

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης.

Εκδοχο με γνωστές δράσεις: κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 0,3 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος ανοιχτού μπλε έως γαλάζιου, σχήματος πενταγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («14») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ).  
(παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για τον πληθυσμό στον οποίο η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση τεριφλουνομίδης είναι 14 mg άπαξ ημερησίως.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η προσαρμογή της δοσολογίας δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η περιφλουνομίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της περιφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας 10 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της περιφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως μικρότερα των 10 ετών για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Το AUBAGIO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης στη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομίδη και μετά την ολοκλήρωσή της, εφόσον τα επίπεδά της στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς με σοβαρές καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή σοβαρή αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία.

Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι αυτή να υποχωρήσει (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη επαρκής κλινική εμπειρία για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Ασθενείς με σοβαρή υποπρωτεϊναιμία, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Παρακολούθηση

#### *Πριν την αγωγή*

Πριν την έναρξη της αγωγής με την περιφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα:

- Η αρτηριακή πίεση
- Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση του ορού (ALT/SGPT)
- Ο πλήρης αριθμός κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος και του αριθμού αιμοπεταλίων.

#### *Κατά τη διάρκεια της αγωγής*

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με την περιφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα:

- Η αρτηριακή πίεση
  - Ελέγχετε περιοδικά
- Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση του ορού (ALT/SGPT)
  - Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων πρέπει να αξιολογούνται το λιγότερο κάθε τέσσερις εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και μετέπειτα σε τακτική βάση...
  - Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συμπληρωματικού ελέγχου όταν το AUBAGIO χορηγείται σε ασθενείς με προ-υπάρχουσες ηπατικές παθήσεις, χορηγούμενο με άλλα πιθανά ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως ενδείκνυται από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκουρόχρωμα ούρα. Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και το λιγότερο κάθε 8 εβδομάδες στη συνέχεια για τουλάχιστον 2 χρόνια-από την έναρξη της θεραπείας-.
  - Σε αυξήσεις της ALT (SGPT) μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαία.
- Η μέτρηση του πλήρους αριθμού κυττάρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις) κατά τη διάρκεια της αγωγής.

#### Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης

Η περιφλουνομίδη απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 μήνες έως ότου η συγκέντρωση στο πλάσμα να φθάσει κάτω από 0,02 mg/l, αν και λόγω των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ασθενών, η κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα ενδέχεται να διαρκέσει έως και 2 χρόνια. Μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης μπορεί να εφαρμοστεί ανά πάσα στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της περιφλουνομιδής (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.2 για τις διαδικαστικές λεπτομέρειες).

#### Ηπατικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λάμβαναν περιφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου 6μήνου της αγωγής.

Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) κατά τη διάρκεια θεραπείας με περιφλουνομίδη, μερικές φορές απειλητική για τη ζωή. Οι περισσότερες περιπτώσεις της DILI εμφανίστηκαν ετεροχρονισμένα αρκετές εβδομάδες ή αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με περιφλουνομίδη, όμως η DILI μπορεί να εμφανιστεί και με παρατεταμένη χρήση της.

Ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική πάθηση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αύξησης των ηπατικών ενζύμων και εμφάνισης φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) με περιφλουνομίδη, σε συνδυασμό μαζί με άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα ή/και με κατανάλωση μεγάλης ποσότητας οινοπνευματωδών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης..

Η θεραπεία με περιφλουνομίδη πρέπει να διακόπτεται άμεσα με σταδιακή μείωση εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης. Πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με περιφλουνομίδη εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τιμές υψηλότερες από 3 φορές το ULN).

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται ηπατικός έλεγχος έως ότου τα ηπατικά ένζυμα να φτάσουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

#### Υποπρωτεϊναιμία

Δεδομένου ότι η περιφλουνομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δέσμευση εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της λευκοματίνης, οι μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις περιφλουνομιδής στο πλάσμα αναμένεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε

περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Η περιφλουνομίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καταστάσεις σοβαρής υποπρωτεϊναιμίας.

### Αρτηριακή πίεση

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομίδη ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με περιφλουνομίδη και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με περιφλουνομίδη, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

### Λοιμώξεις

Η έναρξη της θεραπείας με περιφλουνομίδη πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την περιφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, δεδομένης της ανοσοτροποποιητικής δράσης της περιφλουνομίδης, εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και να αξιολογηθούν εκ νέου τα οφέλη έναντι των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή άνθρακα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λοιμώξεων σε έναν ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις δεν πρέπει να ξεκινούν αγωγή με AUBAGIO μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης/των λοιμώξεων.

Η ασφάλεια της περιφλουνομίδης σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι γνωστή, καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικά προσυμπτωματικός έλεγχος για φυματίωση.

Στους ασθενείς που είναι θετικοί κατά τον προσυμπτωματικό έλεγχο για φυματίωση, πρέπει να εφαρμόζεται η καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία με AUBAGIO.

### Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) έχει αναφερθεί με περιφλουνομίδη από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η ILD και η επιδείνωση προϋπάρχουσας ILD έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της περιφλουνομίδης. Ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστορικό ILD όταν αντιμετωπίστηκαν με λεφλουνομίδη.

Η ILD μπορεί να εμφανιστεί οξέως οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεταβλητή κλινική παρουσίαση.

Η ILD μπορεί να είναι θανατηφόρα. Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν αιτία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Εάν η διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη μιας επιταχυνόμενης διαδικασίας απομάκρυνσης.

### Αιματολογικές επιδράσεις

Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.8). Ως μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής με AUBAGIO πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνεται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις).

Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία, καθώς και σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή με κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εάν εμφανιστούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παραπάνω) για τη μείωση των επιπέδων περιφλουνομίδης στο πλάσμα.

Σε περιπτώσεις σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και άλλων μυελοκατασταλτικών αγωγών και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης.

### Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις από την χορήγηση του AUBAGIO, κάποιες φορές θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), ητοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) καθώς και οι φαρμακευτικές αντιδράσεις με ηωσινοφιλία και συμπτώματα συστημικού συνδρόμου (DRESS).

Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους (ελκώδης στοματίτιδα), οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell ή αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα), η τεριφλουνομίδα και οποιαδήποτε άλλη πιθανόν σχετιζόμενη αγωγή πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει άμεσα μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτεθούν στην τεριφλουνομίδα (βλ. παράγραφο 4.3).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης τεριφλουνομίδης έχουν αναφερθεί περιστατικά εμφάνισης ψωρίασης (περιλαμβανομένης της φλυκταινώδους ψωρίασης) και επιδείνωσης προϋπάρχουσας ψωρίασης. Ανάλογα με τη νόσο και το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και έναρξης μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης.

### Περιφερική νευροπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν AUBAGIO (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του AUBAGIO. Ωστόσο, υπήρξε μια ευρεία ποικιλομορφία στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει AUBAGIO εμφανίσει επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης.

### Εμβολιασμός

Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεοαντιγόνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με αναμνηστικά αντιγόνα (επανάκτηση) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται.

### Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεδομένου ότι η λεφλουνομίδα αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, δε συνιστάται η συγχορήγηση τεριφλουνομίδης με λεφλουνομίδα. Η συγχορήγηση με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελετών ασφάλειας, στις οποίες η τεριφλουνομίδα χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ιντερφερόνη β ή οξική γλατιραμέρη για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφάλειας, αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομίδης. Η μακροχρόνια ασφάλεια αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

### Αλλαγή της θεραπείας από ή σε AUBAGIO

Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με ιντερφερόνη β ή με οξική γλατιραμέρη, δεν απαιτείται περίοδος αναμονής κατά την έναρξη της τεριφλουνομίδης μετά από χορήγηση ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, ή κατά την έναρξη της ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, μετά από τεριφλουνομίδα.

Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης, εφόσον το AUBAGIO άρχισε αμέσως μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από ναταλιζουμάμπη σε AUBAGIO.

Βάσει της ημίσειας ζωής της φινγκολιμόδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου τα λεμφοκύτταρα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή.

Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή  $t_{1/2z}$  ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημίσειων ζών (περίπου 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη άλλων θεραπειών θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο AUBAGIO. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή.

#### Λακτόζη

Δεδομένου ότι τα δισκία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουνομίδη και/ή τεριφλουνομίδη (του δραστικού μεταβολίτη της λεφλουνομίδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουνομίδη ή τεριφλουνομίδη. Στην περίπτωση αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκοματίνη.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομίδη

Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξειδωση.

#### *Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορέων*

Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg άπαξ ημερησίως για 22 ημέρες) ριφαμπικίνης (επαγωγέας των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορέων εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη [P-gp] και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδη (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδη κατά 40% περίπου. Η ριφαμπικίνη και άλλοι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP και επαγωγείς μεταφορέων, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη και το υπερικό (βάλσαμο St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη.

#### *Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας*

Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομίδη να μην αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα, διότι αυτό προκαλεί ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, εκτός εάν επιδιώκεται ταχεία απομάκρυνση. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός αφορά στη διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης ή/και στη γαστρεντερική διαπίδυση της τεριφλουνομίδης.

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της τεριφλουνομίδης με άλλες ουσίες

##### *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP2C8: ρεπαγλινίδη*

Σημειώθηκε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της ρεπαγλινίδης (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινίδη, η πακλιταξέλη, η πιογλιταζόνη ή η ροσιγλιταζόνη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη.

##### *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα από του στόματος αντισυλληπτικά: 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη*

Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC<sub>0-24</sub> της αιθινυλοιστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) καθώς και της  $C_{max}$  και της AUC<sub>0-24</sub> της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της τεριφλουνομίδης δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται ή προσαρμόζεται η θεραπεία των από του στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την τεριφλουνομίδη.

##### *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP1A2: καφεΐνη*

Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης επέφεραν μείωση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλοξετίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

##### *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στη βαρφαρίνη*

Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τεριφλουνομίδη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) όταν η τεριφλουνομίδη συγχορηγήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχορηγείται με τεριφλουνομίδη, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR.

##### *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):*

Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της κεφακλόρης (κατά 1,43 και 1,54 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η τεριφλουνομίδη συγχορηγείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζυλοπενικιλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη.

##### *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα της BCRP ή/και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OATP1B1/B3)*

Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της ροσουβαστατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε έκδηλη επίδραση αυτής της αύξησης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγάσης



HMG-CoA. Για τη ροσουβαστατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχορήγησης με τεριφλουνομίδη. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγής HMG-Co (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατεγλινίδη, ρεπαγλινίδη, ριφαμπικίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και να εξετάζεται η μείωση της δόσης των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Χρήση σε άνδρες

Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της αγωγής με τεριφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3).

##### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τεριφλουνομίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να συζητούν με το θεράποντα ιατρό τυχόν προθέσεις διακοπής ή αλλαγής της μεθόδου αντισύλληψης που χρησιμοποιούν.

Η ασθενής πρέπει να πληροφορείται ότι, σε περίπτωση καθυστέρησης της εμμήνου ρύσης ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας που εγείρει υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμήνου ρύσης, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τεριφλουνομίδη, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, η λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακόπτεται και συνιστάται να γίνει η διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης για την ταχύτερη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l (βλ. παρακάτω).

Εάν δεν εφαρμοστεί διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, τα επίπεδα τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l για μέσο διάστημα 8 μηνών, ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτούνται έως και 2 χρόνια για τη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 ημερών. Εάν και στις δύο μετρήσεις η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, δεν αναμένεται κίνδυνος για το έμβρυο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση δειγμάτων, απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπό του (βλ. παράγραφο 7).

##### *Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης*

Μετά τη διακοπή της αγωγής με τεριφλουνομίδη:

- χολεστουραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστουραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, εάν η δόση των 8 g, τρεις φορές την ημέρα, δεν είναι καλώς ανεκτή,

- εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα κάθε 12 ώρες για διάστημα 11 ημερών.

Ωστόσο, ανεξάρτητα από τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης που θα εφαρμοστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να γίνει επιβεβαίωση με δύο χωριστές εξετάσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 14 ημερών, ενώ απαιτείται περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/l έως τη γονιμοποίηση.

Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και η κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόνι ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης.

### Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της περιφλουνομίδης στο γάλα. Η περιφλουνομίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

### Γονιμότητα

Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα δεν καταδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, δεν αναμένεται επίδραση στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το AUBAGIO δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της περιφλουνομίδης, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνολικά 2267 ασθενείς εκτέθηκαν στην περιφλουνομίδη (1155 σε περιφλουνομίδη 7 mg και 1112 σε περιφλουνομίδη 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1045 και 1002 ασθενείς στις ομάδες περιφλουνομίδης 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία μελέτη σύγκρισης με άλλη δραστική ουσία (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με περιφλουνομίδη) που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ).

Η περιφλουνομίδη είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης. Το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται περιφλουνομίδη σε ασθενείς με ΠΣ.

Η συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών βασίστηκε σε 2047 ασθενείς με Υποτροπιάζουσα Πολλαπλή Σκλήρυνση που λάμβαναν περιφλουνομίδη μία φορά ημερησίως. Εντός αυτού του πληθυσμού ασφάλειας, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν περιφλουνομίδη ήταν οι εξής: πονοκέφαλος, διάρροια, αυξημένες τιμές ALT, ναυτία και αλωπεκία. Γενικά, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η αλωπεκία ήταν ήπιας έως μέτριας μορφής, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ως προς την τριφλουονομίδη 7 mg ή 14 mg σε  $\geq 1\%$  υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, παρουσιάζονται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίστηκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )· συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )· όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )· σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )· πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )· μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσει ς		Γρίπη, Λοίμωξη του άνωτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολ πίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτιδ α, Στοματικός έρπης, Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών				Σοβαρές λοιμώξεις συπεριλαμβανομέν ης της σηψαιμίας <sup>α</sup>
Διαταραχές του αιμοποιητικ ού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία <sup>β</sup> , Αναιμία	Ήπιας μορφής θρομβοπενία (αιμοπετάλια <100 G/l)			
Διαταραχές του ανοσοποιητι κού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις				Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (άμεσες ή όψιμες) συπεριλαμβανομέν ωντης αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγί α	Παραίσθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	Υπεραισθησί α, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια			
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών				

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση <sup>β</sup>				
Διαταραχές του αναπνευστικ ού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκι ου						Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερι κού	Διάρροια, Ναυτία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδονταλγία				Παγκρεατίτιδα, Στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση αμινοτρανσ φεράσης της αλανίνης (ALT) <sup>β</sup>	Αύξηση της γ- γλουταμυλτρα νσφεράσης (GGT) <sup>β</sup> , Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφε ράσης <sup>β</sup>		Οξεία ηπατίτιδα		Φαρμακευτικά επαγόμενη ηπατική βλάβη (DILI)
Διαταραχές του μεταβολισμ ού και της θρέψης						Δυσλιπιδαιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα, Ακμή	Διαταραχές ονύχων, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις <sup>α</sup>			Ψωρίαση (περιλαμβανομένης της φλυκταινώδους ψωρίασης) <sup>β</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικ ού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικ ός πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία				
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολυουρία				

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπαραγωγ ικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Άλγος, Εξασθένιση				
Παρακλινικ ές εξετάσεις		Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλω ν <sup>β</sup> , Μείωση αριθμού λευκοκυττάρω ν <sup>β</sup> , Αύξηση της κρεατινοφωσφ οκινάσης αίματος				
Κακώσεις, δηλητηριάσ εις και επιπλοκές θεραπευτικ ών χειρισμών			Μετατραυμα τικός πόνος			

α: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω

β: (βλ. παράγραφο 4.4)

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### *Αλωπεκία*

Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λέπτυνση των τριχών, μειωμένη πυκνότητα της τριχοφυΐας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υφής των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τεριφλουνομίδη 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες και υποχώρησαν στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τεριφλουνομίδη 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω αλωπεκίας ήταν 1,3% στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

##### *Επιδράσεις στο ήπαρ*

Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες προέκυψαν τα εξής:

<b>Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εισαγωγή - Πληθυσμός ασφάλειας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες</b>		
	<b>εικονικό φάρμακο (N=997)</b>	<b>Τεριφλουνομίδη 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 και TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τεριφλουνομίδη απ' ότι στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της αγωγής. Ο χρόνος υποχώρησης κυμάνθηκε από μήνες έως και χρόνια.

#### *Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες τεκμηριώθηκαν τα εξής:

- η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.
- η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.
- η διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν >90 mmHg στο 21,4% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.

#### *Λοιμώξεις*

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας.

Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

#### *Αιματολογικές επιδράσεις*

Μια μέση μείωση που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το AUBAGIO, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της αγωγής, αλλά σε μειωμένα επίπεδα (μικρότερη από 15% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (<10%) ήταν λιγότερο έκδηλη.

#### *Περιφερική νευροπάθεια*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 898 ασθενείς) στην ομάδα τεριφλουνομιδης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 898) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τεριφλουνομιδης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς.

*Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*  
Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τεριφλουνομίδη από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφουπερπλαστικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας).

#### *Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομίδη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Εξασθένιση*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι συχνότητες για την εξασθένιση ήταν 2,0%, 1,6% και 2,2% στο εικονικό φάρμακο, στην ομάδα τεριφλουνομίδης 7 mg και στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, αντίστοιχα.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τεριφλουνομίδη σε ανθρώπους. Τεριφλουνομίδη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωνούσαν με το προφίλ ασφάλειας της τεριφλουνομίδης σε ασθενείς με ΠΣ.

### Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεστουραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεστουραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλώς ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση χολεστουραμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεστουραμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεστουραμίνη ή ο ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες, εάν απαιτείται κάτι τέτοιο για λόγους ανοχής (βλ. παράγραφο 5.2).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA31

### Μηχανισμός δράσης

Η τεριφλουνομίδη είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διϋδροοροτική αφυδρογονάση (DHO-DH), το οποίο λειτουργικά συνδέεται με την αναπνευστική αλυσίδα.. Ως συνέπεια της αναστολής, η τεριφλουνομίδη γενικά μειώνει τονπολλαπλασιασμό των ταχέως διαιρούμενων

κυττάρων που εξαρτώνται από την *de novo* σύνθεση της πυριμιδίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η περιφλουνομίδη ασκεί τη θεραπευτική της δράση στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά διαμεσολαβείται από ένα μειωμένο αριθμό T-λεμφοκυττάρων.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### *Ανοσοποιητικό σύστημα*

Επιδράσεις στον αριθμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η περιφλουνομίδη 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του  $0,3 \times 10^9/L$ , η οποία σημειώθηκε κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής και τα επίπεδα αυτά διατηρήθηκαν μέχρι το τέλος της αγωγής.

#### *Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT*

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδεδειγμένη μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η περιφλουνομίδη σε μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης δεν έδειξε δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ περιφλουνομιδής και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντιστοίχιση ήταν 3,45 ms, με το ανώτατο όριο του 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms.

#### *Επίδραση στη λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν περιφλουνομίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φωσφόρου ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα περιφλουνομιδής συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση στη νεφρική σωληναριακή απέκκριση και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της πειραματικής διήθησης.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχτηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άπαξ ημερήσιες δόσεις περιφλουνομιδής 7 mg και 14 mg σε ασθενείς με ΥΠΣ.

Συνολικά 1088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) περιφλουνομιδής ή εικονικού φαρμάκου (n= 363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία  $\leq 5,5$  στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS). Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (91,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (3,9%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4 με 36,2% των ασθενών να έχουν βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50; 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα παρακολούθησης από τη μακροπρόθεσμη επέκταση της μελέτης TEMSO (συνολική μέση διάρκεια θεραπείας περίπου 5 έτη, μέγιστη διάρκεια θεραπείας περίπου 8,5 έτη) δεν παρουσίασαν κάποια νέα ή μη αναμενόμενα ευρήματα ασφάλειας.

Συνολικά 1169 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) περιφλουνομιδής ή εικονικού φαρμάκου (n= 389) για μεταβλητό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς



είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία  $\leq 5,5$  στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS).

Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (0,8%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (1,7%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4. Βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την αρχική αξιολόγηση: χωρίς δεδομένα. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50· 298 ασθενείς (25,5%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,0 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (67,2%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1 - Κύρια Αποτελέσματα (για την εγκεκριμένη δόση, πληθυσμός ITT)**

	Μελέτη TEMSO		Μελέτη TOWER	
	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο
N	358	363	370	388
<b>Κλινικές Εκβάσεις</b>				
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
Διαφορά κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Ελεύθεροι υποτροπών εβδομάδα 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Λόγος κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Λόγος κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Λόγος κινδύνου (CI <sub>95%</sub> )	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
<b>Τελικά σημεία MRI</b>				
Μεταβολή στο BOD εβδομάδα 108 <sup>(1)</sup>	0,72	2,21		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο	67%***			
Μέσος Αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI <sub>95%</sub> )	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/απεικόνιση	0,75	2,46		
Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI <sub>95%</sub> )	69%, (59%· 77%)****			

\*\*\*\* p<0,0001 \*\*\* p<0,001 \*\* p<0,01 \* p<0,05 συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο

(1) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υπόπυκνες στις T2 και T1) σε ml

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου:

Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και το χρόνο έως την 3μηνη διατηρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας σε μια υποομάδα ασθενών στην TEMSO (n=127) με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεφάλου. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια ανάλυση υποομάδας στην TOWER αφού δεν ελήφθησαν δεδομένα MRI.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε ένα πλήρες και επαρκές σχήμα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) ιντερφερόνης β, έχοντας τουλάχιστον μία υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία και τουλάχιστον 9 υπόπυκνες βλάβες στις T2 σε MRI κρανίου ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα μη μεταβληθέν ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών το προηγούμενο έτος όπως συγκρίνονται με τα προηγούμενα 2 έτη.

Η μελέτη TOPIC ήταν μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις άπαξ ημερήσιες δόσεις τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg για έως και 108 εβδομάδες σε ασθενείς με ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο απομυελίνωσης (μέσος όρος ηλικίας 32,1 έτη). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δεύτερου κλινικού επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τεριφλουνομίδης ή εικονικό φάρμακο (n=197). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε διάστημα 2 ετών ήταν 35,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24,0% στην ομάδα της τεριφλουνομίδης 14 mg (πηλίκο κινδύνου: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TOPIC επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) (περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό απομυελινωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο).

Η αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης συγκρίθηκε με αυτή της υποδόριας ιντερφερόνης β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 μg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαιοποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όποιο από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με αιτίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψη της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα ιντερφερόνης β1α ήταν 30 από τους 104 (28,8%), με τις αιτίες να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες (21,2%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο (1%). Η τεριφλουνομίδα 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την ιντερφερόνη β1α ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (τεριφλουνομίδα 14 mg έναντι ιντερφερόνης β-1α, p=0,595).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας από τη γέννησή τους έως μικρότερα των 10 ετών στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πολλαπλή σκλήρυνση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%).

Η τροφή δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης.

Σύμφωνα με τις μέσες προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίστηκαν από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης προσεγγίζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης] και ο εκτιμώμενος λόγος άθροισης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον.

### Κατανομή

Η τεριφλουνομίδα δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκοματίνη και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Ωστόσο, αυτό αποτελεί πιθανότατα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουραίων.

### Βιομετασχηματισμός

Η τεριφλουνομίδα μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξειδωση. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξειδωση, η N-ακετυλίωση και η σύζευξη με θειικά.

### Αποβολή

Η τεριφλουνομίδα απεκκρίνεται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η τεριφλουνομίδα είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση έκκριση. Σε διάστημα 21 ημερών, το 60,1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα (37,5%) και τα ούρα (22,6%). Μετά τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τεριφλουνομίδης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή  $t_{1/2z}$  ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κάθαρση της τεριφλουνομίδης είναι 30,5 ml/h.

#### *Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης: Χολεστυραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας*

Η αποβολή της τεριφλουνομίδης από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης που μετρήθηκαν στο πλαίσιο μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης με 8 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με τεριφλουνομίδα κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των συγκεντρώσεων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα και με τη χολεστυραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της τεριφλουνομίδης και τη χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 52% στο τέλος της ημέρας 1, κατά 91% στο τέλος της ημέρας 3, κατά 99,2% στο τέλος της ημέρας 7 και κατά 99,9% με την ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επιλογή μεταξύ των 3 διαδικασιών αποβολής εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα).

## Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης 7 έως 14 mg.

## Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

### *Φύλο, Ηλικιωμένοι, Παιδιατρικοί ασθενείς*

Ορισμένες πηγές ενδογενούς μεταβλητότητας αναγνωρίστηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΠΣ βάσει της ανάλυσης PopPK: ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, φυλή και επίπεδα λευκωματίνης και χολερυθρίνης. Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων παραμένει περιορισμένη ( $\leq 31\%$ ).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η τεριφλουνομίδα αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους για διάστημα 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα, έδειξε ότι η τοξικότητα εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, στα λεμφοειδή όργανα, στη στοματική κοιλότητα/γαστρεντερική οδό, στα αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Αναιμία, μειωμένοι αριθμοί αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς λοιμώξεις, συσχετίστηκαν με τις επιδράσεις στο μυελό των οστών ή/και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις αντανακλούν τον βασικό τρόπο δράσης της ουσίας (αναστολή των διαιρούμενων κυττάρων). Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο.

Η τεριφλουνομίδα δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* θεωρήθηκε έμμεση επίδραση οφειλόμενη στην ανομοιογένεια της δεξαμενής νουκλεοτιδίων που προκύπτει από τη φαρμακολογία της αναστολής της DHO-DH. Ο ελάσσων μεταβολίτης TFMA (4-τριφθορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε μεταλλαξιγένεση και κλαστογένεση *in vitro* αλλά όχι *in vivo*.

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς.

Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε στους αρουραίους, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της τεριφλουνομίδης στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν υπήρξαν εξωτερικές δυσπλασίες στους απογόνους αρσενικών αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί τεριφλουνομίδα πριν από το ζευγάρισμα με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η τεριφλουνομίδα ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις που εμπίπτουν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης όταν η τεριφλουνομίδα χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της θεραπείας με τεριφλουνομίδα θεωρείται χαμηλός. Η εκτιμώμενη έκθεση του πλάσματος των θήλεων ατόμων μέσω του σπέρματος ενός άνδρα που έλαβε θεραπεία αναμένεται πως

είναι 100 φορές χαμηλότερη από ότι με την έκθεση του πλάσματος μετά τη λήψη 14 mg τεριφλουνομίδης από του στόματος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

λακτόζη μονοϋδρική  
άμυλο αραβοσίτου  
κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (τύπου Α)  
υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη δισκίου

υπρομελλόζη  
τιτανίου διοξείδιο (E171)  
τάλκης  
πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από Πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) και συσκευασμένα σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε καρτέλα είναι τοποθετημένη σε προστατευτικό περίβλημα.

Διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης από Πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Μαΐου 2018

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

**Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων·
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν να θέσει το προϊόν σε κυκλοφορία σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα πρέπει να συμφωνήσει σε ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές. Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι, μετά από συζήτηση και συμφωνία με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το ΑΥΒΑΓΙΟ κυκλοφορεί, κατά τη θέση σε κυκλοφορία και μετά από τη θέση σε κυκλοφορία, σε όλους τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το ΑΥΒΑΓΙΟ παρέχονται τα ακόλουθα:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)
- Εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης
- Εκπαιδευτική κάρτα για τους/τις ασθενείς

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης (ΕΤΥΠ) θα περιέχει τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

1. Οι ΕΤΥΠ πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τους τα συγκεκριμένα ζητήματα ασφάλειας του ΑΥΒΑΓΙΟ που περιγράφονται παρακάτω περιλαμβάνοντας τις εξετάσεις και τις προφυλάξεις που χρειάζονται για την ασφαλή χρήση ως ακολούθως:

- Κίνδυνος ηπατικών επιδράσεων
  - εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος χρειάζονται πριν από την αγωγή και περιοδικά κατά τη διάρκεια της αγωγής
  - Να εκπαιδεύεται ο ασθενής για τα σημεία και τα συμπτώματα ηπατικής νόσου και την ανάγκη να αναφέρουν στον ΕΤΥΠ τους εάν εμφανίσουν οποιοδήποτε από αυτά
- Δυνητικός κίνδυνος τερατογένεσης
  - Να ελέγχεται η κατάσταση εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της αγωγής
  - Να εκπαιδεύονται οι γυναίκες ασθενείς με ικανότητα αναπαραγωγής στην ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομίδη.
  - Να ενημερώνεται ο ιατρός τους αμέσως αν σταματήσουν την αντισύλληψη ή πριν την αλλαγή των μέτρων αντισύλληψης
  - Εάν γυναίκες ασθενείς μείνουν έγκυες παρά τη χρήση μέτρων αντισύλληψης, πρέπει να σταματήσουν την τεριφλουνομίδη και να επικοινωνήσουν αμέσως με τον ιατρό τους, ο οποίος πρέπει:
    - Να εξετάσει και να συζητήσει με την ασθενή τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης
    - Να τις ενθαρρύνει να στρατολογηθούν σε μια μελέτη καταγραφής κήσεων (σε χώρες όπου υφίσταται μια μελέτη καταγραφής),
    - Να επικοινωνήσει με τον Συντονιστή της Εθνικής Μελέτης Καταγραφής Κήσεων στην αντίστοιχη χώρα, ο οποίος διαχειρίζεται την ένταξη ασθενών στη μελέτη καταγραφής κήσεων (σε χώρες όπου μια μελέτη καταγραφής κήσεων βρίσκεται σε εξέλιξη)
- Κίνδυνος υπέρτασης
  - να ελέγχεται για ιστορικό υπέρτασης και ότι η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται καταλλήλως κατά τη διάρκεια της αγωγής
  - η ανάγκη για ελέγχους της αρτηριακής πίεσης πριν από την αγωγή και περιοδικά κατά τη διάρκεια της αγωγής,
- Κίνδυνος αιματολογικών επιδράσεων
  - να συζητιέται ο κίνδυνος μείωσης του αριθμού των κυττάρων του αίματος (επηρεάζει κυρίως τα λευκά αιμοσφαίρια) και η ανάγκη για μετρήσεις του συνολικού αριθμού των κυττάρων του αίματος πριν από την αγωγή και περιοδικά κατά τη διάρκεια της αγωγής με βάση τα σημεία και τα συμπτώματα
- Κίνδυνος λοιμώξεων/σοβαρών λοιμώξεων

- Να συζητιέται η ανάγκη για επικοινωνία με τον ιατρό στην περίπτωση σημείων/συμπτωμάτων λοίμωξης ή εάν ο/η ασθενής λάβει άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης, εξετάστε το ενδεχόμενο εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης.
2. Μια υπενθύμιση για να παρέχεται στους ασθενείς μια Εκπαιδευτική Κάρτα του/της Ασθενούς, περιλαμβανομένης της συμπλήρωσης των στοιχείων επικοινωνίας τους και να παρέχονται Εκπαιδευτικές Κάρτες του Ασθενούς προς αντικατάσταση αν είναι απαραίτητο.
  3. Μία υπενθύμιση για συζήτηση με τον ασθενή σχετικά με το περιεχόμενο της Εκπαιδευτικής Κάρτας του Ασθενούς σε τακτική βάση κατά τη διάρκεια κάθε συνάντησης τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο κατά τη διάρκεια της αγωγής
  4. Να ενθαρρύνονται οι ασθενείς να επικοινωνούν με τον ιατρό τους για την ΠΣ ή/και τον Γενικό Ιατρό τους εάν εμφανίσουν οποιοδήποτε από τα σημεία και τα συμπτώματα που συζητούνται στην Εκπαιδευτική Κάρτα του/της Ασθενούς
  5. Πληροφορίες για την προαιρετική υπηρεσία περιοδικής υπενθύμισης στους ασθενείς στον δικτυακό τόπο του προγράμματος ΠΣ One to One σχετικά με τη συνεχή ανάγκη για χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής
  6. Κατά την ανανέωση της συνταγής, ελέγχονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα, πραγματοποιείται συζήτηση σχετικά με τους συνεχείς κινδύνους και την πρόληψή τους και διενεργούνται έλεγχοι για να διασφαλιστεί ότι η παρακολούθηση είναι επαρκής.

Η εκπαιδευτική κάρτα για τους/τις ασθενείς θα περιλαμβάνει τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

1. Μια υπενθύμιση τόσο για τους/τις ασθενείς, όσο και για τους ΕΤΥΠ που εμπλέκονται στην αγωγή τους ότι ο/η ασθενής αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με την τεριφλουνομίδη, ένα φάρμακο, το οποίο:
    - Απαιτεί ταυτόχρονη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης στις γυναίκες με ικανότητα αναπαραγωγής
    - Απαιτεί έναν έλεγχο για την κατάσταση εγκυμοσύνης πριν την αγωγή
    - Επηρεάζει την ηπατική λειτουργία
    - Επηρεάζει τον αριθμό των κυττάρων του αίματος και το ανοσοποιητικό σύστημα
  2. Πληροφόρηση για να εκπαιδευτεί ο/η ασθενής:
    - Να δίνεται προσοχή σε συγκεκριμένα σημεία και συμπτώματα, τα οποία ενδέχεται να υποδεικνύουν ηπατική νόσο ή λοίμωξη και εάν οποιαδήποτε από αυτά συμβούν, να επικοινωνούν με τον ιατρό/ΕΤΥΠ τους άμεσα
    - Για την αναγκαιότητα των διαδικασιών/εξετάσεων πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής τεριφλουνομίδης. Θα πραγματοποιούνται εξετάσεις αίματος και έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε τακτική βάση μετέπειτα.
    - Να υπενθυμίζεται στις γυναίκες ασθενείς να ενημερώνουν τον ιατρό τους εάν θηλάζουν
    - Για τις γυναίκες με ικανότητα αναπαραγωγής
      - Να δίνεται έμφαση στην ανάγκη για χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομίδη
      - Να διακόπτεται η αγωγή με την τεριφλουνομίδη αμέσως εάν υποψιαστούν ότι ενδέχεται να είναι έγκυες και να επικοινωνήσουν επίσης με τον ιατρό τους αμέσως
    - Να υπενθυμίζεται στους ασθενείς να δείχνουν την Εκπαιδευτική Κάρτα του/της Ασθενούς στους Ιατρούς/ΕΤΥ που εμπλέκονται με την ιατρική φροντίδα τους (ειδικά σε συμβάν ιατρικού επειγόντος ή/και εάν εμπλακούν νέοι Ιατροί/ΕΤΥΠ.)
    - Να καταγράφεται η πρώτη ημέρα της συνταγής και τα στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου τους
  3. Να ενθαρρύνονται οι ασθενείς να διαβάσουν το ΦΟΧ επιμελώς
  4. Εάν μείνουν έγκυες:
    - Να υπενθυμίζεται τόσο στις ασθενείς, όσο και στους ΕΤΥΠ αναφορικά με τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης
- Να υπενθυμίζεται τόσο στις ασθενείς, όσο και στους ΕΤΥΠ αναφορικά με τη μελέτη Καταγραφής των Κυήσεων (σε χώρες όπου υφίσταται μια μελέτη καταγραφής κυήσεων)

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
τεριφλουνομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει: λακτόζη και νάτριο. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 (3 καρτέλες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

AUBAGIO

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟ ΠΕΡΙΒΑΗΜΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΚΑΡΤΕΛΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
τεριφλουνομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει: λακτόζη και νάτριο. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Δεν εφαρμόζεται.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΑΡΤΕΛΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
τεριφλουνομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Επίσης περιέχει: λακτόζη και νάτριο. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση

Ημερολογιακές ημέρες

Δευ.

Τρ.

Τετ.

Πεμ.

Παρ.

Σάβ.

Κυρ.

Εβδομάδα 1 (καρτέλες των 14 και 28)

Εβδομάδα 2 (καρτέλες των 14 και 28)

Εβδομάδα 3 (καρτέλες των 28)

Εβδομάδα 4 (καρτέλες των 28)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Δεν εφαρμόζεται.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΔΟΣΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AUBAGIO 14 mg δισκία  
τεριφλουνομίδη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis groupe

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ ΚΑΡΤΕΛΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

AUBAGIO 14 mg

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τεριφλουνομίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το AUBAGIO και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AUBAGIO
3. Πώς να πάρετε το AUBAGIO
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το AUBAGIO
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το AUBAGIO και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το AUBAGIO

Το AUBAGIO περιέχει τη δραστική ουσία τεριφλουνομίδη, η οποία είναι ένας ανοσορρυθμιστικός παράγοντας και προσαρμόζει το ανοσοποιητικό σύστημα για να περιορίσει την επίθεσή του στο νευρικό σύστημα. .

##### Ποια είναι η χρήση του AUBAGIO

Το AUBAGIO χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ).

##### Τι είναι η πολλαπλή σκλήρυνση

Η ΠΣ είναι μια μακροχρόνια ασθένεια που προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Το ΚΝΣ περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το ωτιαίο μυελό. Στην πολλαπλή σκλήρυνση, το προστατευτικό περίβλημα (που ονομάζεται μυελίνη) γύρω από τα νεύρα του ΚΝΣ καταστρέφεται από φλεγμονή. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται απομυελίνωση. Αυτό αποτρέπει τα νεύρα από το να λειτουργήσουν σωστά.

Τα άτομα με υποτροπιάζουσα μορφή πολλαπλής σκλήρυνσης εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες κρίσεις (υποτροπές) με φυσικά συμπτώματα που προκαλούνται από την κακή λειτουργία των νεύρων τους. Τα συμπτώματα αυτά ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή, αλλά συνήθως περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στο περπάτημα
- προβλήματα όρασης
- προβλήματα ισορροπίας.

Τα συμπτώματα ενδέχεται να εξαφανιστούν τελείως μετά το τέλος του επεισοδίου υποτροπής, αλλά με την πάροδο του χρόνου, κάποια προβλήματα ενδέχεται να παραμένουν μεταξύ των υποτροπών. Αυτό μπορεί να προκαλέσει σωματικές αναπηρίες που ενδέχεται να επηρεάζουν τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

#### Πώς δρα το AUBAGIO

Το AUBAGIO βοηθάει στο να προστατέψει το κεντρικό νευρικό σύστημα από τις επιθέσεις από το ανοσοποιητικό σύστημα, περιορίζοντας την αύξηση ορισμένων λευκοκυττάρων (λεμφοκυττάρων). Αυτό περιορίζει τη φλεγμονή που οδηγεί σε βλάβη των νευρών στην ΠΣ.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το AUBAGIO

### Μην πάρετε το AUBAGIO:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τεριφλουνομίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
  - εάν έχετε εμφανίσει ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή απολέπιση δέρματος, φουσκάλες και/ή πληγές στο στόμα μετά την λήψη τεριφλουνομιδης ή λεφλουνομιδης,
  - 
  - εάν έχετε σοβαρά προβλήματα στο συκώτι,
  - εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν θηλάζετε,
  - εάν έχετε σοβαρό πρόβλημα, το οποίο επηρεάζει το ανοσοποιητικό σας σύστημα π.χ. σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS),
  - εάν έχετε σοβαρό πρόβλημα στο μυελό των οστών ή εάν έχετε χαμηλό αριθμό ερυθρών ή λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας ή μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων,
  - εάν υποφέρετε από σοβαρή λοίμωξη,
  - εάν έχετε σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς, τα οποία απαιτούν αιμοκάθαρση,
  - εάν έχετε πολύ χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα σας (υποπρωτεϊναιμία),
- Εάν δεν είστε βέβαιοι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το AUBAGIO εάν:

- έχετε προβλήματα με το συκώτι· ή/και εάν πίνετε μεγάλες ποσότητες οινοπνευματωδών. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής προκειμένου να ελέγξει το πόσο καλά λειτουργεί το συκώτι σας. Εάν οι εξετάσεις δείξουν ότι υπάρχει πρόβλημα με το συκώτι, ο γιατρός ενδέχεται να διακόψει την αγωγή σας με το AUBAGIO. Παρακαλούμε διαβάστε την παράγραφο 4.
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), είτε αυτή ελέγχεται με φάρμακα, είτε όχι. Το AUBAGIO μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ο γιατρός σας θα ελέγχει την αρτηριακή σας πίεση πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τακτικά. Παρακαλούμε διαβάστε την παράγραφο 4.
- έχετε κάποια λοίμωξη. Πριν πάρετε το AUBAGIO, ο γιατρός σας θα επιβεβαιώσει ότι το αίμα σας περιέχει αρκετά λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια. Αφού το AUBAGIO μειώνει τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο αίμα, αυτό ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να καταπολεμήσετε τη λοίμωξη. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξετάσεις αίματος προκειμένου να ελέγξει τον αριθμό των λευκοκυττάρων σας εάν νομίζετε ότι έχετε κάποια λοίμωξη. Παρακαλούμε διαβάστε την παράγραφο 4.
- έχετε σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.
- έχετε αναπνευστικά συμπτώματα.
- έχετε αδυναμία, μούδιασμα και πόνο στα χέρια και τα πόδια.
- πρόκειται να εμβολιαστείτε
- παίρνετε λεφλουνομίδη με το AUBAGIO.
- αλλάζετε αγωγή από ή σε AUBAGIO.
- έχετε δυσανεξία στη λακτόζη.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε κάποια ειδική αιματολογική εξέταση (επιπέδου ασβεστίου). Υπάρχει πιθανότητα εσφαλμένης ανίχνευσης χαμηλών επιπέδων ασβεστίου.

### Παιδιά και έφηβοι

Το AUBAGIO δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό ισχύει διότι οι επιδράσεις του φαρμάκου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα δεν είναι γνωστές.

## Άλλα φάρμακα και AUBAGIO

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ιδιαίτερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- λεφλουνομίδη, μεθοτρεξάτη και άλλα φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (συχνά ονομάζονται ανοσοκατασταλτικά ή ανοσορρυθμιστικά φάρμακα)
- ριφαμπικίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης και άλλων λοιμώξεων)
- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη για επιληψία
- Υπερικό (βάλσαμο του St John) (ένα φυτικό αντικαταθλιπτικό φάρμακο)
- ρεπαγλιδίνη, πιογλιταζόνη, νατεγλιδίνη ή ροσιγλιταζόνη για διαβήτη
- δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, πακλιταξέλη ή τοποτεκάνη για τον καρκίνο
- δουλοξετίνη για την κατάθλιψη, την ακράτεια ούρων ή σε νεφρική νόσο στους διαβητικούς
- αλοσετρόνη για την αντιμετώπιση της σοβαρής διάρροιας
- θεοφυλλίνη για το άσθμα
- τιζανιδίνη, ένα μυοχαλαρωτικό
- βαρφαρίνη, ένα αντιπηκτικό που χρησιμοποιείται για την αραιώση του αίματος για την αποφυγή θρόμβων αίματος
- από του στόματος αντισυλληπτικά (που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη)
- κεφακλόρη, βενζυλοπενικιλίνη (πενικιλίνη G), σιπροφλοξασίνη για λοιμώξεις
- ινδομεθακίνη, κετοπροφαίνη για τον πόνο ή τη φλεγμονή
- φουροσεμίδη για καρδιακή νόσο
- σιμετιδίνη για τη μείωση του γαστρικού οξέος
- ζιδοβουδίνη για τη λοίμωξη από τον HIV
- ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη για την υπερχοληστερολαιμία (υψηλή χοληστερόλη)
- σουλφασαλαζίνη, για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή τη ρευματοειδή αρθρίτιδα
- χολεστουραμίνη για την υψηλή χοληστερόλη ή ανακούφιση από τη φαγούρα σε ασθένεια του συκωτιού
- ενεργοποιημένο άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης φαρμάκων ή άλλων ουσιών.

## Κόηση και θηλασμός

**Μην** πάρετε το AUBAGIO εάν είστε έγκυος ή εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε **έγκυος**. Εάν είστε έγκυος ή μείνετε έγκυος στο διάστημα που παίρνετε το AUBAGIO, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος το μωρό σας να γεννηθεί με συγγενείς ανωμαλίες. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο χωρίς να χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος μετά τη διακοπή της θεραπείας με AUBAGIO, καθώς πρέπει να βεβαιωθείτε ότι το περισσότερο από αυτό το φάρμακο έχει φύγει από το σώμα πριν επιχειρήσετε να μείνετε έγκυος. Η αποβολή της δραστικής ουσίας ενδέχεται να απαιτήσει έως 2 χρόνια για να συμβεί φυσιολογικά. Ο χρόνος μπορεί να ελαττωθεί σε λίγες εβδομάδες με τη λήψη ορισμένων φαρμάκων που επιταχύνουν την αποβολή του AUBAGIO από το σώμα σας. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να επιβεβαιωθεί με εξέταση αίματος ότι η δραστική ουσία έχει απομακρυνθεί επαρκώς από τον οργανισμό σας, ενώ απαιτείται η επιβεβαίωση του θεράποντος γιατρού ότι τα επίπεδα του AUBAGIO στο αίμα είναι αρκετά χαμηλά προκειμένου να επιτραπεί η προσπάθεια επίτευξης εγκυμοσύνης.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή εξέταση, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Εάν υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος ενώ λαμβάνετε το AUBAGIO ή κατά τα δύο έτη μετά τη διακοπή της αγωγής, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας **άμεσα** για να σας γίνει τεστ εγκυμοσύνης. Εάν η εξέταση επιβεβαιώσει ότι είστε έγκυος, ο γιατρός σας μπορεί να σας προτείνει αγωγή με



ορισμένα φάρμακα για να απομακρύνει ταχέως και επαρκώς το AUBAGIO από το σώμα σας, αφού αυτό θα μειώσει τον κίνδυνο για το μωρό σας.

#### Αντισύλληψη

Πρέπει να χρησιμοποιείτε κάποια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με AUBAGIO και μετά από αυτή. Η περιφλουνομίδη παραμένει στο αίμα σας για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της λήψης της. Συνεχίστε τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης μετά τη διακοπή της θεραπείας.

- Συνεχίστε μέχρι τα επίπεδα του AUBAGIO στο αίμα σας να φτάσουν σε αρκετά χαμηλά επίπεδα - αυτό θα το ελέγξει ο γιατρός σας.
- Μιλήστε με τον γιατρό σας για τη μέθοδο αντισύλληψης που είναι καλύτερη για την περίπτωσή σας, καθώς και σε οποιαδήποτε πιθανή ανάγκη για αλλαγή της μεθόδου αντισύλληψης.

Μη λαμβάνετε το AUBAGIO όταν θηλάζετε, αφού η περιφλουνομίδη περνά στο μητρικό γάλα.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το AUBAGIO μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη, η οποία ενδέχεται να επηρεάσει αρνητικά την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασής σας. Εάν σας επηρεάζει, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα.

#### **Το AUBAGIO περιέχει λακτόζη**

Το AUBAGIO περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### **Το AUBAGIO περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το AUBAGIO**

Η αγωγή με το AUBAGIO θα πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη γιατρού που έχει εμπειρία στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (14 mg) ημερησίως.

#### Οδός/τρόπος χορήγησης

Το AUBAGIO είναι για από του στόματος χρήση. Το AUBAGIO λαμβάνεται καθημερινά σε μία ημερήσια δόση, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας.

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με λίγο νερό.

Το AUBAGIO μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση AUBAGIO από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει πάρα πολύ AUBAGIO, καλέστε αμέσως τον γιατρό σας. Ενδέχεται να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες όμοιες με εκείνες που περιγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το AUBAGIO**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε. Πάρτε την επόμενη δόση σας την προγραμματισμένη ώρα.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το AUBAGIO**

Μη σταματήσετε να λαμβάνετε το AUBAGIO και μην αλλάξετε τη δόση σας χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εμφανιστούν με αυτό το φάρμακο.

##### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας** εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα εξανθήματος, κνίδωση, οίδημα των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου ή ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή
- σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα δερματικού εξανθήματος, φλύκταινες, πυρετό ή έλκη στο στόμα σας
- σοβαρές λοιμώξεις ή σήψη (ένα είδος της λοίμωξης δυνητικά απειλητικό για τη ζωή), οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα υψηλού πυρετού, τρέμουλο, ρίγη, μειωμένη ροή ούρων, ή σύγχυση
- σοβαρή ηπατική νόσο που μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα κιτρινίσματος του δέρματος ή του λευκού των ματιών, ούρα σκουρότερα από το φυσιολογικό, ανεξήγητη ναυτία και έμετος ή πόνος στην κοιλιά
- φλεγμονή των πνευμόνων που μπορεί να περιλαμβάνουν συμπτώματα δύσπνοιας ή επίμονο βήχα
- φλεγμονή του παγκρέατος που μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα έντονου πόνου στην άνω κοιλιακή χώρα που μπορεί επίσης να γίνουν αισθητά στην πλάτη, ναυτία ή έμετο

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες** μπορεί να παρουσιαστούν με τις ακόλουθες συχνότητες:

**Πολύ συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πονοκέφαλος
- Διάρροια, τάση για έμετο
- Αύξηση της ALT (αυξημένα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα) που διαπιστώνεται με εξετάσεις
- Λέπτυνση των τριχών

**Συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Γρίπη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, πονόλαιμος και δυσφορία κατά την κατάποση, κυστίτιδα, ιογενής γαστρεντερίτιδα, στοματικός έρπης, οδοντική λοίμωξη, λαρυγγίτιδα, μυκητίαση του πέλματος
- Εργαστηριακές τιμές: Έχει παρατηρηθεί με εξετάσεις μία μείωση του αριθμού των ερυθρών κυττάρων (αναιμία), αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές των δεικτών του ήπατος και των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 2) καθώς επίσης και αυξήσεις σε ένα μυϊκό ένζυμο (κρεατινοφωσφοκινάση).
- Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις
- Αίσθημα άγχους
- Τσιμπήματα, αδυναμία, μούδιασμα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος ή πόνος στη μέση ή στο πόδι (ισχιαλγία)· αίσθημα μούδιασματος, καύσου, μυρμηγκιάσματος ή πόνου στις παλάμες και στα δάχτυλα (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα)
- Αίσθηση των παλμών σας
- Αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Έμετος, πονόδοντος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας
- Εξάνθημα, ακμή
- Πόνος στους τένοντες, τις αρθρώσεις, τα κόκκαλα, μυϊκός πόνος (μυοσκελετικός πόνος),
- Ανάγκη για ούρηση συχνότερη από την κανονική

- Έντονη έμμηνος ρύση
- Πόνος
- Έλλειψη ενέργειας ή αίσθηση αδυναμίας (εξασθένιση)
- Απώλεια βάρους

**Όχι συχνές** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (ήπια θρομβοπενία)
- Αυξημένη αίσθηση ή ευαισθησία, ιδιαίτερα στο δέρμα, οξύς πόνος σε ένα ή περισσότερα νεύρα, προβλήματα στα νεύρα των χεριών και των ποδιών (περιφερική νευροπάθεια)
- Διαταραχές των ονύχων, σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Μετατραυματικός πόνος

**Σπάνιες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- Φλεγμονή ή βλάβη στο ήπαρ

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της σήψης)
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας)
- Πνευμονική αντίδραση (διάμεση πνευμονοπάθεια, ILD)
- Φλεγμονή του ήπατος, του παγκρέατος ή του στόματος/χείλη
- 
- Μη φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα.
- Ψωρίαση

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το AUBAGIO**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί, στο προστατευτικό περιβλήμα και στη θήκη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το AUBAGIO**

- Η δραστική ουσία είναι η τεριφλουνομίδη. Κάθε δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπου Α), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό, υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, λάκα αργιούχου ινδικοκαρμινίου (E132).

### **Εμφάνιση του AUBAGIO και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) AUBAGIO 14 mg είναι χρώματος ανοιχτού μπλε έως γαλάζιου, πενταγωνικού σχήματος, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («14») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

Το AUBAGIO διατίθεται σε κουτιά από χαρτόνι που περιέχουν:

- 14, 28, 84 και 98 δισκία σε καρτέλες με ενσωματωμένες κυψέλες αλουμινίου·
- 10x1 δισκίο σε διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης ολόκληρες από αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

### **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  
Tlf: +45 45 16 70 00

### **Malta**

Sanofi S.r.lTel: +39 02 39394275

**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.p.A.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

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

**Latvia**

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

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 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 00 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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.