

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUBAGIO 14 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 14 mg терифлуномид (teriflunomide).

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка съдържа 72 mg лактоза (като монохидрат) и 0,3 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлосини до пастелносини петоъгълни филмирани таблетки с отпечатано на едната страна означение ('14') и гравирано фирмено лого върху другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AUBAGIO е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (моля, направете справка с точка 5.1 за важна информация относно популацията, за която е установена ефикасност).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Дозировка

Препоръчителната доза терифлуномид е 14 mg веднъж дневно.

Специални популации

Популация в старческа възраст

AUBAGIO трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на възраст 65 години и повече, поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, които не провеждат диализа.

Не е правена оценка при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които провеждат диализа.

Терифлуномид е противопоказан при тази популация (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Терифлуномид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на терифлуномид при деца на възраст от 10 до под 18 години не е установена. Няма съответна употреба на терифлуномид при деца на възраст от раждането до под 10 години при лечението на множествена склероза.

Липсват данни.

Начин на приложение

Филмираните таблетки са предназначени за перорално приложение. Таблетките трябва да се гълтат цели с малко вода. AUBAGIO може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh).

Бременни жени или жени с детороден потенциал, които не прилагат надеждна контрацепция по време на лечението с терифлуномид и след него, докато плазмените нива са над 0,02 mg/l (вж. точка 4.6). Трябва да се изключи бременност преди започване на лечението (вж. точка 4.6).

Кърмачки (вж. точка 4.6).

Пациенти с тежки имунодефицитни състояния, например придобит имунодефицитен синдром (СПИН).

Пациенти със значимо нарушение на костномозъчната функция или значима анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения.

Пациенти с тежка активна инфекция до оздравяване (вж. точка 4.4).

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, тъй като липсва достатъчно клиничен опит за тази група пациенти.

Пациенти с тежка хипопротеинемия, например при нефротичен синдром.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяване

Преди лечението

Преди започване на лечението с терифлуномид трябва да се оценят:

- кръвно налягане
- аланин аминотрансфераза/серумна глутамат-пируват трансaminaза (ALT/SGPT)
- пълна кръвна картина, включително диференциално броене на бели кръвни клетки и брой на тромбоцитите.

По време на лечението

По време на лечението с терифлуномид трябва да се проследяват:

- кръвно налягане
 - Периодично проверяване
- аланин аминотрансфераза/серумна глутамат-пируват трансминаза (ALT/SGPT)
 - Чернодробните ензими трябва да се оценяват най-малко на всеки четири седмици през първите 6 месеца от лечението и редовно след това.
 - Да се обмисли допълнително проследяване, когато AUBAGIO се прилага при пациенти с предшестващи чернодробни нарушения, прилага се с други потенциално хепатотоксични лекарства, или в зависимост от наличието на клинични признаци и симптоми като необяснимо гадене, повръщане, болка в корема, умора, анорексия или жълтеница и/или тъмна урина. Чернодробните ензими трябва да се оценяват на всеки две седмици през първите 6 месеца от лечението и най-малко на всеки 8 седмици след това, в продължение на 2 години от началото на лечението.
 - При ALT/SGPT между 2 и 3 пъти над горната граница на нормата, проследяването трябва да се извършва ежеседмично.
- пълна кръвна картина трябва да се изследва според клиничните признаци и симптоми (напр. инфекции) по време на лечението.

Процедура за ускорено елиминиране

Елиминирането на терифлуномид от плазмата е бавно. Без процедура за ускорено елиминиране са необходими средно 8 месеца за достигане на плазмени концентрации под 0,02 mg/l, въпреки че поради индивидуални различия в клирънса на веществото, това може да отнеме до 2 години. Процедурата за ускорено елиминиране може да се приложи по всяко време след преустановяване на лечението с терифлуномид (вж. точки 4.6 и 5.2 за детайли относно процедурата).

Чернодробни ефекти

При пациенти, приемащи терифлуномид, са наблюдавани повишения на чернодробните ензими (вж. точка 4.8). Тези повишения са настъпили главно през първите 6 месеца от лечението.

По време на лечението с терифлуномид са наблюдавани случаи на лекарственоиндуцирано чернодробно увреждане (drug-induced liver injury – DILI), понякога животозастрашаващо. Повечето случаи на DILI са възникнали с време до началото няколко седмици или няколко месеца след започване на лечението с терифлуномид, но DILI може да се появи и при продължителна употреба.

Рискът за повишаване на чернодробните ензими и DILI при терифлуномид може да бъде по-висок при пациенти с предшестващо чернодробно нарушение, съпътстващо лечение с други хепатотоксични лекарства и/или консумация на значителни количества алкохол. Поради това пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на чернодробно увреждане.

Терапията с терифлуномид трябва да се преустанови и да се обмисли ускорена процедура за елиминиране, ако има съмнение за чернодробно увреждане. Да се обмисли преустановяване на терапията с терифлуномид при потвърдено повишение на чернодробните ензими (повече от 3 пъти над ГГН).

В случай на преустановяване на лечението трябва да се провеждат чернодробни изследвания до нормализиране на нивата на трансминазите.

Хипопротеинемия

Тъй като терифлуномид се свързва във висока степен с плазмените белтъци и степента на свързване зависи от концентрацията на албумин, при пациенти с хипопротеинемия, например при нефротичен

синдром, се очаква плазмените концентрации на несвързания терифлуномид да са повишени. Терифлуномид не трябва да се прилага при пациенти в състояния на тежка хипопротеинемия.

Кръвно налягане

По време на лечение с терифлуномид може да настъпи повишаване на кръвното налягане (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да се проверява преди започване на лечението с терифлуномид и периодично след това. Повишеното кръвно налягане трябва да се лекува по подходящ начин преди започване и по време на лечението с терифлуномид.

Инфекции

Започването на лечение с терифлуномид трябва да се отложи при пациенти с тежка активна инфекция до излекуването ѝ.

При плацебо-контролирани проучвания с терифлуномид не е наблюдавано увеличаване на сериозните инфекции (вж. точка 4.8). Предвид обаче имуномодулиращия ефект на терифлуномид, ако пациентът развие сериозна инфекция, трябва да се обмисли спиране на лечението с AUBAGIO, а преди възобновяване на терапията трябва да се оценят отново ползите и рисковете. Поради дългия полуживот може да се обмисли ускорено елиминиране с холестирамин или въглен.

Пациентите, получаващи AUBAGIO, трябва да бъдат инструктирани да уведомяват лекаря при поява на симптоми на инфекции. Пациентите с активни остри или хронични инфекции не трябва да започват лечение с AUBAGIO, докато инфекциите не бъдат излекувани.

Безопасността на терифлуномид при индивиди с латентна туберкулозна инфекция не е установена, тъй като при клиничните изпитвания не е извършван систематично скрининг за туберкулоза. При пациентите с положителни тестове при скрининг за туберкулоза приложете лечение според стандартната медицинска практика преди терапията с AUBAGIO.

Респираторни реакции

Има съобщения за интерстициална белодробна болест (ИББ) при лечение с терифлуномид по време на постмаркетинговата употреба. Съобщава се за ИББ и влошаване на съществуваща ИББ по време на лечение с лефлуномид, основно съединение на терифлуномид. Рискът се повишава при лекувани с лефлуномид пациенти, които са имали анамнеза за ИББ.

ИББ може да се появи остро по всяко време на лечението с различна клинична картина.

ИББ може да бъде с летален изход. Нова поява или влошаване на белодробните симптоми, като например упорита кашлица и диспнея, могат да станат причина за преустановяване на лечението и за по-нататъшни изследвания при нужда. Ако е необходимо спиране на лекарствения продукт, трябва да се обмисли започване на процедура за ускорено елиминиране.

Хематологични ефекти

Наблюдавано е средно намаляване с по-малко от 15% спрямо изходното ниво, засягащо броя на белите кръвни клетки (вж. точка 4.8) Като предпазна мярка преди започване на лечението с AUBAGIO трябва да има скорошно изследване на пълна кръвна картина, включително диференциално броене на белите кръвни клетки и брой тромбоцити, както и изследване на пълна кръвна картина по време на лечението с AUBAGIO при необходимост според клиничните признаци и симптоми (например инфекции).

При пациенти с предшестваща анемия, левкопения и/или тромбоцитопения, а също и при пациенти с нарушена функция на костния мозък или при такива с риск от потискане на костния мозък, рискът от хематологични нарушения е по-висок. При възникване на такива ефекти трябва да се обмисли процедурата за ускорено елиминиране (вж. по-горе) за намаляване на плазмените нива на терифлуномид.

В случаи на тежки хематологични реакции, включително панцитопения, AUBAGIO и всяко съпътстващо миелосупресивно лечение трябва да се преустановят и да се обмисли приложението на процедура за ускорено елиминиране на терифлуномид.

Кожни реакции

Съобщени са случаи на сериозни кожни реакции, понякога с летален изход, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) при употреба на AUBAGIO.

Ако се наблюдават кожни и/или лигавични реакции (улцерозен стоматит), които предизвикват съмнение за тежки генерализирани кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза - синдром на Lyell или лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми), терифлуномид и всяко друго възможно свързано с тези реакции лечение трябва да се преустановят и незабавно да се приложи ускорена процедура. В такива случаи при пациентите не трябва да има повторна експозиция на терифлуномид (вж. точка 4.3).

При употреба на терифлуномид се съобщава за нова поява на псориазис (включително пустулозен псориазис) и влошаване на съществуващ от преди псориазис. Може да се обмисли прекратяване на лечението и започване на процедура за ускорено елиминиране, като се вземе предвид заболяването на пациента и медицинската анамнеза.

Периферна невропатия

При пациенти, приемащи AUBAGIO, има съобщения за случаи на периферна невропатия (вж. точка 4.8). Повечето пациенти са имали подобрене след преустановяване на лечението с AUBAGIO. Обаче е имало широка вариабилност в крайния изход, например при някои пациенти невропатията е отзвучала, а при други пациенти симптомите са персистирали. Ако пациент, приемащ AUBAGIO, развие потвърдена периферна невропатия, обмислете преустановяване на терапията с AUBAGIO и извършване на процедура за ускорено елиминиране.

Ваксинация

Две клинични проучвания са показали, че ваксинациите към инактивиран неоантиген (първа ваксинация) или вече срещан антиген (повторна експозиция) са безопасни и ефективни по време на лечение с AUBAGIO. Употребата на живи атеноирирани ваксини може да носи риск от инфекции и следователно трябва да се избягва.

Имуносупресивни или имуномодулиращи терапии

Тъй като лефлуномид е изходното съединение на терифлуномид, не се препоръчва съпътстващо приложение на терифлуномид и лефлуномид.

Съпътстващо приложение с антинеопластични и имуносупресивни терапии, използвани за лечение на МС, не е оценявано. Проучвания за безопасност, при които терифлуномид е прилаган съпътстващо с интерферон бета или с глатирамеров ацетат за срок до една година, не са показали никакви конкретни съображения за безопасност, но е наблюдавана по-висока честота на нежеланите реакции в сравнение с монотерапията с терифлуномид. Дългосрочната безопасност на тези комбинации при лечението на множествената склероза не е установена.

Преминаване към/или от лечение с AUBAGIO

На базата на клиничните данни, свързани със съпътстващото приложение на терифлуномид с интерферон бета или с глатирамеров ацетат, не се изисква период на изчакване при започване на терифлуномид след интерферон бета или глатирамеров ацетат, или при започването на интерферон бета или глатирамеров ацетат след терифлуномид.

Поради дългия полуживот на натализумаб едновременна експозиция, и следователно имунни ефекти, могат да настъпват до 2-3 месеца след преустановяване на натализумаб, ако приложението на AUBAGIO е започнало веднага. Поради това е необходимо повишено внимание при преминаване на пациентите от натализумаб на AUBAGIO.

Въз основа на полуживота на финголимод, за изчистването му от циркулацията е необходим период от 6 седмици без лечение, а за възстановяване на лимфоцитите в нормалните им граници е необходим период от 1 до 2 месеца след преустановяване на лечението с финголимод. Започването на AUBAGIO през този период ще има за резултат съпътстваща експозиция на финголимод. Това може да доведе до адитивен ефект върху имунната система, поради което се налага повишено внимание.

При пациенти с МС медианата на $t_{1/2\alpha}$ е била приблизително 19 дни след многократно приложение на дози от 14 mg. Ако се вземе решение за преустановяване на лечението с AUBAGIO, през периода, равен на 5 полуживота (приблизително 3,5 месеца, но може и да е по-дълъг при някои пациенти), започването на други терапии ще има за резултат съпътстваща експозиция на AUBAGIO. Това може да доведе до адитивен ефект върху имунната система, поради което се налага повишено внимание.

Лактоза

Тъй като AUBAGIO таблетки съдържат лактоза, пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

Влияние върху определянето на нивата на йонизиран калций

Възможно е измерването на нивата на йонизиран калций да покаже фалшиво понижени стойности при лечение с лефлуномид и/или терифлуномид (активният метаболит на лефлуномид) в зависимост от вида на използвания анализатор на йонизиран калций (напр. кръвно-газов анализатор). Поради това при пациентите, лекувани с лефлуномид или терифлуномид, е необходимо да се провери достоверността на измерените понижени нива на йонизиран калций. В случай на съмнителни резултати се препоръчва да се определи общата концентрация на албумин-коригиран калций в серума.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия на други вещества с терифлуномид

Основният път на биотрансформация на терифлуномид е хидролиза, а окислението е второстепенен път.

Мощни индуктори на цитохром P450 (CYP) и на транспортерите

Съпътстващото многократно приложение на дози (600 mg веднъж дневно в продължение на 22 дни) рифампицин (индуктор на CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), както и на индуктор на ефлуксите

транспортери Р-гликопротеин [Р-рр] и протеин на резистентност на рак на гърдата [BCRP], с терифлуномид (70 mg еднинична доза) е довело до намаляване приблизително с 40% на експозицията на терифлуномид. Рифампицин и други известни мощни индуктори на СYP и транспортерите, като например карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и жълт кантарион, трябва да се прилагат с повишено внимание по време на лечението с терифлуномид.

Холестирамин или активен въглен

Препоръчва се пациентите, приемащи терифлуномид, да не бъдат лекувани с холестирамин или активен въглен, освен ако не се цели ускорено елиминиране, тъй като това води до бързо и значимо намаляване на плазмената концентрация. Смята се, че механизъмът е свързан с прекъсване на ентерохепаталния кръговрат и/или с гастроинтестинална диализа на терифлуномид.

Фармакокинетични взаимодействия на терифлуномид с други вещества

Ефект на терифлуномид върху субстрати на СYP2С8: репаглинид

Налице е повишаване на средната C_{max} и AUC на репаглинид (съответно с 1,7 и с 2,4 пъти) след многократно приложение на терифлуномид, което показва, че терифлуномид е инхибитор на СYP2С8 *in vivo*. Поради това е необходимо повишено внимание при употребата на лекарствени продукти, които се метаболизират от СYP2С8, като например репаглинид, паклитаксел, пиоглитазон или розиглитазон, по време на лечение с терифлуномид.

Ефект на терифлуномид върху перорални контрацептиви: 0,03 mg етинилестрадиол и 0,15 mg левоноргестрел

Налице е повишаване на средната C_{max} и AUC₀₋₂₄ на етинилестрадиол (съответно 1,58 и 1,54 пъти) и на C_{max} и AUC₀₋₂₄ на левоноргестрел (съответно 1,33 и 1,41 пъти) след многократно приложение на терифлуномид. Въпреки че не се очаква това взаимодействие на терифлуномид да има неблагоприятно влияние върху ефикасността на пероралните контрацептиви, това трябва да се има предвид при избора и адаптирането на лечението с перорални контрацептиви, които се използват в комбинация с терифлуномид.

Ефект на терифлуномид върху субстрати на СYP1А2: кофеин

Многократно приложени дози терифлуномид намаляват средната C_{max} и AUC на кофеина (субстрат на СYP1А2) съответно с 18% и 55%, което предполага, че терифлуномид може да е слаб индуктор на СYP1А2 *in vivo*. Поради това лекарствени продукти, които се метаболизират от СYP1А2 (като например дулоксетин, алосетрон, теофилин и тизанидин), трябва да се използват внимателно по време на лечението с терифлуномид, тъй като това би могло да доведе до намаляване на ефикасността на тези лекарствени продукти.

Ефект на терифлуномид върху варфарин

Многократното приложение на дози терифлуномид не е имало ефект върху фармакокинетиката на S-варфарин, което показва, че терифлуномид не е нито инхибитор, нито индуктор на СYP2С9.

Наблюдавано е обаче намаление с 25% на пиковите стойности на международното нормализирано съотношение (INR) при съпътстващо приложение на терифлуномид и варфарин в сравнение с самостоятелното приложение на варфарин. Поради това при съпътстващо приложение на варфарин с терифлуномид се препоръчва внимателно проследяване и мониториране на INR.

Ефект на терифлуномид върху субстрати на транспортера на органични аниони 3 (OAT3):

Налице е повишаване на средната C_{max} и AUC на цефаклор (съответно с 1,43 и с 1,54 пъти) след многократно приложение на терифлуномид, което предполага, че терифлуномид е инхибитор на OAT3 *in vivo*. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато терифлуномид се прилага едновременно със субстрати на OAT3, като например цефаклор, пеницилин G, ципрофлоксацин, индометацин, кетопрофен, фуросемид, циметидин, метотрексат, зидовудин.

Ефект на терифлуномид върху субстрати на BCRP и/или субстрати на полипептиди В1 и В3, транспортиращи органични аниони (ОАТР1В1/В3):

Налице е повишаване на средната C_{max} и AUC на розувастатин (съответно 2,65 и 2,51 пъти) след многократно приложение на дози терифлуномид. Това повишаване на плазмената експозиция на розувастатин, обаче, не е оказало явно влияние върху активността на HMG-CoA редуктазата. Препоръчва се намаляване с 50% на дозата на розувастатин при съпътстващото му приложение с терифлуномид. При останалите субстрати на BCRP (напр. метотрексат, топотекан, сулфасалазин, даунорубицин, доксорубицин) и семейството на ОАТР, особено инхибиторите на HMG-Co редуктазата (напр. симвастатин, аторвастатин, правастатин, метотрексат, натеглинид, репаглинид, рифампицин), при съпътстващо приложение с терифлуномид е необходимо повишено внимание. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на прекомерна експозиция на тези лекарствени продукти и да се обмисли намаляване на тяхната доза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Приложение при мъже

Приема се, че рискът от медирана от мъжа ембриофетална токсичност по време на лечение с терифлуномид е нисък (вж. точка 5.3).

Бременност

Има ограничени данни от употребата на терифлуномид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Терифлуномид може да предизвика сериозни вродени дефекти, когато се прилага по време на бременността. Терифлуномид е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и след лечението, докато плазмената концентрация на терифлуномид е над 0,02 mg/l. През този период жените трябва да обсъдят с лекуващия лекар всички свои намерения да спрат или да променят контрацепцията.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят лекаря с цел извършване на тест за бременност, ако има някакво забавяне на менструацията или други причини да се подозира бременност, като при положителен резултат от изследването лекарят и пациентът трябва да обсъдят риска за бременността. Възможно е бързото намаляване на нивото на терифлуномид в кръвта, чрез прилагане на описаната по-долу процедура за ускорено елиминиране, при първото закъснение на менструацията, да доведе до намаляване на риска за фетуса.

При жени на лечение с терифлуномид, които желаят да забременеят, приложението на лекарствения продукт трябва да бъде спряно като се препоръчва и процедура за ускорено елиминиране, с цел по-бързо достигане на концентрация под 0,02 mg/l (вижте по-долу).

Ако не се приложи процедура за ускорено елиминиране, може да се очаква плазменото ниво на терифлуномид да остане над 0,02 mg/l в продължение на средно 8 месеца, но при някои пациенти е възможно да са необходими до 2 години за достигане на плазмена концентрация под 0,02 mg/l. Поради това плазмената концентрация на терифлуномид трябва да се измери, преди жената да прави опити за забременяване. След като се установи, че плазмената концентрация на терифлуномид е под 0,02 mg/l, трябва да се извърши повторно измерване на плазмената концентрация след интервал от минимум 14 дни. Ако и двете плазмени концентрации са под 0,02 mg/l, не се очаква риск за фетуса.

За допълнителна информация относно изследването на проби, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба или с неговия локален представител (вж. точка 7).

Процедура за ускорено елиминиране

След преустановяване на лечението с терифлуномид:

- прилага се холестирамин 8 g по 3 пъти дневно за период от 11 дни. В случай че холестирамин 8 g три пъти дневно не се понася добре, може да се приложи холестирамин 4 g три пъти дневно;
- алтернативно се прилага 50 g активен въглен на прах на всеки 12 часа в продължение на 11 дни.

След всяка от двете алтернативни процедури за ускорено елиминиране обаче се изисква и верифициране чрез 2 отделни теста през интервал от най-малко 14 дни, както и период на изчакване от един и половина месеца между първата поява на плазмена концентрация под 0,02 mg/l и оплождането.

Както холестирамин, така и активният въглен на прах, могат да повлияят върху абсорбцията на естрогените и прогестогените до степен, че да не може да се гарантира надеждна контрацепция с перорални контрацептиви в периода на процедурата за ускорено елиминиране с холестирамин или активен въглен на прах. Препоръчва се приложение на алтернативни методи за контрацепция.

Кърмене

Проучвания при животни показват екскреция на терифлуномид в млякото. Терифлуномид е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Данните от проучвания при животни не показват ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3). Въпреки че липсват данни при хора, не се очаква ефект върху фертилитета при мъже и жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

AUBAGIO не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. В случай на нежелани реакции, като например замаяване, което се съобщава при лефлуномид, изходното вещество, може да е нарушена способността на пациентите за концентрация и адекватна реакция. В такива случаи пациентите трябва да се въздържат от шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Общо 2 267 пациенти са били изложени на терифлуномид (1 155 на терифлуномид 7 mg и 1 112 на терифлуномид 14 mg) веднъж дневно в продължение на период с медиана от около 672 дни в четири плацебо-контролирани проучвания (1 045 и 1 002 пациенти на терифлуномид, съответно 7 mg и 14 mg) и едно проучване с референтен лекарствен продукт (110 пациенти във всяка от лекуваните с терифлуномид терапевтични групи) при пациенти с пристъпни форми на МС (Пристъпна множествена склероза, ПМС). Терифлуномид е основният метаболит на лефлуномид. Профилът на безопасност на лефлуномид при пациенти, страдащи от ревматоиден артрит или псориазичен артрит, може да е съотносим при предписване на терифлуномид на пациенти с МС.

Сборният анализ на плацебо-контролираните проучвания се основава на 2 047 пациенти с пристъпна множествена склероза, лекувани с терифлуномид веднъж дневно. В рамките на тази популация за безопасност, най-често съобщаваните нежелани реакции при лекуваните с терифлуномид пациенти са били: главоболие, диария, повишен ALT, гадене и алоpecia. Най-общо главоболие, диария, гадене и алоpecia, са леки до умерени, преходни и рядко са водили до прекратяване на лечението.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при AUBAGIO в плацебо-контролирани проучвания, докладвани за терифлуномид 7 mg или 14 mg с $\geq 1\%$ по-висока честота спрямо плацебо, са показани по-долу. Честотите са дефинирани чрез прилагане на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Грип, Инфекция на горните дихателни пътища, Инфекция на пикочните пътища Бронхит, Синусит, Фарингит, Цистит, Вирусен гастроентерит, Орален херпес, Зъбна инфекция, Ларингит, <i>Tinea pedis</i>				Тежки инфекции, включително сепсис ^a
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения ^b Анемия	Лека тромбocyтопения (тромбоцити $< 100G/l$)			
Нарушения на имунната система		Леки алергични реакции				Реакции на свръхчувствителност (от бърз тип или от забавен тип) включително анафилаксия и ангиоедем
Психични нарушения		Тревожност				
Нарушения на нервната система	Главоболие	Парестезия Ишиас, Синдром на карпалния тунел,	Хиперестезия, Невралгия, Периферна невропатия			
Сърдечни нарушения		Палпитации				
Съдови нарушения		Хипертония ^b				
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения						Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Диария, Гадене	Болка в горната част на корема Повръщане,				Панкреатит, Стоматит

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
		Зъбобол				
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза (ALT) ^б	Повишена гама-глутамилтрансфераза (GGT) ^б , Повишена аспартат аминотрансфераза ^б		Остър хепатит		Лекарственоиндуцирано чернодробно увреждане (DILI)
Нарушения на метаболизма и храненето						Дислипидемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	Обрив, Акне	Нарушения на ноктите, Тежки кожни реакции ^а			Псориазис (включително пустулозен псориазис) ^б
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулно-скелетна болка, Миалгия, Артралгия				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полакиурия				
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Менорагия				
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка, астения				
Изследвания		Намаляване на теглото, Намален брой неутрофили ^б , Намален брой бели кръвни клетки ^б , Повишена креатинфосфокиназа в кръвта				
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Пост-травматична болка			

^а моля, вижте подробното описание

^б вижте точка 4.4

Описание на избрани нежелани реакции

Алопеция

Алопецията се съобщава като изтъняване на косата, намалена плътност на косата, косопад, свързан или не с промяна в структурата на косъма, при 13,9% от пациентите, лекувани с 14 mg терифлуномид, спрямо 5,1% от пациентите, лекувани с плацебо. Повечето случаи са описани като дифузни или генерализирани по целия скалп (без съобщения за пълно оплешивяване) и най-често са настъпвали през първите 6 месеца, като са отзвучали при 121 от 139 (87,1%) от пациентите, лекувани с терифлуномид 14 mg. Прекъсване на лечението поради алопеция е настъпило при 1,3% от пациентите в групата на терифлуномид 14 mg в сравнение с 0,1% в плацебо-групата.

Ефекти върху черния дроб

В плацебо-контролирани проучвания е установено:

Повишаване на ALT (според лабораторни данни) спрямо изходното ниво - Популация за безопасност при плацебо-контролирани проучвания		
	плацебо (N=997)	терифлуномид 14 mg (N=1002)
>3 ГГН	66/994 (6.6%)	80/999 (8.0%)
>5 ГГН	37/994 (3.7%)	31/999 (3.1%)
>10 ГГН	16/994 (1.6%)	9/999 (0.9%)
>20 ГГН	4/994 (0.4%)	3/999 (0.3%)
ALT >3 ГГН и ОбщБили >2 ГГН	5/994 (0.5%)	3/999 (0.3%)

Леки повишения на трансаминазите, ALT под или равно на 3 пъти ГГН, са наблюдавани по-често при лекуваните с терифлуномид групи в сравнение с плацебо. Честотата на случаите с повишение над 3 пъти ГГН или повече е била равномерно разпределена сред терапевтичните групи. Тези повишения на трансаминазите са настъпвали предимно през първите 6 месеца от лечението и са били обратими след преустановяване на лечението. Времето за възстановяване е вариало в границите на месеци и години.

Ефекти върху кръвното налягане

В плацебо-контролирани проучвания е установено:

- систолното кръвно налягане е било >140 mm Hg при 19,9% от пациентите, получаващи 14 mg/ден терифлуномид, в сравнение със 15,5% при получаващите плацебо;
- систолното кръвно налягане е било >160 mm Hg при 3,8% от пациентите, получаващи 14 mg/ден терифлуномид, в сравнение с 2,0% при получаващите плацебо;
- диастолното кръвно налягане е било >90 mm Hg при 21,4% от пациентите, получаващи 14 mg/ден терифлуномид, в сравнение със 13,6% при получаващите плацебо;

Инфекции

При плацебо-контролирани проучвания не е наблюдавано увеличаване на сериозните инфекции при терифлуномид 14 mg (2,7%) спрямо плацебо (2,2%). Сериозни опортюнистични инфекции са настъпили при 0,2% във всяка от групите.

Тежки инфекции, включително сепсис, понякога с летален изход, са били съобщени в постмаркетинговия период.

Хематологични ефекти

При плацебо-контролираните изпитвания с AUBAGIO е наблюдавано средно намаление, засягащо броя на белите кръвни клетки (WBC) (<15% спрямо изходните нива, главно намаление на неутрофилите и лимфоцитите), но при някои пациенти е наблюдавано по-голямо намаление. Намалението на средния брой спрямо изходното ниво е настъпвало през първите 6 седмици, след което се е стабилизирало във времето с продължаване на лечението, но на по-ниски нива (намаление с по-малко от 15% спрямо

изходното ниво). Ефектът върху броя на червените кръвни клетки (RBC) (<2%) и броя на тромбоцитите (<10%) е бил по-слабо изразен.

Периферна невропатия

В плацебо-контролирани проучвания периферна невропатия, включваща както полиневропатия, така и мононевропатия (напр. синдром на карпалния тунел), се съобщава по-често при пациенти, приемащи терифлуномид, отколкото при пациенти, приемащи плацебо. В основните плацебо-контролирани проучвания честотата на периферната невропатия, потвърдена с изследване за проводимост на нервите, е била 1,9% (17 пациенти от 898) при 14 mg терифлуномид в сравнение с 0,4% (4 пациенти от 898) при плацебо. Лечението е прекратено при 5 пациенти с периферна невропатия на терифлуномид 14 mg. Възстановяване след преустановяване на лечението се съобщава при 4 от тези пациенти.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Въз основа на опита в клиничните проучвания не изглежда да има повишен риск от злокачествени заболявания при терифлуномид. Рискът от злокачествено заболяване, особено лимфопролиферативни нарушения, е повишен при употребата на някои други средства, които засягат имунната система (ефект на класа).

Тежки кожни реакции

Съобщени са случаи на тежки кожни реакции с терифлуномид в постмаркетинговия период (вж. точка 4.4).

Астения

В плацебо-контролирани проучвания, честотата на астения е 2,0%, 1,6% и 2,2%, съответно в групите на плацебо, терифлуномид 7 mg и терифлуномид 14 mg.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Липсва опит относно предозиране на терифлуномид или интоксикация при хора. Терифлуномид 70 mg дневно е прилаган до 14 дни при здрави индивиди. Нежеланите събития са били съпоставими с профила на безопасност на терифлуномид при пациенти с МС.

Лечение

В случай на съответно предозиране или токсичност се препоръчва холестирамин или активен въглен за ускоряване на елиминирането. Препоръчителната процедура за елиминиране е холестирамин 8 g три пъти дневно в продължение на 11 дни. Ако това не се понася добре, може да се използва холестирамин 4 g три пъти дневно в продължение на 11 дни. Алтернативно, при липса на холестирамин може да се използва активен въглен 50 g два пъти дневно в продължение на 11 дни. Освен това, ако се налага по съображения за поносимост, не е задължително приложението на холестирамин или на активния въглен да бъде в последователни дни (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Селективни имуносупресори, АТС код: L04AA31.

Механизъм на действие

Терифлуномид е имуномодулиращо средство с противовъзпалителни свойства, който селективно и обратимо инхибира митохондриалния ензим дихидрооротат дехидрогеназа (DHO-DH), който функционално се свързва с дихателната верига. Вследствие на инхибирането терифлуномид като цяло ограничава пролиферацията на бързоделещите се клетки, които зависят от *de novo* синтеза на пиримидини за увеличаването си. Точният механизъм, по който терифлуномид осъществява терапевтичното си действие при МС, не е напълно изяснен, но се мисли за намаляване на броя на Т-лимфоцитите.

Фармакодинамични ефекти

Имунна система

Ефекти върху броя на имунните клетки в кръвта: В плацебо-контролирани проучвания терифлуномид 14 mg веднъж дневно е предизвикал леко средно намаление на броя на лимфоцитите с по-малко от $0,3 \times 10^9/l$, което е настъпило през първите 3 месеца от лечението и нивата са се запазили до края на лечението.

Потенциал за удължаване на QT-интервала

В плацебо-контролирано задълбочено проучване по отношение на QT-интервала при здрави индивиди терифлуномид при средна концентрация в стационарно състояние не е показал потенциал за удължаване на QTcF-интервала в сравнение с плацебо: най-голямата, коригирана за време, средна разлика между терифлуномид и плацебо е била 3,45 ms с горна граница на 90% CI 6,45 ms.

Ефект върху тубулната функция на бъбреците

При плацебо-контролираните проучвания средни намаления на пикочната киселина в серума в диапазона от 20 до 30% са наблюдавани при пациентите, лекувани с терифлуномид, спрямо плацебо. Средното намаление на серумния фосфор е било около 10% в групата на терифлуномид спрямо плацебо. Счита се, че тези ефекти са свързани с повишаване на бъбречната тубулна екскреция и не са свързани с промени в гломерулните функции.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на AUBAGIO е демонстрирана в две плацебо-контролирани проучвания - TEMSO и TOWER, които са оценявали приложението на терифлуномид 7 mg и 14 mg веднъж дневно при пациенти с ПМС.

Общо 1 088 пациенти с ПМС са рандомизирани в TEMSO да получават 7 mg (n=366) или 14 mg (n=359) терифлуномид, или плацебо (n= 363) в продължение на 108 седмици. Всички пациенти са имали дефинитивна диагноза МС (базираща се на критериите на McDonald (2001)), показваща пристъпно клинично протичане със или без прогресия, и са получили поне 1 пристъп през годината, предшестваща изпитването, или най-малко 2 пристъпа през 2-те години, предшестващи изпитването. При включването пациентите са имали скор по Разширената скала за статус на инвалидност (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) $\leq 5,5$. Средната възраст на популацията в проучването е била 37,9 години. Мнозинството пациенти са имали пристъпно-ремитентна множествена склероза (91,5%), но подгрупа пациенти са имали вторично прогресираща (4,7%) или пристъпно-прогресираща (3,9%) множествена склероза. Средният брой на пристъпите в рамките на годината преди включване в проучването е бил 1,4 като

36,2% от пациентите са имали гадолиний-контрастни лезии на изходното ниво. Медианата на скората по EDSS на изходното ниво е била 2,50; 249 пациенти (22,9%) са имали скор по EDSS > 3,5 на изходното ниво. Средната продължителност на заболяването от появата на първите симптоми е била 8,7 години. Мнозинството пациенти (73%) не са получавали болест-модифициращо лечение през 2-те години преди включване в проучването. Резултатите от проучването са представени в Таблица 1.

Резултатите от дългосрочно проследяване от дългосрочното разширено проучване за безопасност TEMSO (обща средна продължителност на лечението приблизително 5 години, максимална продължителност на лечението приблизително 8,5 години) не са показали нови или неочаквани данни относно безопасността.

Общо 1 169 пациенти с ПМС са рандомизирани в TOWER да получават 7 mg (n=408) или 14 mg (n=372) терифлуномид, или плацебо (n= 389) за различен срок на лечение, завършващ 48 седмици след рандомизиране на последния пациент. Всички пациенти са имали дефинитивна диагноза МС, (базираща се на критериите на McDonald (2001)), показваща пристъпно клинично протичане със или без прогресия, и са получили поне 1 пристъп през годината, предшестваща изпитването, или най-малко 2 пристъпа през 2-те години, предшестващи изпитването. При включването пациентите са имали скор по Разширената скала за статус на инвалидност (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) $\leq 5,5$.

Средната възраст на популацията в проучването е била 37,9 години. Мнозинството пациенти са имали пристъпно-ремитентна множествена склероза (97,5%), но подгрупа пациенти са имали вторично прогресираща (0,8%) или пристъпно-прогресираща (1,7%) множествена склероза.. Средният брой на пристъпите в рамките на годината преди включване в проучването е бил 1,4. Гадолиний-контрастни лезии на изходното ниво: няма данни. Медианата на скората по EDSS на изходното ниво е била 2,50; 298 пациенти (25,5%) са имали скор по EDSS > 3,5 на изходното ниво. Средната продължителност на заболяването от появата на първите симптоми е била 8,0 години. Мнозинството пациенти (67,2%) не са получавали болест-модифициращо лечение през 2-те години преди включване в проучването.

Резултатите от проучването са представени в Таблица 1.

Таблица 1 - Основни резултати (за одобрената доза, ГТТ популация)

	Проучване TEMSO		Проучване TOWER	
	Терифлуномид 14 mg	Плацебо	Терифлуномид 14 mg	Плацебо
N	358	363	370	388
Клиничен изход				
Годишна честота на пристъпите	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Разлика в риска (CI_{95%})</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Без пристъпи седмица 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Коефициент на риск (CI _{95%})	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3-месечна трайна прогресия на инвалидността седмица 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Коефициент на риск (CI_{95%})</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6-месечна трайна прогресия на инвалидността седмица 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Коефициент на риск (CI_{95%})</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
ЯМР крайни точки			Не е измервано	
Промяна в BOD седмица 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Относителна промяна спрямо плацебо</i>	67% ***			
Среден брой Gd-контрастни лезии на седмица 108	0,38	1,18		
<i>Относителна промяна спрямо плацебо (CI_{95%})</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Брой уникални активни лезии/сканиране	0,75	2,46		
<i>Относителна промяна спрямо плацебо (CI_{95%})</i>	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0.0001 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 в сравнение с плацебо

(1) BOD: болестен товар: тотален обем на лезиите (T2 и T1-хипоинтензни) в ml

Ефикасност при пациенти с висока болестна активност:

Наблюдаван е съпоставим терапевтичен ефект върху пристъпите и времето до 3-месечна трайна прогресия на инвалидността при подгрупа пациенти в TEMSO (n= 127) с висока болестна активност. Поради дизайна на проучването висока болестна активност е дефинирана като 2 или повече пристъпа в една година и една или повече Gd-контрастни лезии на ЯМР на мозъка. Не е проведен сходен подгрупов анализ в TOWER, тъй като не са събирани данни от ЯМР.

Липсват данни при пациенти, които не са отговорили на пълен и адекватен курс на лечение (обичайно поне една година лечение) с бета-интерферон, които са имали поне 1 пристъп през предшестващата година на фона на лечение и поне 9 T2-хиперинтензни лезии на краниален ЯМР или поне 1 Gd-контрастна лезия, или при пациенти с непроменена или повишена честота на пристъпите през предшестваща година спрямо предходните 2 години.

ТОРИС е двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява приложението на еднократни дневни дози терифлуномид 7 mg и 14 mg за период до 108 седмици при пациенти с първо клинично демиелинизиращо събитие (средна възраст 32,1 години). Първичната крайна точка е времето до втори клиничен епизод (рецидив). Общо 618 пациенти са рандомизирани да получават 7 mg (n = 205) или 14 mg (n = 216) терифлуномид или плацебо (n = 197). Рискът от втори клиничен епизод за период от 2 години е бил 35,9% в групата на плацебо и 24% в групата на лечение с терифлуномид 14 mg (коефициент на риск: 0,57, 95% интервал на доверителност: 0,38 до 0,87, p=0,0087). Резултатите от проучването ТОРИС потвърждават ефикасността на терифлуномид при пристъпно-ремитентна МС (включително ранна пристъпно-ремитентна МС с първо клинично демиелинизиращо събитие и дисеминирани във времето и пространството ЯМР лезии).

Ефективността на терифлуномид е сравнена с тази на подкожно прилаган интерферон бета-1a (в препоръчаната доза от 44 µg три пъти седмично) при 324 рандомизирани пациенти в проучване (TENERE) с минимална продължителност на лечението 48 седмици (максимална 114 седмици). Рискът от неуспех (потвърден пристъп или трайно прекъсване на лечението, което от двете настъпи по-рано) е бил първичната крайна точка. Броят на пациентите, окончателно прекъснали лечението, в групата на терифлуномид 14 mg е бил 22 от 111 (19,8%), като причините са били нежелани събития (10,8%), липса на ефикасност (3,6%), друга причина (4,5%) и загуба за проследяване (0,9%). Броят на пациентите, окончателно прекъснали лечението, в групата на интерферон бета-1a е бил 30 от 104 (28,8%), като причините са били нежелани събития (21,2%), липса на ефикасност (1,9%), друга причина (4,8%) и неспазване на протокола (1%). Терифлуномид 14 mg/ден не превъзхожда статистически интерферон бета-1a по отношение на първичната крайна точка: изчисленият процент пациенти с неуспех от лечението на седмица 96 при използване на метода на Kaplan-Meier е 41,1% спрямо 44,4% (терифлуномид 14 mg спрямо интерферон-1a, p=0,5953).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с AUBAGIO при деца на възраст от раждането до под 10 години при лечение на множествена склероза (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с AUBAGIO при една или повече подгрупи на педиатричната популация при множествена склероза (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Медианата на времето за достигане на максимални плазмени концентрации настъпва между 1 и 4 часа след приложение на дозата при многократно перорално приложение на терифлуномид, като има висока бионаличност (приблизително 100%).

Храната няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на терифлуномид.

От средните прогнозни фармакокинетични параметри, изчислени от популационния фармакокинетичен анализ (PopPK) чрез използване на данни от здрави доброволци и пациенти с МС, концентрацията в стационарно състояние се достига бавно (т.е., приблизително 100 дни (3,5 месеца) за достигане на 95% от концентрацията в стационарно състояние), като изчисленият чрез AUC коефициент на кумулиране е приблизително 34 пъти.

Разпределение

Терифлуномид се свързва екстензивно с плазмените белтъци (>99%), вероятно албумин, и се разпределя предимно в плазмата. Обемът на разпределение е 11 l след еднократно интравенозно (i.v.) приложение. Това обаче най-вероятно е занижена прогнозна стойност, тъй като при плъхове е наблюдавано екстензивно органно разпределение.

Биотрансформация

Терифлуномид се метаболизира в умерена степен и е единственият установим в плазмата компонент. Основният път на биотрансформация на терифлуномид е хидролиза, а окислението е второстепенен път. Вторичните метаболитни пътища включват окисление, N-ацетилиране и конюгиране със сулфати.

Елиминиране

Терифлуномид се екскретира в гастроинтестиналния тракт предимно с жлъчката под формата на непроменено лекарство и най-вероятно чрез тубулна секреция. Терифлуномид е субстрат на ефлуксияния транспортер BCRP, който би могъл да участва в пряката секреция. За период от 21 дни 60,1% от приложената доза се екскретира чрез изпражненията (37,5%) и урината (22,6%). След процедура за бързо елиминиране с холестирамин допълнително се отделят още 23,1% (предимно в изпражненията). Въз основа на индивидуално прогнозиране на фармакокинетичните параметри чрез използване на PopPK модела на терифлуномид при здрави доброволци и пациенти с МС, медианата на $t_{1/2z}$ е била приблизително 19 дни след многократни дози от 14 mg. След еднократно интравенозно приложение тоталният телесен клирънс на терифлуномид е 30,5 ml/h.

Процедура за ускорено елиминиране: Холестирамин и активен въглен

Елиминирането на терифлуномид от кръвообращението може да се ускори чрез приложение на холестирамин или активен въглен, вероятно чрез прекратяване на процесите на реабсорбция на чревно ниво. Концентрациите на терифлуномид, измерени по време на 11-дневната процедура за ускоряване на елиминирането на терифлуномид с 8 g холестирамин три пъти дневно, 4 g холестирамин три пъти дневно или 50 g активен въглен два пъти дневно след преустановяване на лечението с терифлуномид, показват че тези схеми са ефективни за ускоряване на елиминирането на терифлуномид, водещи до над 98% намаляване на плазмените концентрации на терифлуномид, като холестирамин е имал по-бързо действие от въглена. След преустановяване на терифлуномид и приложението на холестирамин 8 g три пъти дневно плазмената концентрация на терифлуномид е намаляла с 52% в края на ден 1, с 91% в края на ден 3, с 99,2% в края на ден 7 и с 99,9% при завършването на ден 11. Изборът между трите процедури за елиминиране трябва да зависи от поносимостта на пациента. Ако холестирамин 8 g три пъти дневно не се понася добре, може да се използва холестирамин 4 g три пъти дневно. Алтернативно може да се използва също активен въглен (не е необходимо тези 11 дни да бъдат последователни, освен при необходимост от бързо намаляване на плазмената концентрация на терифлуномид).

Линейност/нелинейност

Системната експозиция нараства пропорционално на дозата след перорално приложение на терифлуномид от 7 до 14 mg.

Особености при специални групи пациенти

Пол, старческа възраст, педиатрични пациенти

Идентифицирани са няколко източника на присъща вариабилност при здрави лица и при пациенти с МС въз основа на PopPK анализа: възраст, телесно тегло, пол, раса и нива на албумин и билирубин. Въпреки това тяхното влияние остава ограничено ($\leq 31\%$).

Чернодробно увреждане

Леко и умереното чернодробно увреждане не повлияват фармакокинетиката на терифлуномид. Поради това не се предвижда коригиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Обаче терифлуномид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

Бъбречно увреждане

Тежкото бъбречно увреждане не повлиява фармакокинетиката на терифлуномид. Поради това не се предвижда коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Многократното перорално приложение на терифлуномид при мишки, плъхове и кучета за срок съответно до 3, 6 и 12 месеца показва, че главните прицелни органи за токсичност са костния мозък, лимфоидните органи, устната кухина/стомашно-чревния тракт, репродуктивните органи и панкреаса. Наблюдавани са също и данни за оксидативен ефект върху червените кръвни клетки. Анемията, намаленият брой тромбоцити и ефектите върху имунната система, включително левкопения, лимфопения и вторични инфекции, са били свързани с ефектите върху костния мозък и/или лимфоидните органи. Повечето от ефектите отразяват основния механизъм на действие на съединението (инхибиране на дялящите се клетки). Животните са по-чувствителни от хората към фармакологичните ефекти и поради това към токсичността на терифлуномид. В резултат на това, токсичност при животни е установена при експозиции, еквивалентни или по-ниски от терапевтичните нива при хора.

Терифлуномид не е мутагенен *in vitro* или кластогенен *in vivo*. Кластогенността, наблюдавана *in vitro*, се приема като непряк ефект, свързан с дисбаланса на нуклеотидния пул, който е резултат от фармакологичния ефект от инхибирането на ДНО-ДН. Второстепенният метаболит ТФМА (4-трифлуорометилаланин) е причинил мутагенност и кластогенност *in vitro*, но не *in vivo*.

Няма данни за канцерогенност при плъхове и мишки.

Фертилитетът не е бил засегнат при плъхове, въпреки нежеланите ефекти на терифлуномид върху мъжките репродуктивни органи, включително намален брой на сперматозоидите. Не е имало външни малформации в потомството на мъжки плъхове, на които е бил приложен терифлуномид преди чифтосване с нетретирани женски плъхове. Терифлуномид е бил ембриотоксичен и тератогенен при плъхове и зайци при дози в границите на терапевтичния диапазон при хора. Нежелани ефекти върху потомството са наблюдавани и когато терифлуномид е прилаган на бременни женски плъхове в периода на гестация и лактация. Приема се, че рискът от медирана от мъжа токсичност за зародиша и фетуса по време на лечение с терифлуномид е нисък. Изчислената при жени плазмена експозиция, чрез семенната течност на лекуван пациент от мъжки пол, се очаква да бъде 100 пъти по-ниска от плазмената експозиция след 14 mg перорален терифлуномид.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

лактоза монохидрат
царевично нишесте
микрокристална целулоза
натриев нишестен гликолат (Тип А)
хидроксипропилцелулоза

магнезиев стеарат

Таблетна обвивка

хипромелоза

титанов диоксид (E171)

талк

макрогол 8000

индигокармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Полиамид/алуминий/поли (винилхлорид) – алуминиеви блистери, вмъкнати в „портфейл” (14 и 28 филмирани таблетки) и опаковани в картонени кутии, съдържащи 14, 28, 84 (3 „портфейла” по 28) и 98 (7 „портфейла” по 14) филмирани таблетки.

Всеки „портфейл” е поставен в защитен калъф.

Полиамид/алуминий/поли (винилхлорид) – алуминиеви перфорирани блистери с единични дози, опаковки в картонени кутии, съдържащи 10x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

sanofi-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Paris

Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 август 2013 г.

Дата на последно подновяване: 28 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува обучителна програма с националните компетентни органи.

ПРУ трябва да гарантира, че след обсъждане и съгласуване с националните компетентни органи във всяка държава членка, където AUBAGIO е на пазара, при пускането на пазара и след това, на всички медицински специалисти, които се очаква да използват AUBAGIO са предоставени, както следва:

- Кратка характеристика на продукта (КХП)
- Обучителен материал за медицински специалисти
- Обучителна карта за пациента.

Обучителният материал за медицинските специалисти ще включва следните основни елементи:

1. Медицинските специалисти трябва да обсъдят със своите пациенти конкретните съображения за безопасност на AUBAGIO, описани в детайли по-долу, включително изследванията и предпазните мерки, необходими за безопасна употреба, както следва:

- Риск от чернодробни ефекти
 - необходимостта от чернодробни функционални изследвания преди започване на лечението и периодично по време на лечението;
 - да обучат пациента на признаците и симптомите на чернодробно заболяване и нуждата да съобщава на медицинския специалист, ако получи някои от тях.
- Потенциален риск от тератогенност
 - да провери за бременност преди започване на лечението;
 - да обучи жените с детороден потенциал относно необходимостта от ефективна контрацепция преди започване и по време на лечението с терифлуномид;
 - пациентката да информира своя лекар незабавно, ако спре контрацепцията или преди да промени метода на контрацепция;
 - ако пациентката забременее въпреки използваните контрацептивни методи, тя трябва да спре терифлуномид и незабавно да се свърже със своя лекар, който трябва:
 - да обмисли и обсъди с пациентката ускорената процедура за елиминиране
 - да насърчи пациентката да се включи в регистър на бременността (в страни, където има активен регистър на бременностите),
 - да се свърже с координатора на националния регистър в съответната държава, който отговаря за включването на пациентката в регистъра на бременността (в страни, където има активен регистър на бременността).
- Риск от хипертония
 - да провери за анамнеза за хипертония и, че кръвното налягане трябва да бъде адекватно контролирано по време на лечението;
 - необходимостта от проверка на кръвното налягане преди започване на лечението и периодично по време на лечението;
- Риск от хематологични ефекти
 - да обсъди риска от намаляване на броя на кръвните клетки (засягащо главно белите кръвни клетки) и необходимостта от пълна кръвна картина преди лечението и периодично по време на лечението въз основа на признаци и симптоми.
- Риск от инфекции/сериозни инфекции
 - да обсъди необходимостта пациентът да се свърже с лекар в случай на признаци/симптоми на инфекция или ако пациентът приема други лекарства, които действат на имунната система. Ако възникне сериозна инфекция, трябва да се помисли за процедурата за ускорено елиминиране.

2. Напомняне, че трябва да предостави на пациентите Обучителна карта за пациента, включително да попълни данните за контакт, както и да осигури резервна Обучителна карта за пациента при необходимост;
3. Напомняне за редовно обсъждане с пациента на съдържанието на Обучителната карта за пациента по време на всяка консултация поне веднъж годишно по време на лечението;
4. Да насърчава пациентите да се свързват със своя лекар – специалист в лечението на МС и/или с общопрактикуващия си лекар, ако получат някой от признаците и симптомите, обсъждани в Обучителната карта за пациента;
5. Информация за допълнителната услуга за периодично напомняне на пациентите на MS One to One уебсайта за непрекъснатата необходимост от ефективна контрацепция по време на лечението;
6. При подновяване на рецептата се проверяват нежеланите събития, обсъждат се текущите рискове и тяхното предотвратяване и се правят проверки, за да се гарантира адекватен мониторинг.

Обучителната карта за пациента ще включва следните основни елементи:

1. Напомняне както за пациентите, така и за всички медицински специалисти, участващи в лечението им, че пациентът се лекува с терифлуномид, лекарство, което:
 - изисква съпътстваща употреба на ефективна контрацепция при жени с детероден потенциал;
 - изисква проверка за бременност преди започване на лечението;
 - влияе върху функцията на черния дроб;
 - влияе върху броя на кръвните клетки и имунната система.
2. Информация за обучение на пациента:
 - Да обръща внимание на определени признаци и симптоми, които биха могли да показват чернодробно заболяване или инфекция, и ако възникне някой от тях, незабавно да се свърже с своя лекар/медицински специалист
 - За необходимостта от процедури/изследвания преди и по време на лечението с терифлуномид. Кръвните и чернодробните показатели, и кръвното налягане ще се проверяват преди началото на лечението и редовно след това.
 - Да напомни на пациентите от женски пол да съобщят на своя лекар, ако кърмят
 - При жени с детероден потенциал
 - да подчертае необходимостта от ефективна контрацепция по време на лечението с терифлуномид;
 - жената трябва незабавно да спре лечението с терифлуномид, ако се съмнява, че може да е бременна, както и да се свърже веднага със своя лекар.
 - Да напомни на пациентите да показват Обучителната карта за пациента на лекарите/медицинските специалисти, които им оказват медицински грижи (особено при спешни състояния и/или ако се включват нови лекари/медицински специалисти).
 - Да се запише датата на първото предписание, както и данните за контакт на предписващия лекар
3. Да насърчава пациентите да прочетат внимателно листовката
4. Ако настъпи бременност:
 - Да напомни както на пациентите, така и на медицинските специалисти за процедурата за ускорено елиминиране
 - Да напомни както на пациентите, така и на медицинските специалисти за регистъра на бременността (в страни, където има активен регистър на бременността)

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUBAGIO 14 mg филмирани таблетки
терифлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 14 mg терифлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза и натрий. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
84 (3 „портфейла“ по 28) филмирани таблетки
98 (7 „портфейла“ по 14) филмирани таблетки
10x1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/838/001 14 таблетки
EU/1/13/838/002 28 таблетки
EU/1/13/838/003 84 таблетки
EU/1/13/838/004 98 таблетки
EU/1/13/838/005 10x1 таблетка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

AUBAGIO

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

ЗАЩИТЕН КАЛЪФ, СЪДЪРЖАЩ „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUBAGIO 14 mg филмирани таблетки
терифлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 14 mg терифлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза и натрий. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Неприложимо

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

„ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUBAGIO 14 mg филмирани таблетки
терифлуноמיד

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 14 mg терифлуноמיד.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: лактоза и натрий. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Календарни дни

Пн
Вт
Ср
Чт
Пт
Сб
Нд

Седмица 1 („портфейли“ по 14 и 28)

Седмица 2 („портфейли“ по 14 и 28)

Седмица 3 („портфейли“ по 28)

Седмица 4 („портфейли“ по 28)

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Неприложимо

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUBAGIO 14 mg таблетки
терифлуномид

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

sanofi-aventis groupe

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА „ПОРТФЕЙЛ“**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AUBAGIO 14 mg

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

AUBAGIO 14 mg филмирани таблетки терифлуномид (teriflunomide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява AUBAGIO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AUBAGIO
3. Как да приемете AUBAGIO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AUBAGIO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява AUBAGIO и за какво се използва

Какво представлява AUBAGIO

AUBAGIO съдържа активното вещество терифлуномид, което е имуномодулиращо средство и регулира имунната система, за да ограничи нейната атака върху нервната система.

За какво се използва AUBAGIO

AUBAGIO се използва при възрастни за лечение на пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС).

Какво представлява множествената склероза

МС е хронично заболяване, което засяга централната нервна система (ЦНС). ЦНС се състои от главния мозък и гръбначния мозък. При множествена склероза възпалението разрушава защитната обвивка (наречена миелин) около нервите в ЦНС. Тази загуба на миелин се нарича демиелинизация. Това спира правилното функциониране на нервите.

Хората с пристъпна форма на множествена склероза имат повтарящи се атаки (пристъпи) на физически симптоми, причинени от неправилното функциониране на нервите. Тези симптоми са различни при различните пациенти, но обикновено включват:

- затруднено ходене
- проблеми със зрението
- проблеми с равновесието.

Симптомите могат да изчезнат напълно след отзвучаване на пристъпа, но с течение на времето някои проблеми може да останат между пристъпите. Това може да причини физическа инвалидизация, която може да пречи на Вашите ежедневни дейности.

Как действа AUBAGIO

AUBAGIO помага за предпазване на централната нервна система от атаки на имунната система, като ограничава нарастването на броя на някои бели кръвни клетки (лимфоцити). Това ограничава възпалението, което води до увреждане на нервите при МС.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете AUBAGIO

Не приемайте AUBAGIO:

- ако сте алергични към терифлуномид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако някога сте развивали тежък кожен обрив или лющене на кожата, мехури и/или рани в устата след прием на терифлуномид или лефлуномид,
- ако имате тежки чернодробни проблеми,
- ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или кърмите,
- ако страдате от сериозен проблем, който засяга Вашата имунна система, напр. придобит имунодефицитен синдром (СПИН),
- ако имате сериозен проблем с костния мозък или ако имате нисък брой червени или бели кръвни клетки в кръвта, или намален брой тромбоцити,
- ако страдате от сериозна инфекция,
- ако имате тежки бъбречни проблеми, които налагат диализа,
- ако имате много ниски нива на белтъци в кръвта (хипопротеинемия),

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате AUBAGIO, ако:

- имате чернодробни проблеми и/или ако приемате големи количества алкохол. Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди и по време на лечението, за да провери колко добре работи черният Ви дроб. Ако резултатите от изследванията Ви покажат наличие на проблем с черния дроб, Вашият лекар може да спре лечението Ви с AUBAGIO. Моля, прочетете точка 4.
- имате високо кръвно налягане (хипертония) и дали то се овладява с лекарства или не. AUBAGIO може да причини повишаване на кръвното налягане. Вашият лекар ще проверява кръвното Ви налягане преди началото на лечението и редовно след това. Моля, прочетете точка 4.
- имате инфекция. Преди да приемате AUBAGIO, Вашият лекар ще се увери, че броят на белите кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта Ви е достатъчен. Тъй като AUBAGIO намалява броя на белите кръвни клетки в кръвта, това може да засегне способността Ви да се борите с инфекцията. Вашият лекар може да Ви направи кръвни изследвания за да провери белите кръвни клетки, ако мислите, че имате инфекция. Моля, прочетете точка 4.
- имате тежки кожни реакции.
- имате респираторни симптоми.
- имате слабост, скованост и болка в ръцете и краката.
- предстои да се ваксинирате.
- приемате лефлуномид с AUBAGIO.
- преминавате към или от лечение с AUBAGIO.
- имате непоносимост към лактоза.
- трябва да Ви се направи определен вид изследване на кръвта (ниво на калций). Възможно е измерването да покаже фалшиво ниски нива на калций.

Деца и юноши

AUBAGIO не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото ефектите на лекарството в тази възрастова група не са известни.

Други лекарства и AUBAGIO

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта.

По-конкретно, уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните:

- лефлуномид, метотрексат и други лекарства, които влияят на имунната система (наричани често имunosупресори или имуномодулатори)
- рифампицин (лекарство, използвано за лечение на туберкулоза и други инфекции)
- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин за епилепсия
- жълт кантарион (билково лекарство за депресия)
- репаглинид, пиоглитазон, натеглинид или росиглитазон за диабет
- даунорубицин, доксорубицин, паклитаксел или топотекан за рак
- дулоксетин за депресия, незадържане на урината или при бъбречно заболяване при диабет
- алосетрон за овладяване на тежка диария
- теофилин за астма
- тизанидин - миорелаксант
- варфарин - антикоагулант, използван за разреждане на кръвта (прави я по-течна), за да се избегне образуване на кръвни съсиреци
- перорални контрацептиви (съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел)
- цефаклор, бензилпеницилин (пеницилин G), ципрофлоксацин за инфекции
- индометацин, кетопрофен за болка или възпаление
- фуросемид за сърдечно заболяване
- циметидин за намаляване на стомашните киселини
- зидовудин за ХИВ-инфекция
- розувастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин за хиперхолестеролемия (висок холестерол)
- сулфасалазин за възпалително заболяване на червата или ревматоиден артрит
- холестирамин за висок холестерол или за облекчаване на сърбежа при чернодробно заболяване
- активен въглен за намаляване на абсорбцията на лекарства и други вещества.

Бременност и кърмене

Не приемайте AUBAGIO, ако сте бременна или смятате, че може да сте **бременна**. Ако сте бременна или забременеете докато вземате AUBAGIO, рискът да имате дете с вродени дефекти е повишен. Жените с детероден потенциал не трябва да използват това лекарство без да прилагат надеждни контрацептивни мерки.

Информирайте Вашия лекар, ако планирате да забременеете след преустановяване на лечението с AUBAGIO, тъй като трябва да е сигурно, че по-голямата част от това лекарство се е изчистила от организма Ви преди да забременеете. По естествен път отделянето на активното вещество може да отнеме до 2 години. Времето може да се намали до няколко седмици чрез прием на определени лекарства, които ускоряват отстраняването на AUBAGIO от Вашия организъм.

И в двата случая трябва да се потвърди чрез изследване на кръвта, че активното вещество е отстранено в достатъчна степен от организма Ви, и е необходимо потвърждение от Вашия лекуващ лекар, че нивото на AUBAGIO в кръвта Ви е достатъчно ниско, за да се допусне да забременеете.

За допълнителна информация относно лабораторните изследвания, моля, свържете се с Вашия лекар.

Ако подозирате, че сте бременна докато приемате AUBAGIO или за периода от две години след като сте спрели лечението, трябва да се свържете **веднага** с Вашия лекар за изследване за бременност. Ако изследването потвърди, че сте бременна, Вашият лекар може да Ви предложи лечение с определени лекарства за отстраняване на AUBAGIO от организма Ви бързо и в достатъчна степен, тъй като това може да намали риска за Вашето бебе.

Контрацепция

Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението и след лечението с AUBAGIO. Терифлуномид остава в кръвта Ви дълго време, след като сте спрели да го вземате.

Продължете да използвате ефективна контрацепция, след като спрете лечението си.

- Продължавайте, докато нивата на AUBAGIO в кръвта Ви станат достатъчно ниски - Вашият лекар ще провери това.
- Говорете с Вашия лекар относно най-добрия метод за контрацепция за Вас, както и при евентуална нужда от смяна на метода за контрацепцията.

Не вземайте AUBAGIO докато кърмите, тъй като терифлуномид преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

AUBAGIO може да Ви накара да се чувствате замаяни, което може да засегне способността Ви за концентрация и реакция. В такъв случай не трябва да шофирате или да работите с машини.

AUBAGIO съдържа лактоза

AUBAGIO съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои видове захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемате това лекарство.

AUBAGIO съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате AUBAGIO

Лечението с AUBAGIO ще се провежда под наблюдението на лекар, който има опит в лечението на множествена склероза.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка (14 mg) дневно.

Път/начин на приложение

AUBAGIO е за перорално приложение. AUBAGIO се приема ежедневно като единична дневна доза по всяко време на деня.

Трябва да гълтате таблетката цяла с малко вода.

AUBAGIO може да се приема със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза AUBAGIO

Ако сте приели повече от необходимата доза AUBAGIO, обадете се веднага на Вашия лекар. Вие може да получите нежелани реакции, подобни на тези, които са описани в точка 4 по-долу.

Ако сте пропуснали да приемете AUBAGIO

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка. Вземете следващата доза в назначеното време.

Ако сте спрели приема на AUBAGIO

Не спирайте приема на AUBAGIO и не променяйте Вашата доза преди да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При това лекарство може да възникнат следните нежелани реакции.

Сериозни нежелани реакции

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- алергични реакции, които може да включват симптоми на обрив, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето, или внезапно затруднено дишане;
- тежки кожни реакции, които може да включват симптоми на кожен обрив, мехури, повишена температура или язви в устата;
- тежки инфекции или сепсис (потенциално животозастрашаващ вид инфекция), който може да включва симптоми на висока температура, треперене, тръпки, намалено отделяне на урина или обърканост;
- сериозно чернодробно заболяване, което може да включва симптоми на пожълтяване на кожата или на бялата част на очите, по-тъмна от обичайната урина, необяснимо гадене и повръщане, или болка в корема;
- възпаление на белите дробове, което може да включва симптоми на задух или упорита кашлица;
- възпаление на панкреаса, което може да включва симптоми на силна болка в горната коремна област, която може да се усети и в гърба, гадене или повръщане.

Други нежелани реакции могат да възникнат със следната честота:

Много често (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- диария, гадене
- повишаване на АЛАТ (повишени кръвни нива на определени чернодробни ензими), установява се чрез изследвания
- изтъняване на косата

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- грип, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, бронхит, синусит, болки в гърлото и дискомфорт при преглъщане, цистит, вирусен гастроентерит, херпес на устните, зъбна инфекция, ларингит, гъбична инфекция на ходилото;
- лабораторни стойности: намаляване на броя на червените кръвни клетки (анемия), наблюдавани са промени в лабораторните изследвания на черния дроб и белите кръвни клетки (вижте точка 2), също така повишения на мускулен ензим (креатинфосфокиназа);
- леки алергични реакции;
- чувство на тревожност;
- мравучкане, чувство на слабост, изтръпване, боцкане или болка в долната част на гърба или в крака (ишиас); изтръпване, парене, боцкане или болка в ръцете и пръстите (синдром на карпалния тунел);
- сърцебиене;
- повишено кръвно налягане;
- повръщане, зъбобол, болка в горната част на корема;
- обрив, акне;
- болка в сухожилията, ставите, костите, мускулна болка (мускулно-скелетна болка);
- нужда от по-често от обичайното уриниране;
- болезнена и обилна менструация;

- болка;
- липса на енергия или отпадналост (астения);
- намаляване на телесното тегло.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта (лека тромбоцитопения);
- повишена чувствителност особено на кожата; пробождаща или пулсираща болка по хода на един или повече нерви, проблеми с нервите на ръцете или краката (периферна невропатия);
- нарушения на ноктите, тежки кожни реакции
- посттравматична болка.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- възпаление или увреждане на черния дроб

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- тежки инфекции (вкл. сепсис);
- тежки алергични реакции (вкл. анафилаксия);
- белодробна реакция (интерстициална белодробна болест, ИББ);
- възпаление на черния дроб, панкреаса или устата/устните;
- отклонения в нивата на мастите (липидите) в кръвта;
- псориазис

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате AUBAGIO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху кутията, защитния калъф и портфейла след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа AUBAGIO

- Активното вещество е терифлуномид. Всяка таблетка съдържа 14 mg терифлуномид.
- Другите съставки са лактоза монохидрат, царевично нишесте, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (Тип А), хидроксипропилцелулоза, магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), талк, макрогол 8000, индигокармин алуминиев лак (E132).

Как изглежда AUBAGIO и какво съдържа опаковката

AUBAGIO 14 mg филмирани таблетки (таблетки) са светлосини до пастелносини петогълни филмирани таблетки с отпечатано на едната страна означение ('14') и гравирано фирмено лого върху другата страна.

AUBAGIO се предлага в картонени кутии, съдържащи:

- 14, 28, 84 и 98 таблетки в опаковки тип „портфейл“ с вградени алуминиеви блистери;
- 10x1 таблетки в изцяло алуминиеви перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Sanofi Winthrop Industrie
56, route de Choisy au Val
60205 Compiègne
Франция

Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 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 A/S

Malta

Sanofi S.r.l.

Tlf: +645 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

sanofi-aventis S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvia

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +37167 33 24 51

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

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

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 81 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

sanofi-aventis 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

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.