid die Muttersubstanz von Teriflunomid ist, wird die gleichzeitige Anwendung von Teriflunomid und Leflunomid nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung zusammen mit antineoplastischen oder immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von MS wurde nicht untersucht. Sicherheitsstudien, bei denen Teriflunomid bis zu einem Jahr zusammen mit Interferon beta oder Glatirameracetat angewendet wurde, gaben keine Hinweise auf Sicherheitsbedenken. Allerdings wurde eine höhere Rate von Nebenwirkungen als bei der Teriflunomid-Monotherapie beobachtet. Die Langzeitsicherheit dieser Kombinationen bei der Behandlung der Multiplen Sklerose ist nicht bekannt.

### Wechsel zu oder von AUBAGIO

Auf Grundlage der klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Teriflunomid zusammen mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat ist keine Wartezeit erforderlich, wenn die Behandlung mit Teriflunomid nach einer Behandlung mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat oder die Behandlung mit Interferon beta bzw. Glatirameracetat nach einer Behandlung mit Teriflunomid begonnen werden soll.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Natalizumab kann eine gleichzeitige Exposition und somit eine gleichzeitige Immunwirkung bis zu 2-3 Monate nach Beenden der Behandlung mit Natalizumab auftreten, wenn die Behandlung mit AUBAGIO unverzüglich begonnen wird. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Patienten von Natalizumab zu AUBAGIO wechseln.

Auf Grundlage der Halbwertszeit von Fingolimod ist ein therapiefreier Zeitraum von 6 Wochen zur Clearance aus dem Blutkreislauf erforderlich und ein Zeitraum von 1 bis 2 Monaten für eine Normalisierung der Lymphozytenzahl nach Absetzen von Fingolimod notwendig. Der Beginn der Behandlung mit AUBAGIO innerhalb dieses Zeitraums führt zu einer gleichzeitigen Exposition gegenüber Fingolimod. Dies kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen und es ist daher Vorsicht geboten.

Bei MS-Patienten betrug die mediane Halbwertszeit nach wiederholten Dosen von 14 mg etwa 19 Tage. Wenn entschieden wird, die Behandlung mit AUBAGIO zu beenden, führt der Beginn anderer Therapien innerhalb des Zeitraum von 5 Halbwertszeiten (etwa 3,5 Monate, wobei es bei einigen Patienten länger dauern kann) zur gleichzeitigen Exposition gegenüber AUBAGIO. Dies kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen und es ist daher Vorsicht geboten.

### Lactose

AUBAGIO-Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten AUBAGIO nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Pharmakokinetische Interaktionen anderer Wirkstoffe auf Teriflunomid

Der primäre Biotransformationsweg für Teriflunomid ist die Hydrolyse, wobei die Oxidation ein Biotransformationsweg von untergeordneter Bedeutung ist.

Starke Cytochrom-P450-(CYP)- und Transporter-Induktoren: Die gleichzeitige Anwendung wiederholter Dosen (600 mg einmal täglich über 22 Tage) von Rifampicin (ein CYP2B6-, -2C8-, -2C9-, -2C19-, -3A-Induktor) sowie eines Induktors des Efflux-Transporter P-Glykoproteins [P-gp] und des Brustkrebs-Resistenz-Proteins [BCRP] zusammen mit Teriflunomid (70 mg Einzeldosis) führten zu einer Abnahme der Teriflunomid-Exposition um 40 %. Rifampicin und andere bekannte starke CYP- und Transporter-Induktoren, wie etwa Carbamazepin, Phenobarbital,

Phenytoin und Johanniskraut, sollten während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Cholestyramin oder Aktivkohle*

Sofern keine beschleunigte Elimination gewünscht ist, wird empfohlen, Patienten, die Teriflunomid erhalten, nicht mit Cholestyramin oder Aktivkohle zu behandeln, da dies zu einer raschen und signifikanten Senkung der Plasmaspiegel von Teriflunomid führt. Es wird angenommen, dass der Mechanismus auf einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs und/oder der gastrointestinalen Elimination von Teriflunomid beruht.

#### Pharmakokinetische Interaktionen von Teriflunomid auf andere Wirkstoffe

##### *Effekte von Teriflunomid auf CYP2C8-Substrat: Repaglinid*

Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren  $C_{max}$  und AUC von Repaglinid (1,7- bzw. 2,4-fach), was darauf schließen lässt, dass Teriflunomid CYP2C8 *in vivo* hemmt. Daher sollten Arzneimittel, die durch CYP2C8 verstoffwechselt werden, wie etwa Repaglinid, Paclitaxel, Pioglitazon oder Rosiglitazon, während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden.

##### *Effekte von Teriflunomid auf orale Kontrazeptiva: 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel*

Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren  $C_{max}$  und  $AUC_{0-24}$  von Ethinylestradiol (1,58- bzw. 1,54-fach) und der  $C_{max}$  und  $AUC_{0-24}$  von Levonorgestrel (1,33- bzw. 1,41-fach). Obwohl nicht zu erwarten ist, dass diese Wechselwirkung von Teriflunomid die Wirkung oraler Kontrazeptiva beeinträchtigt, sollte dies bei der Auswahl oraler Kontrazeptiva (ggf. Wechsel) bei einer gleichzeitigen Einnahme von Teriflunomid beachtet werden.

##### *Effekte von Teriflunomid auf CYP1A2-Substrat: Koffein*

Wiederholte Gaben von Teriflunomid senkten die mittlere  $C_{max}$  und AUC von Koffein (CYP1A2-Substrat) um 18 % bzw. 55 %, was darauf schließen lässt, dass Teriflunomid *in vivo* ein schwacher Induktor von CYP1A2 sein könnte. Daher sollten Arzneimittel, die durch CYP1A2 verstoffwechselt werden (wie etwa Duloxetin, Alosetron, Theophyllin und Tizanidin), während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden, da es die Wirksamkeit dieser Arzneimittel senken könnte.

##### *Effekte von Teriflunomid auf Warfarin*

Wiederholte Gaben von Teriflunomid hatten keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von S-Warfarin, was darauf schließen lässt, dass Teriflunomid CYP2C9 weder induziert noch hemmt. Allerdings wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Warfarin eine Abnahme um 25 % des International Normalised Ratio (INR)-Peaks im Vergleich zu Warfarin allein beobachtet. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Warfarin eine engmaschige Nachbeobachtung und Überwachung der INR empfohlen.

##### *Effekte von Teriflunomid auf Substrate des organischen Anionen-Transporters 3 (OAT3):*

Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren  $C_{max}$  und AUC von Cefaclor (1,43- bzw. 1,54-fach), was darauf hindeutet, dass Teriflunomid OAT3 *in vivo* hemmt. Daher wird Vorsicht empfohlen bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Substraten von OAT3, wie z. B. Cefaclor, Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Indomethacin, Ketoprofen, Furosemid, Cimetidin, Methotrexat oder Zidovudin.

##### *Effekte von Teriflunomid auf Substrate von BCRP und/oder des organischen Anionen-Transporter-Polypeptids B1 und B3 (OATP1B1/B3):*

Wiederholte Gaben von Teriflunomid führten zu einem Anstieg der mittleren  $C_{max}$  und AUC von Rosuvastatin (2,65- bzw. 2,51-fach). Allerdings bestand kein offenkundiger Einfluss dieses Anstiegs der Plasmaexposition von Rosuvastatin auf die HMG-CoA-Reduktase-Aktivität. Für Rosuvastatin wird bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Teriflunomid eine Dosisreduktion um 50 % empfohlen. Bei anderen Substraten von BCRP (z. B. Methotrexat, Topotecan, Sulfasalazin, Daunorubicin, Doxorubicin) und der OATP-Familie, insbesondere bei HMG-CoA-Reduktase-

Hemmern (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Methotrexat, Nateglinid, Repaglinid, Rifampicin), sollte bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Teriflunomid Vorsicht geboten sein. Die Patienten sollten engmaschig im Hinblick auf Zeichen und Symptome einer übermäßigen Exposition gegenüber den Arzneimitteln überwacht und eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel in Erwägung gezogen werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Anwendung bei Männern

Das Risiko einer über den Mann vermittelten embryo-fetalen Toxizität aufgrund der Teriflunomid-Behandlung gilt als niedrig (siehe Abschnitt 5.3).

##### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Teriflunomid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Teriflunomid kann schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursachen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Teriflunomid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Teriflunomid und danach so lange, wie die Plasmaspiegel von Teriflunomid über 0,02 mg/l liegen, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Während dieses Zeitraums sollten Frauen mit ihrem behandelnden Arzt sprechen, wenn sie planen, die Verhütungsmethode abzusetzen oder zu wechseln.

Die Patientinnen müssen angewiesen werden, dass sie im Falle eines Ausbleibens der Menstruation oder jeglicher anderer Gründe für den Verdacht auf das Bestehen einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt benachrichtigen, um einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sollte dieser positiv sein, müssen der Arzt und die Patientin das Risiko für die Schwangerschaft besprechen. Es ist möglich, dass ein rasches Senken der Blutspiegel von Teriflunomid durch das Einleiten eines Verfahrens zur beschleunigten Elimination wie im Folgenden beschrieben beim ersten Ausbleiben der Menstruation das Risiko für den Fetus senkt.

Bei Frauen, die eine Teriflunomid-Behandlung erhalten und schwanger werden möchten, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden, und es ist zu empfehlen, ein Verfahren zur beschleunigten Elimination durchzuführen, um schneller einen Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l zu erreichen (siehe unten).

Wenn kein Verfahren zur beschleunigten Elimination angewendet wird, ist zu erwarten, dass es durchschnittlich 8 Monate dauert, bis Spiegel von unter 0,02 mg/l erreicht werden. Allerdings kann es bei einigen Patienten bis zu 2 Jahre dauern, bis Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l erreicht werden. Daher sollten die Plasmaspiegel von Teriflunomid gemessen werden, bevor eine Frau versucht, schwanger zu werden. Wenn festgestellt wurde, dass eine Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/l erreicht wurde, muss die Plasmakonzentration nach einem Zeitraum von mindestens 14 Tagen erneut gemessen werden. Wenn die Plasmakonzentrationen bei beiden Messungen unter 0,02 mg/l liegen, ist kein Risiko für den Fetus zu erwarten.

Für weitere Informationen zur Testmethode, setzen Sie sich bitte mit dem Pharmazeutischen Unternehmer oder dessen örtlichem Vertreter in Verbindung (siehe Abschnitt 7).

##### Verfahren zur beschleunigten Elimination

Nach Beenden der Behandlung mit Teriflunomid:

- Verabreichung von Cholestyramin 8 g dreimal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen oder Cholestyramin 4 g dreimal täglich, wenn Cholestyramin 8 g dreimal täglich nicht gut vertragen wird.
- Alternativ 50 g orales Aktivkohlepulver, verabreicht alle 12 Stunden über einen Zeitraum von 11 Tagen.



Allerdings ist auch nach Durchführung eines der beiden Verfahren zur beschleunigten Elimination eine Überprüfung durch zwei separate Plasmaspiegelbestimmungen in einem Abstand von mindestens 14 Tagen sowie eine Wartezeit von anderthalb Monaten zwischen der ersten Feststellung einer Plasmakonzentration unter 0,02 mg/l und der Fertilisation erforderlich.

Sowohl Cholestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Progestogenen derart beeinflussen, dass eine zuverlässige Verhütung mit oraler Kontrazeption während des Verfahrens zur beschleunigten Elimination mit Cholestyramin oder Aktivkohlepulver nicht gewährleistet werden kann. Die Anwendung alternativer Verhütungsmethoden wird empfohlen.

#### Stillzeit

Tierstudien haben gezeigt, dass Teriflunomid in die Muttermilch übergeht. Stillenden Frauen darf Teriflunomid daher nicht verabreicht werden.

#### Fertilität

Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien haben keine Wirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Wenngleich humane Daten fehlen, ist keine Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität zu erwarten.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

AUBAGIO hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Im Falle von Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl, die unter Leflunomid, der Muttersubstanz, berichtet wurden, kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten eingeschränkt sein. In diesen Fällen sollten die Patienten auf das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen verzichten.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt 2.267 Patienten erhielten Teriflunomid (1155 Teriflunomid 7 mg und 1112 Teriflunomid 14 mg) einmal täglich über eine mediane Dauer von etwa 672 Tagen in 4 placebokontrollierten Studien (1045 Patienten erhielten Teriflunomid 7 mg und 1002 Patienten 14 mg) und einer Studie mit einem aktiven Komparator (110 Patienten in jeder Teriflunomid-Behandlungsgruppe) bei Patienten mit schubförmig verlaufenden Formen von MS (schubförmig verlaufende Multiple Sklerose, RMS). Teriflunomid ist der Hauptmetabolit von Leflunomid. Das Sicherheitsprofil von Leflunomid bei Patienten, die an rheumatoider Arthritis oder Psoriasis-Arthritis leiden, kann bei der Verschreibung von Teriflunomid bei MS-Patienten Anhaltspunkte liefern.

Die placebokontrollierte gepoolte Analyse basierte auf 2047 Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose, die mit Teriflunomid einmal täglich behandelt wurden. Innerhalb dieser Sicherheitspopulation waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei den mit Teriflunomid behandelten Patienten: Kopfschmerzen, Diarrhö, erhöhte ALT, Übelkeit und Alopezie. Im Allgemeinen waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Alopezie von leichtem bis mittlerem Schweregrad vorübergehend und führten selten zu einer Beendigung der Behandlung.

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die bei Aubagio in Placebo-kontrollierten Studien berichteten Nebenwirkungen, mit einer Rate von  $\geq 1\%$  gegenüber Placebo und bei Dosierungen von 7 mg oder 14 mg Teriflunomid, sind im Folgenden aufgeführt. Die Häufigkeiten wurden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)		Grippe, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Herpes simplex labialis, Zahninfektion, Laryngitis, Tinea pedis				Schwere Infektionen einschließlich Sepsis <sup>a</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4), Anämie	Leichte Thrombo- zytopenie (Thrombo- zyten <100 G/l)			
Erkrankungen des Immunsystems		Leichte allergische Reaktionen				Überempfindlichkeits- reaktionen, die sofort oder verzögert auftreten können, einschließlich Anaphylaxie und Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen		Angst				
Erkrankungen des Nerven- systems	Kopf- schmer- zen	Parästhesie, Ischialgie, Karpaltunnelsyndrom	Hyper- ästhesie, Neuralgie, periphere Neuropathie			
Herzerkran- kungen		Palpitationen				
Gefäßerkran- kungen		Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums						Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointesti- naltrakts	Diarrhö, Übel- keit	Oberbauchschmer- zen, Erbrechen, Zahnschmerzen				Pankreatitis, Stomatitis
Leber- und Gallenerkran- kungen	Alanin- Aminot ransfera se (ALT) erhöht	Gamma- Glutamyltransferase (GGT) erhöht (siehe Abschnitt 4.4), Aspartat- Aminotransferase				Akute Hepatitis

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	(siehe Ab- schnitt 4.4)	erhöht (siehe Abschnitt 4.4)				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Alopezi e	Exanthem, Akne				Schwere Hautreaktionen <sup>a</sup> , Nagelerkrankungen
Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Arthralgie				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakisurie				
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse		Menorrhagie				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort		Schmerz				Asthenie
Untersuchun- gen		Gewichtsabnahme, Neutrophilenzahl erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4), Leukozytenzahl erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Kreatinin- Phosphokinasewerte im Blut				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatio- nen			Posttrauma- tische Schmerzen			

<sup>a</sup> siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Alopezie*

Alopezie wurde als Lichtung des Haares, verminderte Haardichte, Haarausfall, teilweise assoziiert mit einer Veränderung der Haartextur, bei 13,9 % der mit 14 mg Teriflunomid behandelten Patienten versus 5,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die meisten Fälle wurden als diffus oder generalisiert auf der Kopfhaut beschrieben (es wurde kein vollständiger Haarausfall berichtet), traten zumeist innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf und bildeten sich bei 121 von 139

(87,1 %) der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten zurück. Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von Alopezie kam es bei 1,3 % in der Teriflunomid-14-mg-Gruppe versus 0,1 % in der Placebo-Gruppe.

#### *Effekte auf die Leber*

In placebokontrollierten Studien wurde Folgendes festgestellt:

<b>ALT-Anstieg (basierend auf Labordaten) ausgehend vom Baseline-Status - Sicherheitspopulation in placebokontrollierten Studien</b>		
	<b>Placebo (n = 997)</b>	<b>Teriflunomid 14 mg (n = 1002)</b>
> 3 ULN	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
> 5 ULN	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
> 10 ULN	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
> 20 ULN	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALT > 3 ULN und TBILI		
> 2 ULN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

Leichte Erhöhungen bei den Transaminasen, ALT kleiner oder gleich 3 x ULN wurden bei den mit Teriflunomid behandelten Gruppen häufiger beobachtet als unter Placebo. Die Häufigkeit von Erhöhungen über 3 x ULN und höher war zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen. Diese Erhöhungen bei den Transaminasen traten zumeist innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf und waren nach Behandlungsende reversibel. Die Zeit bis zur Rückbildung variierte zwischen Monaten und Jahren.

#### *Effekte auf den Blutdruck*

In placebokontrollierten Studien wurde Folgendes festgestellt:

- der systolische Blutdruck betrug > 140 mmHg bei 19,9 % der Patienten, die 14 mg/Tag Teriflunomid erhielten, im Vergleich zu 15,5 % der Patienten, die Placebo erhielten;
- der systolische Blutdruck betrug > 160 mmHg bei 3,8 % der Patienten, die 14 mg/Tag Teriflunomid erhielten, im Vergleich zu 2,0 % der Patienten, die Placebo erhielten;
- der diastolische Blutdruck betrug > 90 mmHg bei 21,4 % der Patienten, die 14 mg/Tag Teriflunomid erhielten, im Vergleich zu 13,6 % der Patienten, die Placebo erhielten.

#### *Infektionen*

In placebokontrollierten Studien wurde kein Anstieg bei schweren Infektionen unter Teriflunomid 14 mg (2,7 %) im Vergleich zu Placebo (2,2 %) beobachtet. Schwere Infektionen durch opportunistische Erreger traten bei 0,2 % in jeder Gruppe auf. Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis mit z. T. fatalem Ausgang, wurden nach Markteinführung berichtet.

#### *Hämatologische Wirkungen*

Eine mittlere Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen (mittlere Abnahme < 15 %, ausgehend von den Werten zur Baseline, hauptsächlich Abnahme der Neutrophilen- und Lymphozytenzahl) wurde in placebokontrollierten Studien mit AUBAGIO beobachtet, obwohl bei einigen Patienten eine stärkere Abnahme beobachtet wurde. Die mittlere Abnahme der Anzahl trat während der ersten 6 Wochen auf und stabilisierte sich während der Behandlung im Laufe der Zeit, allerdings auf erniedrigtem Niveau (Rückgang um weniger als 15 %, ausgehend von der Baseline). Die Wirkung auf die Erythrozyten- (< 2 %) und die Thrombozytenzahl (< 10 %) war weniger ausgeprägt.

### *Periphere Neuropathie*

In placebokontrollierten Studien wurden periphere Neuropathien, einschließlich Polyneuropathie und Mononeuropathie (z. B. Karpaltunnelsyndrom), häufiger bei Patienten, die Teriflunomid einnahmen, als bei Patienten, die Placebo einnahmen, berichtet. In den placebokontrollierten pivotalen Studien betrug die Inzidenz peripherer Neuropathien, die durch Nervenleitungsuntersuchung bestätigt wurden, 1,9 % (17 von 898 Patienten) unter 14 mg Teriflunomid im Vergleich zu 0,4 % (4 von 898 Patienten) unter Placebo. Die Behandlung wurde bei 5 Patienten mit peripherer Neuropathie unter Teriflunomid 14 mg abgebrochen. Eine Erholung nach Behandlungsabbruch wurde bei 4 von diesen Patienten berichtet.

### *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*

Wenngleich es kein erhöhtes Risiko für Malignome auf Grundlage der klinischen Studienerfahrung mit Teriflunomid zu geben scheint, ist das Risiko für Malignome, insbesondere für lymphoproliferative Erkrankungen, bei Anwendung einiger anderer Wirkstoffe, die das Immunsystem beeinflussen, erhöht.

### *Schwere Hautreaktionen*

Es wurden Fälle schwerer Hautreaktionen unter Teriflunomid nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Meldungen des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### *Symptome*

Es liegen keine Erfahrungen in Bezug auf Überdosierungen oder Vergiftungen durch Teriflunomid beim Menschen vor. Teriflunomid 70 mg täglich wurde bis zu 14 Tage lang gesunden Probanden verabreicht. Die Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil für Teriflunomid bei MS-Patienten überein.

### *Management*

Im Falle einer relevanten Überdosierung oder Toxizität werden Cholestyramin oder Aktivkohle zur beschleunigten Elimination empfohlen. Das empfohlene Verfahren zur Elimination umfasst Cholestyramin 8 g dreimal täglich über 11 Tage. Wenn dies nicht gut vertragen wird, kann Cholestyramin 4 g dreimal täglich über 11 Tage angewendet werden. Alternativ, wenn kein Cholestyramin verfügbar ist, kann auch zweimal täglich 50 g Aktivkohle über 11 Tage angewendet werden. Falls aus Gründen der Verträglichkeit erforderlich, muss die Verabreichung von Cholestyramin oder Aktivkohle nicht an aufeinander folgenden Tagen erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA31.

## Wirkmechanismus

Teriflunomid ist ein immunmodulatorischer Wirkstoff mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der selektiv und reversibel das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHO-DH) hemmt, das für die de-novo-Pyrimidinsynthese erforderlich ist. Infolgedessen blockiert Teriflunomid die Proliferation sich teilender Zellen, die auf eine de-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen sind, um sich zu vermehren. Der genaue Mechanismus, durch den Teriflunomid seine therapeutische Wirkung bei der MS entfaltet, ist nicht vollständig geklärt, könnte aber durch eine reduzierte Anzahl an aktivierten Lymphozyten vermittelt sein.

## Pharmakodynamische Wirkungen

### *Immunsystem*

Effekte auf die Zahl der Immunzellen im Blut: In placebokontrollierten Studien führte Teriflunomid 14 mg einmal täglich zu einem leichten mittleren Rückgang der Lymphozytenzahl von weniger als  $0,3 \times 10^9/l$ . Dieser Effekt zeigte sich innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung und blieb bis Behandlungsende bestehen.

### *Potenzielle Verlängerung des QT-Intervalls*

In einer placebokontrollierten TQT-Studie (thorough QT/QTc), die bei gesunden Probanden durchgeführt wurde, zeigte Teriflunomid bei mittleren Steady-State-Konzentrationen kein Potenzial für eine Verlängerung des QTcF-Intervalls im Vergleich zu Placebo: Die maximale mittlere Differenz zwischen Teriflunomid und Placebo betrug 3,45 ms (time-matched), wobei die obere Grenze des 90 %-Konfidenzintervalls bei 6,45 ms lag.

### *Wirkung auf die Nierentubulusfunktionen*

In den placebokontrollierten Studien wurde eine mittlere Abnahme der Harnsäure im Serum in einem Bereich von 20 bis 30 % bei mit Teriflunomid behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die mittlere Abnahme des Phosphors im Serum betrug etwa 10 % in der Teriflunomid-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Diese Effekte werden als Anstieg der renal-tubulären Ausscheidung und nicht als Veränderungen der glomerulären Funktionen angesehen.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von AUBAGIO wurde in zwei placebokontrollierten Studien nachgewiesen, die TEMSO- und die TOWER-Studie, die einmal tägliche Gaben von Teriflunomid 7 mg und 14 mg bei Patienten mit RMS untersuchten.

Insgesamt 1.088 Patienten mit RMS erhielten in der Studie TEMSO über einen Zeitraum von 108 Wochen randomisiert entweder 7 mg (n = 366) oder 14 mg (n = 359) Teriflunomid oder Placebo (n=363). Alle Patienten wiesen die eindeutige Diagnose MS (basierend auf den McDonald-Kriterien [2001]) auf, die sich als schubförmiger klinischer Verlauf mit oder ohne Progression darstellte und die mindestens 1 Schub in dem der Studie vorausgegangenen Jahr oder mindestens 2 Schübe in den 2 der Studie vorausgegangenen Jahren erlitten hatten. Bei Eintritt in die Studie wiesen die Patienten einen Wert von  $\leq 5,5$  auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) auf. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 37,9 Jahre. Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (91.5 %.), wobei eine Subgruppe der Patienten eine sekundär progressiv (4,7 %) oder eine progressiv schubförmig (3,9 %) verlaufende Multiple Sklerose aufwies. Die mittlere Anzahl von Schüben innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss betrug 1,4 bei 36,2 % der Patienten mit Gadolinium aufnehmenden Läsionen zur Baseline. Der mediane EDSS-Wert betrug 2,50; 249 Patienten hatten einen EDSS-Wert  $> 3,5$  zur Baseline. Die mittlere Dauer der Erkrankung seit den ersten Symptomen betrug 8,7 Jahre. Die Mehrheit der Patienten (73 %) hatte keine krankheitsmodifizierende Therapie während der letzten 2 Jahre vor Studieneinschluss erhalten. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Insgesamt 1.169 Patienten mit RMS erhielten in der Studie TOWER über einen variablen Behandlungszeitraum, der 48 Wochen nach Randomisierung des letzten Patienten endete, randomisiert

entweder 7 mg (n = 408) oder 14 mg (n = 372) Teriflunomid oder Placebo (n = 389). Alle Patienten wiesen die eindeutige Diagnose MS (basierend auf den McDonald-Kriterien [2005]) auf, die sich als schubförmiger klinischer Verlauf mit oder ohne Progression darstellte, und erlitten mindesten 1 Schub in dem der Studie vorausgegangenen Jahr oder mindestens 2 Schübe in den 2 der Studie vorausgegangenen Jahren. Bei Eintritt in die Studie wiesen die Patienten einen Wert von  $\leq 5,5$  auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) auf. Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 37,9 Jahre. Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (97,5 %), wobei eine Subgruppe der Patienten eine sekundär progressiv (0,8 %) oder eine progressiv schubförmig (1,7 %) verlaufende Multiple Sklerose aufwies. Die mittlere Anzahl von Schüben innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss betrug 1,4. Es liegen keine Daten zu Gadolinium aufnehmenden Läsionen bei Baseline vor. Der mediane EDSS-Wert betrug bei Studieneintritt 2,50, 298 Patienten hatten einen EDSS-Wert  $> 3,5$  zur Baseline. Die mittlere Dauer der Erkrankung seit den ersten Symptomen betrug 8,0 Jahre. Die Mehrheit der Patienten (67,2 %) hatte keine krankheitsmodifizierende Therapie während der letzten 2 Jahre vor Studieneinschluss erhalten. Die Ergebnisse der Studie sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1 - Wichtigste klinische Ergebnisse (zugelassene Wirkstärke, ITT Population)**

	TEMZO-Studie		TOWER-Studie	
	Teriflunomid 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomid 14 mg 370	Placebo 388
<b>N</b>				
<b>Klinische Endpunkte</b>				
Jährliche Schubrate	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Risikodifferenz (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Schubfrei Woche 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Hazard Ratio (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,72 (0,58; 0,89)**		0,63 (0,50; 0,79)****	
Über 3 Monate bestätigte Behinderungsprogression	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Woche 108				
<i>Hazard Ratio (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
Über 6 Monate bestätigte Behinderungsprogression	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Woche 108				
<i>Hazard Ratio (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
<b>MRT-Endpunkte</b>				
Änderung der Krankheitslast (BOD)	0,72	2,21		
Woche 108				
<i>Änderung bezogen auf Placebo</i>	67%***			
Mittlere Anzahl an Gd-aufnehmende Läsionen zu Woche 108	0,38	1,18	Nicht ermittelt	
<i>Änderungen bezogen auf Placebo (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Anzahl einmaliger aktiver Läsionen/Scan	0,75	2,46		
<i>Änderungen bezogen auf Placebo (CI<sub>95%</sub>)</i>	69 % (59 %; 77 %)****			

\*\*\*\* p < 0,0001 \*\*\* p < 0,001 \*\* p < 0,01 \* p < 0,05 verglichen zu Placebo

(1) BOD: Krankheitslast: Gesamtläsionsvolumen (T2-hyperintens und T1-hypointens) in ml

Wirksamkeit bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität:

Ein übereinstimmender Behandlungseffekt auf Schübe und die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression über 3 Monate wurde bei einer Subgruppe von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität in der TEMSO (n = 127) beobachtet. Auf Grundlage des Studiendesigns war hohe Krankheitsaktivität definiert als 2 oder mehr Schübe in einem Jahr in Verbindung mit einer oder mehr Gadolinium aufnehmenden Läsion/en in der MRT-Untersuchung. Eine vergleichbare Subgruppenanalyse wurde in der TOWER-Studie nicht durchgeführt, da keine MRT-Daten erhoben wurden.

Es sind keine Daten zu Patienten, die auf eine volle und adäquate Behandlung (normalerweise mindestens 1 Jahr Behandlung) mit Interferon beta nicht angesprochen haben, vorhanden. Diese Patienten sollten während der Therapie im vergangenen Jahr mindestens 1 Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens 1 Gadolinium aufnehmende Läsion aufweisen oder es waren Patienten mit unveränderter oder erhöhter Schubrate in dem vorausgehenden Jahr, verglichen mit den vorhergehenden 2 Jahren.

TOPIC war eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die die tägliche Gabe von 7 mg und 14 mg Teriflunomid über einen Zeitraum von 108 Wochen bei Patienten (Durchschnittsalter 32,1 Jahre) mit einem ersten klinischen demyelinisierenden Ereignis untersuchte. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten der zweiten klinischen Episode (Schub). Insgesamt wurden 618 Patienten in die 7-mg-Teriflunomid-Gruppe (n = 205), in die 14-mg-Teriflunomid-Gruppe (n=216) und in die Placebo-Gruppe (n = 197) randomisiert. Das Risiko eines zweiten klinischen Schubes innerhalb von 2 Jahren betrug 35,9 % in der Placebo-Gruppe und 24,0 % in der 14-mg-Teriflunomid-Behandlungsgruppe (Hazard-Ratio: 0,57; 95 %-Konfidenzintervall: 0,38 bis 0,87; p = 0,0087). Die Ergebnisse der TOPIC-Studie bestätigten die Wirksamkeit von Teriflunomid bei RRMS (einschließlich früher RRMS mit einem ersten klinischen demyelinisierenden Ereignis und MRT-Läsionen, die zeitlich und räumlich disseminiert waren).

Die Wirksamkeit von Teriflunomid wurde mit der von subkutanem Interferon beta-1a (in der empfohlenen Dosis von 44 µg dreimal wöchentlich) bei 324 randomisierten Patienten in einer Studie (TENERE) mit einer Mindestbehandlungsdauer von 48 Wochen (maximal 114 Wochen) verglichen. Das Risiko eines Behandlungsversagens (bestätigter Schub oder dauerhaftes Absetzen der Behandlung, je nachdem, was zuerst eintrat) war der primäre Endpunkt. Die Anzahl Patienten mit einem dauerhaften Behandlungsabbruch in der Teriflunomid-14- mg-Gruppe betrug 22 von 111 (19,8 %), die Gründe waren Nebenwirkungen (10,8 %), fehlende Wirksamkeit (3,6 %), andere Gründe (4,5 %) und Lost-to-Follow-up (0,9 %). Die Anzahl der Patienten mit einem dauerhaften Behandlungsabbruch in der Interferon-beta-1a-Gruppe betrug 30 von 104 (28,8 %); die Gründe waren Nebenwirkungen (21,2 %), fehlende Wirksamkeit (1,9 %), andere Gründe (4,8 %) und schlechte Protokollcompliance (1 %). Teriflunomid 14 mg/Tag war bezüglich des primären Endpunktes Interferon beta-1a nicht überlegen: Der geschätzte prozentuale Anteil an Patienten mit Behandlungsversagen nach 96 Wochen betrug unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode 41,1 % versus 44,4 % (Teriflunomid 14 mg versus Interferon beta-1a, p = 0,5953).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für AUBAGIO eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter 0 bis 10 Jahren bei der Behandlung der Multiplen Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für AUBAGIO eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Multipler Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen liegt zwischen 1 und 4 Stunden nach Einnahme bei wiederholter oraler Verabreichung von Teriflunomid. Die Bioverfügbarkeit ist hoch (nahezu 100 %).

Nahrung hat keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid.

Ausgehend von den mittleren vorausgesagten pharmakokinetischen Parametern, die anhand der pharmakokinetischen Populationsanalyse (PopPK-Analyse) unter Verwendung der Daten von gesunden Probanden und MS-Patienten berechnet wurden, ist die Annäherung an die Steady-State-Konzentration langsam (d. h. etwa 100 Tage[3,5 Monate], um 95 % der Steady-State-Konzentrationen zu erreichen) und das geschätzte Akkumulationsverhältnis für die AUC beträgt etwa das 34-Fache.

### Verteilung

Teriflunomid wird weitgehend an Plasmaprotein gebunden (> 99 %), wahrscheinlich Albumin, und wird hauptsächlich im Plasma verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt 11 l nach einer einzelnen intravenösen (i. v.) Verabreichung. Allerdings ist dies sehr wahrscheinlich eine Unterschätzung, da bei Ratten eine weitreichende Organverteilung beobachtet wurde.

### Biotransformation

Teriflunomid wird mäßig verstoffwechselt und ist der einzige nachgewiesene Bestandteil im Plasma. Der primäre Biotransformationsweg für Teriflunomid ist die Hydrolyse, wobei die Oxidation ein Biotransformationsweg von untergeordneter Bedeutung ist. Sekundäre Biotransformationswege sind Oxidation, N-Acetylierung und Sulfatbindung.

### Elimination

Teriflunomid wird im Gastrointestinaltrakt hauptsächlich über die Galle als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden, und zwar sehr wahrscheinlich durch direkte Sekretion. Teriflunomid ist ein Substrat des Efflux-Transporters BCRP, der an der direkten Sekretion beteiligt sein könnte. Innerhalb von 21 Tagen werden 60,1 % der verabreichten Dosis über die Fäzes (37,5 %) und den Urin (22,6 %) ausgeschieden. Nach Durchführung einer beschleunigten Elimination mit Cholestyramin wurden zusätzliche 23,1 % gefunden (vor allem in Fäzes). Basierend auf einer individuellen Vorhersage der pharmakokinetischen Parameter unter Verwendung des PopPK-Modells von Teriflunomid bei gesunden Probanden und MS-Patienten betrug die mediane Halbwertszeit nach wiederholten Dosen von 14 mg etwa 19 Tage. Nach einer einzelnen i. v. Verabreichung beträgt die Gesamtkörperclearance von Teriflunomid 30,5 ml/h.

### *Verfahren zur beschleunigten Elimination: Cholestyramin und Aktivkohle*

Die Elimination von Teriflunomid aus dem Blutkreislauf kann durch die Verabreichung von Cholestyramin oder Aktivkohle beschleunigt werden, wahrscheinlich durch die Unterbrechung des Resorptionsprozesses im Darm. Teriflunomid-Konzentrationen, die während eines 11-tägigen Verfahrens zur Beschleunigung der Elimination von Teriflunomid mit entweder 8 g Cholestyramin dreimal täglich, 4 g Cholestyramin dreimal täglich oder 50 g Aktivkohle zweimal täglich nach Beenden der Teriflunomid-Behandlung gemessen wurden, haben gezeigt, dass diese Regime wirksam sind, um die Elimination von Teriflunomid zu beschleunigen, wobei sie zu einem Rückgang von mehr als 98 % der Plasmaspiegel von Teriflunomid führten. Cholestyramin wirkte hier schneller als Aktivkohle. Nach Abbrechen der Teriflunomid-Behandlung und Verabreichung von Cholestyramin 8 g dreimal täglich reduziert sich die Plasmakonzentration von Teriflunomid, bezogen auf den Ausgangswert: am Ende von Tag 1 auf 52 %, am Ende von Tag 3 auf 91 %, am Ende von Tag 7 auf 99,2 % und am Ende von Tag 11 auf 99,9 %. Die Wahl zwischen den drei Verfahren zur Elimination sollte von der Verträglichkeit des Patienten abhängig gemacht werden. Wenn Cholestyramin 8 g dreimal täglich nicht gut vertragen wird, kann Cholestyramin 4 g dreimal täglich angewendet werden. Alternativ kann auch Aktivkohle angewendet werden (die 11 Tage müssen nicht aufeinander folgen, wenn die Plasmaspiegel von Teriflunomid nicht schnell gesenkt werden müssen).

### Linearität/Nichtlinearität

Die systemische Exposition steigt proportional zur Dosis nach oraler Verabreichung von Teriflunomid 7 bis 14 mg an.

### Merkmale bei spezifischen Patientengruppen

*Geschlecht, ältere Menschen, Kinder und Jugendliche*

Verschiedene Quellen intrinsischer Variabilität wurden auf Grundlage der pharmakokinetischen PopPK-Analyse bei gesunden Probanden und MS-Patienten festgestellt: Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Ethnizität und Albumin- und Bilirubinspiegel. Jedoch bleibt ihr Einfluss begrenzt ( $\leq 31\%$ ).

### *Beeinträchtigung der Leber*

Leichte und mittelschwere Beeinträchtigungen der Leber hatten keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Beeinträchtigung der Leber nicht vorgesehen. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber ist Teriflunomid kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

### *Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

Eine schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Teriflunomid. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht vorgesehen.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Wiederholte orale Gaben von Teriflunomid an Mäuse, Ratten und Hunde über bis zu 3, 6 bzw. 12 Monate zeigten, dass die Hauptziele der Toxizität Knochenmark, Lymphorgane, Mundhöhle/Gastrointestinaltrakt, Fortpflanzungsorgane und Pankreas waren. Es gibt auch eine Evidenz für eine oxidative Wirkung auf Erythrozyten. Anämie, erniedrigte Thrombozytenzahl und Effekte auf das Immunsystem, einschließlich Leukopenie, Lymphopenie und sekundärer Infektionen, waren mit den Wirkungen auf das Knochenmark und/oder die Lymphorgane assoziiert. Die meisten dieser Effekte spiegeln den grundlegenden Wirkmechanismus der Verbindung (Hemmung der Zellteilung) wider. Tiere reagieren empfindlicher als Menschen auf die Pharmakologie und somit auf die Toxizität von Teriflunomid. Infolgedessen wurde bei Tieren eine Toxizität bei Expositionen, die den therapeutischen Konzentrationen beim Menschen entsprechen oder darunter liegen, beobachtet.

Teriflunomid erwies sich weder *in vitro* als mutagen noch *in vivo* als klastogen. Die Klastogenität, die *in vitro* beobachtet wurde, wurde als indirekte Wirkung in Zusammenhang mit dem Nukleotidpool-Ungleichgewicht, das sich aus der Pharmakologie der DHO-DH-Hemmung ergibt, verstanden. Der Nebenmetabolit TFMA (4-Trifluoromethylanilin) führte *in vitro*, aber nicht *in vivo* zu Mutagenität und Klastogenität.

Es gibt keine Evidenz für eine Karzinogenität bei Ratten und Mäusen.

Die Fertilität war bei Ratten trotz ungünstiger Wirkungen von Teriflunomid auf die männlichen Fortpflanzungsorgane, einschließlich reduzierter Spermienzahl, nicht beeinträchtigt. Bei den Nachkommen männlicher Ratten, denen vor der Paarung mit unbehandelten weiblichen Ratten Teriflunomid verabreicht worden war, wurden keine externen Missbildungen beobachtet. Teriflunomid war in Dosierungen im humantherapeutischen Bereich bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch und teratogen. Nebenwirkungen bei den Nachkommen wurden auch beobachtet, wenn Teriflunomid an trächtige Ratten während der Gestation und während der Laktation verabreicht wurde. Das Risiko einer über den Mann vermittelten embryo-fetalen Toxizität aufgrund der Teriflunomid-Behandlung gilt als niedrig. Die geschätzte Plasmaexposition der Frau über das Sperma eines behandelten Patienten ist schätzungsweise 100-mal niedriger als die Plasmaexposition nach einer oralen Dosis von 14 mg Teriflunomid.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Hyprolose

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Tablettenüberzug

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talkum

Macrogol 8000

Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen in Blisterkarten (14 und 28 Filmtabletten) und verpackt in Umkartons mit je 14, 28, 84 (3 Blisterkarten mit je 28) und 98 (7 Blisterkarten mit je 14) Filmtabletten. Jede Blisterkarte befindet sich in einer Schutzhülle.

Perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen (Aluminium-Aluminium) in Umkartons mit je 10 x 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Frankreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung in jedem Mitgliedsstaat vereinbart der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde ein Schulungsprogramm.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt nach Abstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde eines jeden Mitgliedsstaats, in dem Aubagio vermarktet wird, und nach deren Zustimmung sicher, dass zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens und danach alle Ärzte/Angehörige der

Gesundheitsberufe, die erwartungsgemäß Aubagio anwenden werden, die folgenden Materialien erhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe
- Patienteninformationskarte

Der Gesprächsleitfaden für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe wird die folgenden wichtigen Informationen beinhalten:

1. Die Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe sollen mit ihren Patienten die unten im Einzelnen genannten spezifischen Sicherheitsaspekte von Aubagio einschließlich der Untersuchungen und Vorsichtsmaßnahmen für eine sichere Anwendung wie folgt besprechen:

- Risiko einer Beeinträchtigung der Leberfunktion
  - Notwendigkeit von Leberfunktionsuntersuchungen vor und regelmäßig während der Behandlung
  - Aufklärung der Patienten über Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung und die Notwendigkeit, ihrem Arzt diese bei Auftreten zu berichten,
- Mögliches Risiko einer Teratogenität
  - Ausschluss einer Schwangerschaft vor Behandlungsbeginn
  - Aufklärung weiblicher Patienten im gebärfähigen Alter über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Kontrazeption vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Teriflunomid
  - Bei der Beendigung der Kontrazeption oder vor einer Änderung der Verhütungsmaßnahmen ist unverzüglich der Arzt zu informieren
  - Wird eine Patientin trotz der Anwendung von Verhütungsmaßnahmen schwanger, sollte sie die Einnahme von Teriflunomid abbrechen und sofort ihren Arzt aufsuchen. Dieser sollte:
    - mit der Patientin das beschleunigte Eliminationsverfahren in Betracht ziehen und mit ihr besprechen
    - die Patientin ermutigen, sich in ein Schwangerschaftsregister aufzunehmen lassen (in Ländern, in denen ein Schwangerschaftsregister geführt wird)
- Risiko einer Blutdruckerhöhung
  - Abklärung eines Bluthochdrucks in der Vorgeschichte und dass der Blutdruck während der Behandlung adäquat eingestellt werden sollte
  - Notwendigkeit der Blutdruckkontrolle vor und regelmäßig während der Behandlung,
- Risiko hämatologischer Wirkungen
  - Notwendigkeit von Kontrollen des großen Blutbildes vor und regelmäßig während der Behandlung bei entsprechenden Anzeichen und Symptomen
- Risiko von Infektionen/schwerwiegenden Infektionen
  - Gespräch über die Notwendigkeit, den Arzt zu informieren, falls Anzeichen und Symptome einer Infektion auftreten oder wenn der Patient andere Arzneimittel einnimmt, die Auswirkungen auf das Immunsystem haben

2. Erinnerung, dem Patienten die Patienteninformationskarte auszuhändigen, die Kontaktdaten des Arztes einzutragen sowie (falls notwendig) eine Ersatzkarte auszugeben;

3. Aufforderung der Patienten, ihren MS-Spezialisten oder Allgemeinmediziner zu informieren, wenn Anzeichen und Symptome auftreten wie sie in der Patienteninformationskarte aufgeführt sind;

4. Information über die Möglichkeit der regelmäßigen Zusendung einer Erinnerung an die Patienten über die ständige Notwendigkeit einer zuverlässigen Kontrazeption während der Behandlung.

Die Patienteninformationskarte wird die folgenden wichtigen Informationen enthalten:

1. Eine Erinnerung der Patienten und aller an ihrer Behandlung beteiligten Ärzte, dass die Patientin/der Patient mit Teriflunomid behandelt wird, einem Arzneimittel, welches:

- bei Frauen im gebärfähigen Alter die gleichzeitige Anwendung von Maßnahmen für eine zuverlässige Kontrazeption erforderlich macht
- den Ausschluss einer Schwangerschaft vor der Behandlung erforderlich macht
- die Leberfunktion beeinträchtigt

- Auswirkungen auf das Blutbild und das Immunsystem hat
2. Informationen zur Aufklärung des Patienten:
- auf bestimmte Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung oder eine Infektion hinweisen können, zu achten und bei deren Auftreten sofort ihren Arzt/ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren
  - über die Notwendigkeit von Maßnahmen/Untersuchungen vor und während der Teriflunomid-Behandlung
  - Erinnerung weiblicher Patienten, ihren Arzt zu informieren wenn sie stillen
  - Bei Frauen im gebärfähigen Alter
    - auf die Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Kontrazeption während der Behandlung mit Teriflunomid hinzuweisen
    - die Behandlung mit Teriflunomid sofort abzubrechen, wenn sie vermuten, schwanger zu sein und unverzüglich ihren Arzt zu kontaktieren
  - Erinnerung der Patienten, den an ihrer Behandlung beteiligten Ärzten/dem medizinischen Fachpersonal die Patienteninformationskarte vorzuzeigen (besonders bei medizinischen Notfällen oder wenn ein neuer Arzt beteiligt wird)
  - Aufzeichnung des Datums der ersten Verordnung und der Kontaktdaten des verordnenden Arztes
3. Aufforderung der Patienten, die Packungsbeilage gründlich zu lesen
4. Im Falle einer Schwangerschaft:
- Erinnerung der Patienten und Ärzte an das beschleunigte Auswaschverfahren
  - Erinnerung von Patienten und Ärzten an das Schwangerschaftsregister (in Ländern, in denen ein Schwangerschaftsregister geführt wird)



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AUBAGIO 14 mg Filmtabletten  
Teriflunomid

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 14 mg Teriflunomid.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
84 (3 Blisterkarten mit je 28) Filmtabletten  
98 (7 Blisterkarten mit je 14) Filmtabletten  
10 x 1 Filmtablette

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F – 75008 Paris  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

AUBAGIO

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG**

**SCHUTZHÜLLE DER BLISTERKARTE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AUBAGIO 14 mg Filmtabletten  
Teriflunomid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 14 mg Teriflunomid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F - 75008 Paris  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Nicht zutreffend.

## ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

### BLISTERKARTE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AUBAGIO 14 mg Filmtabletten  
Teriflunomid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 14 mg Teriflunomid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Filmtabletten  
28 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

##### Wochentage

Mo  
Di  
Mi  
Do  
Fr  
Sa  
So

Woche 1 (Blisterkarten mit je 14 und 28)

Woche 2 (Blisterkarten mit je 14 und 28)

Woche 3 (Blisterkarten mit je 28)

Woche 4 (Blisterkarten mit je 28)

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F - 75008 Paris  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Nicht zutreffend.



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**PERFORIERTE BLISTER ZUR ABGABE VON EINZELDOSEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AUBAGIO 14 mg Tabletten  
Teriflunomid

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

sanofi-aventis groupe

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**  
**BLISTERPACKUNG FÜR BLISTERKARTE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AUBAGIO 14 mg

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### AUBAGIO 14 mg Filmtabletten Teriflunomid

- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

#### **Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist AUBAGIO und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AUBAGIO beachten?
3. Wie ist AUBAGIO einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AUBAGIO aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist AUBAGIO und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist AUBAGIO?**

AUBAGIO enthält den Wirkstoff Teriflunomid.

##### **Wofür wird AUBAGIO angewendet?**

AUBAGIO wird bei Erwachsenen zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) angewendet.

##### **Was ist Multiple Sklerose?**

MS ist eine chronische Erkrankung, die das Zentralnervensystem (ZNS) betrifft. Das ZNS umfasst das Gehirn und das Rückenmark. Bei Multipler Sklerose wird durch eine Entzündung die schützende Hülle (die sogenannte Myelinscheide) der Nerven im ZNS zerstört. Der Verlust der Myelinscheide wird als Demyelinisierung bezeichnet. Dadurch werden die Nerven daran gehindert, korrekt zu funktionieren.

Menschen mit schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose erleiden wiederholte Schübe der körperlichen Symptome, welche entstehen, da ihre Nerven nicht korrekt funktionieren. Diese Symptome sind von Patient zu Patient unterschiedlich, umfassen jedoch meist:

- Schwierigkeiten beim Gehen
- Sehstörungen
- Gleichgewichtsstörungen

Die Symptome können sich nach einem Schub vollständig zurückbilden, aber im Laufe der Zeit können einige Symptome auch zwischen den Schüben weiter bestehen. Dies kann zu körperlichen Behinderungen führen, die Ihre Alltagsaktivitäten beeinträchtigen können.

## **Wie AUBAGIO wirkt**

AUBAGIO hilft, das Zentralnervensystem gegen Angriffe des Immunsystems zu schützen, indem es die Vermehrung der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) einschränkt. Dies begrenzt die Entzündung, die zu den Nervenschäden bei MS führt.

## **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AUBAGIO beachten?**

### **AUBAGIO darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie unter schweren Leberproblemen leiden,
- wenn Sie **schwanger** sind oder vermuten, schwanger zu sein, oder wenn Sie stillen,
- wenn Sie an einer schweren Erkrankung leiden, die Ihr Immunsystem beeinträchtigt (z. B. Aids),
- wenn Sie schwere Probleme mit Ihrem Knochenmark haben oder bei Ihnen die Anzahl an roten oder weißen Blutkörperchen niedrig oder die Anzahl an Blutplättchen vermindert ist.
- wenn Sie eine schwere Infektion haben,
- wenn Sie unter schweren Nierenproblemen leiden, die eine Dialyse erforderlich machen,
- wenn der Proteinspiegel in Ihrem Blut sehr niedrig ist (Hypoproteinämie).

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie AUBAGIO einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie AUBAGIO einnehmen,

- wenn Sie Leberprobleme haben. Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um zu überprüfen, wie gut Ihre Leber funktioniert. Wenn die Untersuchungsergebnisse ein Problem mit Ihrer Leber aufdecken, wird Ihr Arzt die Behandlung mit AUBAGIO eventuell beenden. Bitte lesen Sie Abschnitt 4.
- wenn Sie an Bluthochdruck (Hypertonie) leiden, ganz gleich ob dieser mit Medikamenten kontrolliert ist oder nicht. AUBAGIO kann zu einem Anstieg des Blutdrucks führen. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck während der Behandlung regelmäßig überprüfen. Bitte lesen Sie Abschnitt 4.
- wenn Sie sich einer Impfung unterziehen werden.
- wenn Sie eine Infektion haben. Bevor Sie AUBAGIO einnehmen, wird Ihr Arzt sicherstellen, dass Sie genug weiße Blutkörperchen und Blutplättchen in Ihrem Blut aufweisen. Da AUBAGIO die Anzahl der weißen Blutkörperchen im Blut senkt, kann das Ihre Widerstandsfähigkeit bei Infektionen beeinflussen. Ihr Arzt kann bei Ihnen eine Blutuntersuchung durchführen, um so die Anzahl an weißen Blutkörperchen zu überprüfen, wenn Sie glauben, eine Infektion zu haben. Bitte lesen Sie Abschnitt 4.

AUBAGIO kann gelegentlich Probleme mit der Lunge oder den Nerven in Ihren Armen oder Beinen hervorrufen. Für weitere Informationen hierzu lesen Sie bitte Abschnitt 4.

Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie AUBAGIO einnehmen.

### **Kinder und Jugendliche**

AUBAGIO sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Die Wirkungen des Arzneimittels sind bei dieser Altersgruppe unbekannt.

### **Einnahme von AUBAGIO zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie bitte insbesondere Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Leflunomid, Methotrexat und andere Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen (sie werden oft als Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren bezeichnet),
- Rifampicin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose und anderen Infektionen),
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin zur Behandlung von Epilepsie,
- Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen),
- Repaglinid, Pioglitazon, Nateglinid oder Rosiglitazon zur Behandlung von Diabetes,
- Daunorubicin, Doxorubicin, Paclitaxel oder Topotecan zur Behandlung von Krebs,
- Duloxetin zur Behandlung von Depressionen, Harninkontinenz oder Nierenerkrankungen bei Diabetes,
- Alosetron zur Behandlung von schwerem Durchfall,
- Theophyllin zur Behandlung von Asthma,
- Tizanidin, ein Muskelrelaxans,
- Warfarin, ein Gerinnungshemmer, der zur Verdünnung des Blutes (d. h., damit es flüssiger wird) angewendet wird, um Blutgerinnsel zu verhindern,
- orale Kontrazeptiva (die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten),
- Cefaclor, Benzylpenicillin (Penicillin G), Ciprofloxacin zur Behandlung von Infektionen,
- Indometacin, Ketoprofen zur Behandlung von Schmerzen oder Entzündungen,
- Furosemid zur Behandlung von Herzerkrankungen,
- Cimetidin zur Reduzierung der Magensäure,
- Zidovudin zur Behandlung von HIV-Infektionen,
- Rosuvastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin zur Behandlung von Hypercholesterolämie (erhöhte Cholesterinspiegel im Blut),
- Sulfasalazin zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen oder rheumatoider Arthritis,
- Cholestyramin bei hohen Cholesterolspiegeln oder zur Linderung des Juckreizes bei Lebererkrankungen,
- Aktivkohle zur Verminderung der Aufnahme von Arzneimitteln oder anderer Substanzen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

**Nehmen Sie AUBAGIO nicht** ein, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, **schwanger zu sein**.

Wenn Sie schwanger sind oder werden, während Sie AUBAGIO einnehmen, ist das Risiko, ein Kind mit Geburtsfehlern zu bekommen, erhöht. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen AUBAGIO nicht ohne Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie planen, nach dem Ende der Behandlung mit AUBAGIO schwanger zu werden, da Sie sicherstellen müssen, dass AUBAGIO fast vollständig aus Ihrem Körper ausgeschieden wurde, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Die natürliche Ausscheidung des Arzneimittels kann bis zu 2 Jahren dauern. Die Dauer kann mithilfe bestimmter Arzneimittel, die das Entfernen von AUBAGIO aus Ihrem Körper beschleunigen, auf wenige Wochen reduziert werden. In jedem Fall sollte durch eine Blutuntersuchung bestätigt werden, dass AUBAGIO ausreichend aus Ihrem Körper entfernt wurde. Außerdem benötigen Sie die Bestätigung Ihres behandelnden Arztes, dass die AUBAGIO-Spiegel in Ihrem Blut niedrig genug sind, um es zu erlauben, schwanger zu werden.

Für weitere Informationen zu den Laboruntersuchungen suchen Sie bitte Ihren Arzt auf.

Wenn Sie während der Behandlung mit AUBAGIO oder in den zwei Jahren nach Beendigung der Behandlung vermuten, schwanger zu sein, müssen Sie **unverzüglich** Ihren Arzt aufsuchen und einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Wenn der Test bestätigt, dass Sie schwanger sind, kann Ihr Arzt Ihnen eine Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln vorschlagen, um AUBAGIO schnell und ausreichend aus Ihrem Körper zu entfernen, da dies das Risiko für Ihr Kind senken kann.

### Verhütung

Sie müssen während und nach der Behandlung mit AUBAGIO eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Teriflunomid bleibt über lange Zeit nach Beenden der Einnahme in Ihrem Blut. Wenden Sie auch nach Beenden der Behandlung weiter eine wirksame Verhütungsmethode an.

- Tun Sie dies so lange, bis die AUBAGIO-Spiegel in Ihrem Blut niedrig genug sind. Ihr Arzt wird dies überprüfen.

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie beste Methode zur Verhütung sowie bei jedem eventuell erforderlichen Wechsel der Verhütungsmethode.

Nehmen Sie AUBAGIO nicht ein, wenn Sie stillen, da Teriflunomid in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

AUBAGIO kann zu Schwindelgefühl führen, was Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit einschränken kann. Wenn diese Nebenwirkung bei Ihnen auftritt, führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen.

### **AUBAGIO enthält Lactose**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie AUBAGIO daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

## **3. Wie ist AUBAGIO einzunehmen?**

Die Behandlung mit AUBAGIO wird von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose überwacht werden.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Filmtablette (14 mg) einmal täglich.

### Art der/Hinweise zur Anwendung

AUBAGIO ist zum Einnehmen bestimmt. AUBAGIO wird täglich als Einzeldosis zu einer beliebigen Tageszeit eingenommen.

Sie sollten die Tabletten unzerkaut mit etwas Wasser einnehmen.

AUBAGIO kann mit Nahrung oder unabhängig davon eingenommen werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von AUBAGIO eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine zu große Menge von AUBAGIO eingenommen haben, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Es könnten bei Ihnen ähnliche Nebenwirkungen auftreten, wie unter Abschnitt 4. beschrieben.

### **Wenn Sie die Einnahme von AUBAGIO vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.

### **Wenn Sie die Einnahme von AUBAGIO abbrechen**

Beenden Sie die Einnahme von AUBAGIO nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Das Gleiche gilt für Dosisänderungen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen können bei Einnahme dieses Arzneimittels auftreten.

## **Schwere Nebenwirkungen**

**Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bei sich feststellen:**

- Allergische Reaktionen, die die Symptome Ausschlag, Quaddeln, Anschwellen der Lippen, der Zunge oder des Gesichts sowie plötzlich auftretende Schwierigkeiten beim Atmen einschließen können.
- Schwere Hautreaktionen, die die Symptome Hautausschlag, Bläschenbildung oder Geschwüre im Mund einschließen können.
- Schwere Infektionen oder Sepsis (eine unter Umständen lebensbedrohliche Infektion), die die Symptome hohes Fieber, Zittern, Schüttelfrost, verringerte Urinausscheidung oder Verwirrung einschließen können.
- Schwerwiegende Lebererkrankungen, die die Symptome Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel, dunklerer Urin als normal, ungeklärte Übelkeit und Erbrechen oder Bauchschmerzen einschließen können.
- Entzündung der Lunge, die die Symptome Kurzatmigkeit oder anhaltenden Husten einschließen kann.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die die Symptome starke Schmerzen im oberen Bauchbereich, die Sie auch in Ihrem Rücken spüren können, sowie Übelkeit oder Erbrechen einschließen kann.

## **Weitere Nebenwirkungen sind:**

**Sehr häufige** Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Durchfall, Übelkeit
- Erhöhung der ALT (Anstieg der Blutspiegel bestimmter Leberenzyme) - durch Untersuchungen nachgewiesen
- verminderte Haardichte

**Häufige** Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Grippe, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Bronchitis, Nebenhöhlenentzündung (Sinusitis), Halsschmerzen und Schluckbeschwerden, Blasenentzündung, viraler Magen-Darm-Infekt, Lippenherpes, Zahninfektion, Kehlkopfentzündung (Laryngitis), Fußpilzinfektion
- Laborwerte: verringerte Anzahl der roten Blutkörperchen (Anämie), Veränderungen der Leberwerte und der Werte der weißen Blutkörperchen (siehe Abschnitt 2) sowie Feststellung erhöhter Werte eines Muskelenzyms (Kreatin-Phosphokinase) wurden beobachtet
- leichte allergische Reaktionen
- Gefühl der Ängstlichkeit
- Kribbeln, Schwächegefühl, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerz im unteren Rücken oder in den Beinen (Ischialgie); Taubheitsgefühl, Brennen, Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Fingern (Karpaltunnelsyndrom)
- Spüren des Herzschlags/Herzklopfen
- Anstieg des Blutdrucks
- Übelkeit (Erbrechen), Zahnschmerzen, Oberbauchschmerzen
- Ausschlag, Akne
- Schmerzen in den Sehnen, Gelenken, Knochen, Muskelschmerz (Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems)
- häufigerer Harndrang als üblich
- heftige Perioden (Menstruation)
- Schmerz
- Gewichtsverlust



**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- verringerte Anzahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- erhöhte Empfindlichkeit, insbesondere der Haut; stechender oder pochender Schmerz entlang eines Nervs oder mehrerer Nerven, Störung der Nervenfunktion in Armen oder Beinen (periphere Neuropathie)

**Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Nagelerkrankungen
- Energiemangel oder Schwächegefühl (Asthenie)

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist AUBAGIO aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem Verfalldatum, das auf dem Umkarton, der Schutzhülle und der Blisterkarte nach „Verwendbar bis“ angegeben ist, nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was AUBAGIO enthält**

- Der Wirkstoff ist Teriflunomid. Jede Tablette enthält 14 mg Teriflunomid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hyprolose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Titandioxid (E171), Talk, Macrogol 8000, Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132).

### **Wie AUBAGIO aussieht und Inhalt der Packung**

AUBAGIO 14 mg Filmtabletten (Tabletten) sind hell- bis pastellblaue, fünfeckige Filmtabletten mit Aufdruck auf einer Seite („14“) und Prägung des Unternehmenslogos auf der anderen Seite.

AUBAGIO ist erhältlich in Faltschachteln zu je:

- 14, 28, 84 und 98 Tabletten in Blisterkarten mit integrierten Aluminium-Blisterpackungen;
- 10 x 1 Tablette in allen perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen (aus Aluminium).

Es werden in Ihrem Land möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Frankreich

**Hersteller**

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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.  
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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Genzyme S.A.S.  
Information médicale: tél: +33 (0) 800 100 499

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**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 24 515

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR EINE EMPFEHLUNG ZUR ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Teriflunomid zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Kumulativ sind insgesamt 39 Einzelfallberichte von potenzieller interstitieller Lungenerkrankung (ILD) erfasst worden, von denen drei Fälle einen möglichen kausalen Zusammenhang mit Teriflunomid aufwiesen. Da ILD ein schwerwiegendes, unter Umständen tödliches Ereignis sein kann, sollte dieses als „nach der Markteinführung berichtet“ zum Abschnitt 4.4 der Fachinformation hinzugefügt werden und nicht nur als „im Zusammenhang mit der Muttersubstanz Leflunomid berichtet“ dokumentiert werden. Auf Grund der langen Halbwertszeit des Wirkstoffes sollte ebenfalls eine Empfehlung zur Einleitung einer beschleunigten Elimination im Falle des Auftretens von Lungensymptomen eingefügt werden. In der Tabelle in Abschnitt 4.8 sollte weiterhin ILD von „sehr selten“ zu „nicht bekannt“ verschoben und die Bezugnahme auf Leflunomid entfernt werden.

In der Zeit nach der Markteinführung wurden 121 Ereignisse von Lebererkrankungen (26 % aller Ereignisse) als in Zusammenhang mit Teriflunomid stehend beurteilt. Der Anstieg an ALT ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ ) in Kombination mit einem Anstieg an Gesamtbilirubin ( $> 2 \times \text{ULN}$ ) weist auf einen arzneimittelinduzierten Leberschaden hin und zeigt, dass Teriflunomid nicht nur mit nicht-schwerwiegenden Anstiegen der Leberenzymwerte, sondern auch mit schwerwiegenden Ereignissen der Leber wie „akute Hepatitis“ assoziiert ist. Letzteres sollte zum Abschnitt 4.8 der Fachinformation mit nicht bekannter Häufigkeit hinzugefügt werden. Zusätzlich sollten die Nebenwirkungen „Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht“, „Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht“ und „Aspartat-Aminotransferase erhöht“ von der Systemorganklasse (SOC) „Untersuchungen“ zur SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ verschoben werden.

Basierend auf der Vielzahl an Fällen von Asthenie (kumulativ 5873 Fälle), die nach der Markteinführung berichtet wurden, und unter Berücksichtigung, dass Asthenie ebenfalls in der Fachinformation der Muttersubstanz Leflunomid gelistet ist, sollte Asthenie als mögliche Nebenwirkung von Teriflunomid der Tabelle in Abschnitt 4.8. der Fachinformation mit nicht bekannter Häufigkeit hinzugefügt werden.

Zehn Fälle von Nagelerkrankungen mit einer möglichen Kausalität zu Teriflunomid wurden nach der Markteinführung berichtet. Bei sechs dieser Fälle verschwand die Erkrankung nach dem Absetzen des Arzneimittels wieder (positive *De-challenge*). Es wird ebenfalls festgestellt, dass Nagelverlust und andere Nagelerkrankungen häufig mit Haarausfall oder ausgedünntem Haar einhergehen, was einen möglichen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus vermuten lässt. Alopezie ist eine bekannte Nebenwirkung von Teriflunomid. Daher sollten „Nagelerkrankungen“ der Tabelle in Abschnitt 4.8. der Fachinformation als mögliche Nebenwirkung mit nicht bekannter Häufigkeit hinzugefügt werden.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Teriflunomid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Teriflunomid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.