

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit
AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg teriflunomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 72 mg laktoosia (monohydraattina).

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 72 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hyvin vaalean vihertävän/sinertävän harmaat tai vaalean vihertävän siniset, kuusikulmaiset, 7,5 mm:n kokoiset kalvopäällysteiset tabletit, joiden toisella puolella on painatus ("7") ja toisella puolella kaiverrettu yrityksen logo.

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleansiniset tai pastellinsiniset, viisikulmaiset, 7,5 mm:n kokoiset kalvopäällysteiset tabletit, joiden toisella puolella on painatus ("14") ja toisella puolella kaiverrettu yrityksen logo.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

AUBAGIO on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden ja vähintään 10-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoitoon, joilla on aaltomainen multippliskleroosi (MS-tauti).
(katso kohdasta 5.1 tärkeää tietoa populaatioista, joilla teho on osoitettu).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava multippliskleroosin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset

Aikuisilla teriflunomidin suositeltu annos on 14 mg kerran vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat (vähintään 10-vuotiaat)

Pediatrisilla potilailla (vähintään 10-vuotiailla) suositeltu annos perustuu painoon seuraavasti:

- pediatriset potilaat, joiden paino on > 40 kg: 14 mg kerran vuorokaudessa
- pediatriset potilaat, joiden paino on ≤ 40 kg: 7 mg kerran vuorokaudessa.

Kun pediatristen potilaiden paino vakiintuu yli 40 kg:aan, heidän tulee siirtyä käyttämään 14 mg:n annosta kerran vuorokaudessa.

Kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

AUBAGIO-valmistetta on käytettävä varoen 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, koska tietoja turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi.

Munuaisten toimintahäiriö

Jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö eikä potilas saa dialyysihoitoa, annosta ei tarvitse muuttaa.

Potilaita, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö ja jotka saavat dialyysihoitoa, ei ole arvioitu. Sen vuoksi teriflunomidi on vasta-aiheinen tälle ryhmälle (ks. kohta 4.3).

Maksan toimintahäiriö

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö, annosta ei tarvitse muuttaa. Teriflunomidi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat (alle 10 vuoden ikäiset)

Teriflunomidin turvallisuutta ja tehoa alle 10 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit on otettava suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pughin luokka C).

Raskaana olevat naiset tai naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää teriflunomidihoidon aikana ja sen jälkeen niin kauan kuin pitoisuudet plasmassa ovat yli 0,02 mg/l (ks. kohta 4.6). Raskaus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.6).

Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on vaikeita immuunipuutostiloja, kuten hankinnainen immuunikato-oireyhtymä (AIDS).

Potilaat, joilla on merkittävästi heikentynyt luuytimen toiminta tai merkittävä anemia, leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia.

Potilaat, joilla on vaikea aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö ja jotka saavat dialyysihoitoa, koska tästä potilasryhmästä ei ole riittävästi kliinistä kokemusta.

Potilaat, joilla on vaikea hypoproteinemia, esim. nefrootinen oireyhtymä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Monitorointi

Ennen hoitoa

Ennen teriflunomidihoidon aloittamista on arvioitava seuraavat:

- verenpaine
- alaniiniaminotransferaasi / seerumin glutamaattipyruvaattitransaminaasi (ALAT/SGPT)
- täydellinen verenkiva, mukaan lukien valkosolujen ja verihiutaleiden määrä.

Hoidon aikana

Teriflunomidihoidon aikana on seurattava säännöllisesti:

- verenpainetta
 - tarkista määräajoin
- alaniiniaminotransferaasi / seerumin glutamaattipyruvaattitransaminaasi (ALAT/SGPT) –arvoa
 - Maksasentsyymiarvot on arvioitava vähintään 4 viikon välein hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja säännöllisesti sen jälkeen.
 - Lisäseuranta on harkittava, jos AUBAGIO-valmistetta annetaan potilaalle, jolla on ollut aiemmin maksasairaus, tai jos sitä käytetään muiden mahdollisesti maksatoksisten lääkkeiden kanssa tai kliinisten oireiden ja löydösten, kuten selittämättömän pahoinvoinnin, oksentelun, vatsakivun, väsymyksen, anoreksian, keltaisuuden ja/tai tumman virtsan perusteella. Maksasentsyymiarvot on arvioitava 2 viikon välein hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja sen jälkeen 8 viikon välein tai useammin vähintään 2 vuoden ajan hoidon aloittamisesta.
 - ALAT (SGPT) -arvon kohoaminen 2-3-kertaiseksi normaaliarvon ylärajaan verrattuna edellyttää viikottaista seuranta.
- täydellistä verenkivaa kliinisten oireiden ja löydösten perusteella (esim. infektiot).

Nopeutettu elimistöistä poistaminen

Teriflunomidi eliminoituu hitaasti plasmasta. Ilman nopeutettua elimistöistä poistamista vie keskimäärin 8 kuukautta saavuttaa alle 0,02 mg:n/l pitoisuus plasmassa, vaikka aineen yksilöllisen puhdistuman vaihtelun vuoksi se voi viedä jopa 2 vuotta. Nopeutettua elimistöistä poistamista voidaan käyttää koska tahansa teriflunomidihoidon lopettamisen jälkeen (ks. tarkemmat ohjeet kohdista 4.6 ja 5.2).

Maksavaikutukset

Maksasentsyymiarvojen kohoamista on havaittu teriflunomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä kohoamiset ilmenivät useimmiten hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana.

Teriflunomidihoidon aikana on havaittu lääkeaineen aiheuttamia maksavauriotapauksia, jotka ovat joskus olleet hengenvaarallisia. Useimmissa tapauksissa lääkeaineen aiheuttama maksavaurio ilmaantui useiden viikkojen tai useiden kuukausien kuluttua teriflunomidihoidon aloittamisesta, mutta lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita voi myös ilmetä pitkäaikaisen käytön yhteydessä.

Maksasentsyymiarvojen kohoamisen ja teriflunomidin aiheuttaman maksavaurion riski saattaa olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ollut maksasairaus ja/tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita maksatoksisia lääkkeitä ja/tai jotka käyttävät suuria määriä alkoholia. Siksi potilaita on seurattava tarkasti maksavaurion oireiden ja löydösten varalta.

Teriflunomidihoido on keskeytettävä ja teriflunomidin nopeutettua poistamista elimistöistä on harkittava, jos maksavauriota epäillään. Jos maksasentsyymiarvot ovat vahvistetusti koholla (yli kolminkertaiset verrattuna normaalin ylärajaan), teriflunomidihoido on keskeytettävä.

Jos teriflunomidihoito keskeytetään, maksa-arvojen seuranta on jatkettava, kunnes transaminaasiarvot ovat normalisoituneet.

Hypoproteinemia

Koska teriflunomidi sitoutuu runsaasti proteiineihin ja koska sitoutuminen riippuu albumiinipitoisuuksista, plasman sitoutumattoman teriflunomidipitoisuuden odotetaan suurenevan hypoproteinemiapotilailla, esim. nefrootista oireyhtymää sairastavilla. Teriflunomidia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea hypoproteinemia.

Verenpaine

Verenpaine voi kohota teriflunomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Verenpaine on tarkistettava ennen teriflunomidihoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana. Verenpaineen kohoaminen on saatava hallintaan ennen teriflunomidihoitoa ja sen aikana.

Infektiot

Teriflunomidihoidon aloittamista on viivytettävä, jos potilaalla on vaikea aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu vakavien infektioiden lisääntymistä (ks. kohta 4.8). Teriflunomidin immunomodulatorisen vaikutuksen perusteella hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy vakava infektio, ja hyödyt ja riskit on uudelleenarvioitava ennen hoidon aloittamista uudelleen. Pitkän puoliintumisajan takia voidaan harkita nopeutettua elimistöstä poistamista kolestyramiinilla tai aktiivihieillä.

AUBAGIO-valmistetta saavia potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektio-oireista lääkärille. Potilaat, joilla on aktiivisia akuutteja tai kroonisia infektioita, eivät saa aloittaa AUBAGIO-hoitoa, ennen kuin infektiot ovat parantuneet.

Teriflunomidin turvallisuutta henkilöillä, joilla on latentti tuberkuloosi-infektio, ei ole varmistettu, koska tuberkuloosiseulontaa ei suoritettu systemaattisesti kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilas saa positiivisen tuloksen tuberkuloosiseulonnassa, tuberkuloosi on hoidettava tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisesti ennen hoidon aloittamista.

Hengitysreaktiot

Teriflunomidiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) sekä keuhkoverenpainetautitapauksia on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa. Riski saattaa olla suurempi potilailla, joilla on aiemmin ollut ILD.

ILD voi ilmaantua akuutisti missä tahansa hoidon vaiheessa vaihtelevin kliinisin oirein.

ILD voi johtaa kuolemaan. Keuhko-oireiden, kuten jatkuva yskä ja hengenahdistus, uusi puhkeaminen tai paheneminen voi olla hoidon keskeytyksen ja lisätutkimusten syy tarpeen mukaan. Jos lääkkeen keskeyttäminen on tarpeen, on harkittava nopeutettua elimistöstä poistamista.

Hematologiset vaikutukset

Valkosolun määrän laskua, keskimäärin alle 15 % lähtötilanteen tasoilta, on havaittu (ks. kohta 4.8).

Varotoimena on oltava saatavilla, ennen hoidon aloittamista, äskettäinen täydellinen verenkuva, mukaan lukien valkosolu- ja verihiutale määrä, ja täydellinen verenkuva on arvioitava hoidon aikana kliinisten oireiden ja löydösten (kuten infektioiden) perusteella.

Hematologisten sairauksien vaara on suurentunut potilailla, joilla on aiempi anemia, leukopenia ja/tai trombosytopenia, sekä potilailla, joiden luuytimen toiminta on heikentynyt tai joilla on luuydinlaman vaara. Jos näitä vaikutuksia esiintyy, nopeutettua elimistöstä poistamista (ks. edellä) teriflunomidipitoisuuden pienentämiseksi plasmassa on harkittava.

Jos vaikeita hematologisia reaktioita, kuten pansytopeniaa, ilmenee, AUBAGIO ja samanaikainen muu myelosuppressiivinen hoito on keskeytettävä ja teriflunomidin nopeutettua poistamista elimistöstä on harkittava.

Ihoreaktiot

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita ihoreaktiotapauksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), on ilmoitettu AUBAGIO-valmisteen käytön yhteydessä.

Jos havaitaan iho- ja/tai limakalvoreaktioita (haavainen stomatiitti), jotka antavat aiheutta epäillä vaikeaa yleistynyttä ihoreaktiota (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi eli Lyellin oireyhtymä tai lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä), teriflunomidi ja muu mahdollinen liittännäishoito on keskeytettävä ja nopeutettu elimistöstä poistaminen aloitettava välittömästi. Näissä tapauksissa potilaita ei saa hoitaa uudelleen teriflunomidilla (ks. kohta 4.3).

Psoriaasin (myös pustulaarisen psoriaasin) puhkeamisesta ja psoriaasin pahenemisesta on raportoitu teriflunomidin käytön yhteydessä. Hoidon keskeyttämistä ja nopeutetun eliminaatioprosessin aloittamista voidaan harkita ottaen huomioon potilaan sairaus ja anamneesi.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on ilmoitettu AUBAGIO-valmistetta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Useimpien potilaiden tila parani AUBAGIO-hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tosin ennusteessa esiintyi laajaa vaihtelua siten, että joillakin potilailla neuropatia parani ja joillekin jäi pysyviä oireita. Jos AUBAGIO-valmistetta käyttävälle potilaalle kehittyy varmistettu perifeerinen neuropatia, AUBAGIO-hoidon keskeyttämistä ja nopeutettua elimistöstä poistamista on harkittava.

Rokotus

Kahdessa kliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että inaktivoitua neoantigeenia sisältävät rokotteet (ensirokotus) tai tehosterokotus (uudelleenaltistus) olivat turvallisia ja tehokkaita AUBAGIO-hoidon aikana. Koska eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöön saattaa liittyä infektoriski, niitä ei pidä käyttää.

Immunosuppressio- tai immunomodulaatiohoidot

Koska leflunomidi on teriflunomidin emoyhdiste, teriflunomidin ja leflunomidin samanaikaista antoa ei suositella.

Samanaikaista käyttöä MS-taudin hoidossa käytettävien antineoplastisten tai immunosuppressiivisten hoitojen kanssa ei ole arvioitu. Turvallisuustutkimukset, joissa teriflunomidia annettiin samanaikaisesti beetainterferonin tai glatirameeriasetaatin kanssa enintään vuoden ajan, eivät paljastaneet erityisiä turvallisuushaittoja, mutta korkeampi haittavaikutusten määrä verrattuna pelkkään teriflunomidihoidon havaittiin. Näiden yhdistelmähoitojen pitkäaikaisturvallisuutta MS-taudin hoidossa ei ole varmistettu.

Vaihtaminen AUBAGIO-hoitoon tai pois siitä

Samanaikaiseen teriflunomidin ja beetainterferonin tai glatirameeriasetaatin käyttöön liittyvien kliinisten tietojen perusteella ei tarvita odotusjaksoa, kun aloitetaan teriflunomidihoidon beetainterferonin tai glatirameeriasetaatin jälkeen tai kun aloitetaan beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoito teriflunomidihoidon jälkeen.

Natalitsumabin pitkän puoliintumisajan takia samanaikaista altistusta natalitsumabille ja teriflunomidille, ja siten samanaikaisia immuunivaikutuksia saattoi esiintyä jopa 2–3 kuukauden ajan natalitsumabihoidon keskeyttämisen jälkeen, jos AUBAGIO-hoito aloitettiin välittömästi ilman hoitotaukoa. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta vaihdettaessa potilaita natalitsumabista AUBAGIO-hoitoon.

Fingolimodin puoliintumisajan perusteella fingolimodihoidon keskeytyksen jälkeen tarvitaan 6 viikon hoidon jakso, jotta valmiste poistuu verenkierrosta, ja 1–2 kuukauden jakso, jotta lymfosyyttimäärä palautuu normaalille vaihteluvälille. AUBAGIO-hoidon aloittaminen tällä aikavälillä aiheuttaa samanaikaisen altistuksen fingolimodille ja teriflunomidille. Tämä voi aiheuttaa lisääntyneen immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksen ja sen vuoksi varovaisuus on tarpeen.

MS-potilailla mediaani- $t_{1/2z}$ oli noin 19 päivää toistuvien 14 mg:n annosten jälkeen. Jos AUBAGIO-hoito päätetään lopettaa, muiden hoitojen aloittaminen 5 puoliintumisajan (noin 3,5 kuukautta, vaikkakin aika voi olla pidempi joillakin potilailla) aikana aiheuttaa samanaikaisen altistuksen AUBAGIO-valmisteelle. Tämä voi aiheuttaa lisääntyneen immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksen, ja sen vuoksi varovaisuus on tarpeen.

Häiriö ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden määrittämisessä

Ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden mittaustulokset saattavat olla virheellisen matalia leflunomidi- ja/tai teriflunomidi- (leflunomidin aktiivinen aineenvaihduntatuote) –hoidon aikana riippuen ionisoidun kalsiumin mittaamisessa käytetyn analyyttimen tyypistä (esimerkiksi verikaasuanalyyttori). Siksi havaitun matalan ionisoituneen kalsiumin pitoisuuden uskottavuutta on epäiltävä potilailla, jotka saavat leflunomidi- tai teriflunomidihoidoa. Jos mittaustulokset epäilyttävät, suositellaan määrittämään seerumin kalsiumin pitoisuus suhteutettuna kokonaisalbumiiniin.

Pediatriset potilaat

Haimatulehdus

Pediatrisilla potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa teriflunomidia saaneilla potilailla on todettu haimatulehdustapauksia, joista jotkin olivat akuutteja (ks. kohta 4.8). Kliinisiin oireisiin kuuluivat vatsakipu, pahoinvointi ja/tai oksentelu. Näillä potilailla seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot olivat koholla. Ilmaantumisaika vaihteli muutamista kuukausista kolmeen vuoteen. Potilaille on kerrottava haimatulehduksen tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, haimaentsyymiarvot ja muut asiaankuuluvat laboratorioarvot on määritettävä. Jos haimatulehdusdiagnoosi vahvistuu, teriflunomidihoido on lopetettava ja teriflunomidin nopeutettu elimistöistä poistaminen on aloitettava (ks. kohta 5.2).

Laktoosi

Koska AUBAGIO-tabletit sisältävät laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden valmisteiden farmakokineettiset yhteisvaikutukset teriflunomidin kanssa

Teriflunomidin ensisijainen biotransformaatioreitti on hydrolyysi ja vähäisempi reitti on oksidaatio.

Vahvat sytokromi P450:n (CYP) ja transportterien indusoijat

Toistuvien (600 mg kerran vuorokaudessa 22 päivän ajan) rifampisiiniannosten (CYP2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 3A-indusoija) sekä efluksitransportterien P-glykoproteiinin [P-gp] ja rintasyöpäresistentin proteiinin [BCRP] indusoijien samanaikainen käyttö teriflunomidin (70 mg:n kerta-annos) kanssa aiheutti noin 40 %:n laskun teriflunomidipitoisuudessa. Rifampisiinia ja muita tunnettuja vahvoja CYP- ja transportteri-indusoijia, kuten karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, fenytoinia ja mäkikuismaa, on käytettävä varoen teriflunomidihoidon aikana.

Kolestyramiini tai aktiivihiiili

On suositeltavaa, että teriflunomidihoidon saavia potilaita ei hoideta kolestyramiinilla tai aktiivihiiilellä, koska tämä aiheuttaa nopean ja merkittävän pitoisuuden pienenemisen plasmassa, ellei nopeutettua elimistöä poistamista haluta. Mekanismin uskotaan olevan teriflunomidin enterohepaattisen kiertokulun ja/tai gastrointestinaalisen dialyysin estyminen.

Teriflunomidin farmakokineettiset yhteisvaikutukset muihin aineisiin

Teriflunomidin vaikutus CYP2C8-substraattiin: repaglinidi

Keskimääräinen C_{max} - ja AUC-arvo nousivat (1,7- ja 2,4-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen, mikä viittaa siihen, että teriflunomidi on CYP2C8-inhibiittori *in vivo*. Siksi CYP2C8:n metaboloimia lääkevalmisteita, kuten repaglinidiä, paklitakselia, pioglitatsonia tai rosiglitatsonia, on käytettävä varoen teriflunomidihoidon aikana.

Teriflunomidin vaikutus suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin: etinyyliestradioli 0,03 mg ja levonorgestreeli 0,15 mg

Keskimääräinen etinyyliestradiolin C_{max} - ja AUC₀₋₂₄-arvo nousivat (1,58- ja 1,54-kertaisiksi) ja levonorgestreenin C_{max} - ja AUC₀₋₂₄-arvo nousivat (1,33- ja 1,41-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen. Vaikka tämän teriflunomidin yhteisvaikutuksen ei odoteta haittaavan suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoa, yhteisvaikutus on otettava huomioon valittaessa tai muutettaessa teriflunomidihoidon aikana käytettävää oraalista hoitoa ehkäisyvalmisteella.

Teriflunomidin vaikutus CYP1A2-substraattiin: kofeiini

Kofeiinin (CYP1A2-substraatti) keskimääräinen C_{max} - ja AUC-arvo laskivat 18 % ja 55 % toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen, mikä viittaa siihen, että teriflunomidi voi olla heikko CYP1A2:n induosori *in vivo*. Siksi CYP1A2:n metaboloimia lääkevalmisteita (kuten duloksetiini, alosetroni, teofylliini ja titsanidiini) on käytettävä varoen teriflunomidihoidon aikana, koska se voi johtaa näiden lääkevalmisteiden tehon heikkenemiseen.

Teriflunomidin vaikutus varfariiniin

Toistuvilla teriflunomidiannoksilla ei ollut vaikutusta S-varfariinin farmakokinetiikkaan, mikä viittaa siihen, ettei teriflunomidi ole CYP2C9:n inhibiittori tai induosija. INR-huippuarvossa havaittiin kuitenkin 25 %:n lasku, kun teriflunomidia annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa verrattuna pelkkään varfariiniin. Siksi, jos varfariinia annetaan yhtä aikaa teriflunomidin kanssa, tarkka INR-seuranta on suositeltavaa.

Teriflunomidin vaikutus orgaanisten anionien kuljettaja 3:n (OAT3) substraatteihin

Keskimääräinen kefaklorin C_{max} - ja AUC-arvo nousivat (1,43- ja 1,54-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen, mikä viittaa siihen, että teriflunomidi on OAT3-inhibiittori *in vivo*. Kun teriflunomidia annetaan samanaikaisesti OAT3:n substraattien, kuten kefaklorin, bentsyylipenisilliinin, siprofloksasiinin, indometasiinin, ketoprofeenin, furosemidin, simetidiinin, metotreksaatin tai tsidovudiinin kanssa, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta.

Teriflunomidin vaikutus BCRP:hen ja/tai orgaanisten anionien kuljettaja polypeptidi B1:n ja B3:n (OATP1B1/B3) substraatteihin

Keskimääräiset rosuvastatiinin C_{max} - ja AUC-arvot nousivat (2,65- ja 2,51-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen. Tällä plasman rosuvastatiinimäärän suurenemisella ei kuitenkaan ollut ilmeistä vaikutusta HMG-CoA-reduktaasin aktiiviteettiin. Rosuvastatiinin annosta suositellaan pienennettäväksi 50 % annettaessa sitä samanaikaisesti teriflunomidin kanssa. Myös muiden BCRP-perheen substraattien (esim. metotreksaatti, topotekaani, sulfasalatsiini, daunorubisiini, doksorubisiini) ja OATP-perheen substraattien, erityisesti HMG-Co-reduktaasi-inhibiittorien (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, metotreksaatti, nateglinidi, repaglinidi, rifampisiini) käyttäminen samanaikaisesti teriflunomidin kanssa on tehtävä varoen. Potilaita on tarkkailtava liiallisen lääkealtistuksen oireiden ja löydösten varalta ja harkittava näiden lääkkeiden annoksen pienentämistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttö miehille

Miesten teriflunomidihoidon välittämä riski alkio- tai sikiötoksisuudelle katsotaan pieneksi (ks. kohta 5.3).

Raskaus

On vain vähän tietoja teriflunomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Teriflunomidi voi aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Teriflunomidin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja sen jälkeen niin kauan kuin plasman teriflunomidipitoisuudet ovat yli 0,02 mg/l. Tämän ajanjakson aikana naisten on keskusteltava kaikista ehkäisyn käytön lopettamis- tai muuttamissuunnitelmista hoitavan lääkärin kanssa. Tytöille ja/tai tyttöjen vanhemmille / tyttöjä hoitaville henkilöille on kerrottava, että hoitavaan lääkäriin on otettava yhteys, kun AUBAGIO-valmistetta käyttävän tytön ensimmäiset kuukautiset alkavat. Kun raskauden alkaminen tulee potilaan kohdalla mahdolliseksi, hänelle on kerrottava ehkäisystä ja sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Lähetettä gynekologille on harkittava.

Potilasta on kehoitettava lopettamaan AUBAGIO-valmisteen käyttö ja ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos kuukautisten alkaminen viivästyy tai on jokin muu syy epäillä raskautta, jotta voidaan teettää raskaustesti. Jos testi on positiivinen, lääkärin ja potilaan on keskusteltava raskaudelle aiheutuvasta riskistä. On mahdollista, että veren teriflunomidipitoisuuden pienentäminen nopeasti käyttämällä jäljempänä kuvattua nopeutettua elimistöä poistamista kuukautisten ensimmäisen viivästymisen sattuessa voi pienentää sikiöön kohdistuvaa vaaraa.

Jos teriflunomidia saava nainen haluaa tulla raskaaksi, hoito on keskeytettävä, ja on suositeltavaa aloittaa nopeutettu elimistöä poistaminen, jotta voidaan nopeammin saavuttaa alle 0,02 mg:n/l pitoisuus (ks. jäljempänä).

Jos nopeutettua elimistöä poistamista ei käytetä, plasman teriflunomidipitoisuuksien voidaan odottaa olevan yli 0,02 mg/l keskimäärin 8 kuukauden ajan. Joillakin potilailla voi kuitenkin viedä jopa 2 vuotta saavuttaa alle 0,02 mg:n/l pitoisuudet plasmassa. Siksi plasman teriflunomidipitoisuudet on mitattava, ennen kuin nainen yrittää tulla raskaaksi. Kun plasman teriflunomidipitoisuuden määritetään olevan alle 0,02 mg/l, pitoisuus plasmassa on määritettävä uudelleen vähintään 14 päivän jälkeen. Jos molemmat pitoisuudet ovat alle 0,02 mg/l plasmassa, sikiöön ei odoteta kohdistuvan vaaraa.

Lisätietoja näytteen testauksesta antaa myyntiluvan haltija tai sen paikallinen edustaja (ks. kohta 7).

Nopeutettu elimistöä poistaminen

Teriflunomidihoidon lopettamisen jälkeen:

- kolestyramiinia annetaan 8 g kolme kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan tai 4 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa, jos 8 mg kolestyramiinia kolmesti vuorokaudessa ei ole hyvin siedetty.
- vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 g aktiivihiielijauhetta 12 tunnin välein 11 päivänä.

Myös nopeutetun elimistöä poistamisen jälkeen on tehtävä kaksi erillistä tarkistustestiä 14 päivän välein, lisäksi ensimmäisen alle 0,02 mg:n/l plasman teriflunomidipitoisuuden ja hedelmöittymisen välillä on kuluttava 1,5 kuukautta.

Sekä kolestyramiini että aktiivihiielijauhe voivat vaikuttaa estrogeenien ja progestogeenien imeytymiseen niin, että luotettavaa ehkäisyä oraalilla ehkäisyvalmisteilla ei ehkä voida taata kolestyramiinilla tai aktiivihiielijauheella suoritetun nopeutetun elimistöä poistamisen aikana. Vaihtoehtoisten ehkäisymenetelmien käyttö on suositeltavaa.

Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet teriflunomidin erittyvän rintamaitoon. Teriflunomidi on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (katso kohta 5.3). Vaikka tiedot ihmisistä ovat puutteellisia, vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei odoteta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

AUBAGIO-valmisteella on vähän tai ei lainkaan haitallisia vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jos potilaalla ilmenee haittavaikutuksia, kuten huimausta, jota on ilmoitettu emoyhdiste leflunomidin käytön yhteydessä, potilaan keskittymis- ja reagointikyky voivat olla heikentyneet. Tällöin potilaan ei pidä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia teriflunomidilla (7 mg ja 14 mg) hoidetuilla potilailla olivat päänsärky (17,8 % potilailla, jotka saivat 7 mg teriflunomidia, ja 15,7 % potilailla, jotka saivat 14 mg teriflunomidia), ripuli (13,1 % ja 13,6 %), kohonnut ALAT-arvo (13 % ja 15 %), pahoinvointi (8 % ja 10,7 %) ja hiustenlähtö (9,8 % ja 13,5 %). Päänsärky, ripuli, pahoinvointi ja hiustenlähtö olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ohimeneviä ja johtivat harvoin hoidon keskeytykseen.

Teriflunomidi on leflunomidin päämetaboliitti. Leflunomidin turvallisuusprofiili nivelreumaa tai nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla voi olla merkityksellinen määrättäessä teriflunomidia MS-potilaille.

Haittavaikutustaulukko

Teriflunomidia arvioitiin yhteensä 2 267 potilaalla, jotka saivat teriflunomidia (1 155 teriflunomidia 7 mg ja 1 112 teriflunomidia 14 mg) kerran vuorokaudessa mediaanikeston ollessa noin 672 päivää neljässä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (1 045 potilasta sai teriflunomidia 7 mg ja 1 002 potilasta 14 mg) ja yhdessä aktiivisen vertailuyhdisteen tutkimuksessa (110 potilasta kussakin teriflunomidihoitoryhmässä). Tutkimuksiin osallistui aikuispotilaita, joilla oli MS-taudin aaltomainen muoto (relapsoiva multipeliskleroosi, RMS).

Alla luetellaan aikuispotilailla tehdyissä AUBAGIO-valmisteen lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset, joita ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa teriflunomidia 7 mg tai 14 mg saaneilla aikuisilla. Esiintyvyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on järjestetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot		influenssa, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, bronkiitti, sinuiitti, faryngiitti, kystiitti, virusgastroenteriitti, suun herpes, hammasinfektio, laryngiitti, jalkasilsa	vaikeat infektiot, mukaan lukien sepsis ^a			
Veri ja imukudos		neutropenia ^b , anemia	lievä trombosytopenia (trombosyyttejä < 100 g/l)			
Immuunijärjestelmä		lievät allergiset reaktiot	yliherkkyysreaktiot (välittömät tai viivästyneet), mukaan lukien anafylaksia ja angioedeema			
Psyykkiset häiriöt		ahdistus				
Hermosto	päänsärky	parestesia, iskiasoireyhtymä, rannekanavaoireyhtymä	hyperestesia, neuralgia, perifeerinen neuropatia			
Sydän		palpitaatio				
Verisuonisto		hypertensio ^b				
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			interstitiaalinen keuhkosairaus			keuhkoverenpainetauti
Ruoansulatuselimistö	ripuli, pahoinvointi	haimatulehdus ^{b,c} , ylävatsakipu, oksentelu, hammasärky	stomatiitti, koliitti			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Maksa ja sappi	alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) nousu ^b	gammaglutamyylitransferaasiarvon (GGT) nousu ^b , aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu ^b		akuutti hepatiitti		lääkeaineen aiheuttama maksavaurio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			dyslipidemia			
Iho ja ihonalainen kudosis	hiustenlähtö	ihottuma, akne	kynsihäiriöt, psoriaasi (myös pustulaarinen ^{a,b}), vaikeat ihoreaktiot ^a			
Luusto, lihakset ja sidekudosis		tuki- ja liikuntaelämistön kipu, lihaskipu, nivelkipu				
Munuaiset ja virtsatiet		tiheävirtsaus				
Sukupuolielimet ja rinnat		runsas kuukautisvuoto				
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		kipu, astenia ^a				
Tutkimukset		painon lasku, neutrofiilimäärän pieneneminen ^b , valkosolumäärän pieneneminen ^b , veren kreatiinifosforiiniarvon suureneminen				
Vammat ja myrkytykset			post-traumaattinen kipu			

^a ks. lisätietoja kohdasta, jossa on esitetty valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

^b ks. kohta 4.4

^c esiintyvyys on lapsilla ”yleinen”, mikä perustuu pediatriisilla potilailla tehtyyn kontrolloituun kliiniseen tutkimukseen, aikuisilla esiintyvyys on ”melko harvinainen”

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Hiustenlähtö

Hiustenlähtöä ilmoitettiin hiusten ohenemisena, hiusten tiheyden pienenemisenä, hiustenlähtönä, mihin saattoi liittyä hiusten koostumuksen muutos, 13,9 %:lla potilaista, joita hoidettiin 14 mg:n teriflunomidiannoksella, verrattuna 5,1 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Useimmat tapaukset kuvattiin hajanaiseksi tai yleistyneiksi päänahassa (täydellistä hiustenlähtöä ei ilmoitettu) ja tapahtuivat useimmiten ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja 121 potilaalla 139:stä (87,1 %) parantui spontaanisti ilman hoidon keskeytystä. Keskeytyksiä hiustenlähdön takia tapahtui 1,3 %:lla 14 mg:n teriflunomidiannosta saaneilla verrattuna lumelääkeryhmän 0,1 %:iin.

Maksavaikutukset

Aikuispotilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa havaittiin seuraavaa:

ALAT-arvon nousu (laboratoriotietojen perusteella) lähtötilanteeseen nähden – turvallisuuspopulaatio lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa		
	lumelääke (N = 997)	teriflunomidi 14 mg (N = 1 002)
> 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 %)
ALAT > 3 ULN ja kokonais-Bil > 2 ULN	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

*(upper limit of normal) normaaliarvojen yläraja

Lieviä transaminaasiarvon nousuja, ALAT alle tai tasan 3-kertainen verrattuna normaalin ylärajaan, havaittiin useammin teriflunomidilla hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumelääkkeeseen. Yli 3-kertaisen ja sitä suurempien nousujen esiintyvyys verrattuna normaalin ylärajaan oli tasapainoista eri hoitoryhmissä. Nämä transaminaasiarvojen nousut ilmenivät useimmiten ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Palautumisaika vaihteli kuukausista vuosiin.

Vaikutukset verenpaineeseen

Aikuispotilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa määritettiin seuraavaa:

- systolinen verenpaine oli > 140 mmHg 19,9 %:lla potilaista, jotka saivat teriflunomidia 14 mg/vrk, verrattuna 15,5 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä;
- systolinen verenpaine oli > 160 mmHg 3,8 %:lla potilaista, jotka saivat teriflunomidia 14 mg/vrk, verrattuna 2,0 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä;
- diastolinen verenpaine oli > 90 mmHg 21,4 %:lla potilaista, jotka saivat teriflunomidia 14 mg/vrk, verrattuna 13,6 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

Infektiot

Aikuispotilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu vakavien infektioiden lisääntymistä, kun 14 mg teriflunomidia (2,7 %) verrattiin lumelääkkeeseen (2,2 %). Vakavia opportunistisia infektioita esiintyi 0,2 %:lla kummassakin ryhmässä. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu vakavia, joskus kuolemaan johtaneita infektioita, kuten sepsistä.

Hematologiset vaikutukset

Keskimääräinen valkosolumäärän lasku (< 15 % lähtötilanteen tasolta, pääasiassa neutrofiilien ja lymfosyyttien määrän lasku) havaittiin lumelääkekontrolloiduissa AUBAGIO-tutkimuksissa aikuispotilailla, vaikkakin joillakin potilailla havaittiin suurempi lasku. Keskimääräinen valkosolumäärän lasku lähtötilanteesta ilmeni ensimmäisten 6 viikon aikana ja vakautui ajan myötä hoidon aikana, mutta tasot pysyivät lähtötilannetta alhaisempina (alle 15 %:n lasku lähtötilanteesta). Vaikutus punasolu- (< 2 %) ja verihiutalemääriin (< 10 %) oli pienempi.

Perifeerinen neuropatia

Aikuispotilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa perifeeristä neuropatiaa, mukaan lukien sekä polyneuropatiaa että mononeuropatiaa (esim. rannekanavaoireyhtymä), ilmoitettiin esiintyvän

useammin teriflunomia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Lumekontrolloiduissa keskeisissä tutkimuksissa perifeerisen neuropatian esiintyvyys, joka vahvistettiin hermon johtumistutkimuksilla, oli 1,9 % (17 potilasta 898 potilaasta) 14 mg:n teriflunomidiannosta saaneilla verrattuna 0,4 %:iin (4 potilasta 898 potilaasta) lumelääkettä saaneista. Viiden 14 mg teriflunomia saaneen potilaan hoito keskeytettiin perifeerisen neuropatian vuoksi. Hoidon keskeytyksen jälkeen toipumista ilmoitettiin neljällä potilaalla.

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)

Kliinisissä tutkimuksissa teriflunomidiin ei näytä liittyvän suurentunutta pahanlaatuisten kasvaimien vaaraa. Riski saada pahanlaatuinen, erityisesti lymfoproliferatiivinen sairaus on suurentunut joitakin muita immuunijärjestelmään vaikuttavia aineita käytettäessä (luokkavaikutus).

Vaikeat ihoreaktiot

Vaikeita ihoreaktiotapauksia on ilmoitettu teriflunomia saaneilla potilailla markkinoille tulon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Astenia

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuispotilailla astenian esiintyvyys oli 2,0 % lumelääkeryhmässä, 1,6 % teriflunomidi 7 mg -ryhmässä ja 2,2 % teriflunomidi 14 mg -ryhmässä.

Psoriaasi

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa psoriaasin esiintyvyys oli 0,3 % lumelääkeryhmässä, 0,3 % teriflunomidi 7 mg -ryhmässä ja 0,4 % teriflunomidi 14 mg -ryhmässä.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Teriflunomia saaneilla aikuisilla on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa harvoin haimatulehdusta, myös nekrotisoivaa haimatulehdusta ja haiman pseudokystia. Haimaan liittyviä tapahtumia saattaa ilmetä milloin tahansa teriflunomidihoidon aikana, ja ne saattavat edellyttää sairaalahoitoa ja/tai korjaavaa hoitoa.

Pediatriset potilaat

Havaittu turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla (10–17-vuotiailla), jotka saivat teriflunomia päivittäin, oli yleisesti samankaltainen kuin aikuispotilailla todettu. Pediatriisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (166 potilasta: 109 teriflunomidiryhmässä ja 57 lumelääkeryhmässä) kuitenkin ilmoitettiin kaksoissokkoutetussa vaiheessa haimatulehdustapauksia 1,8 %:lla (2/109) teriflunomia saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkeryhmän potilaalla. Yksi näistä tapahtumista johti sairaalahoitoon ja edellytti korjaavaa hoitoa. Pediatriisilla potilailla, jotka saivat teriflunomia tutkimuksen avoimessa vaiheessa, ilmoitettiin lisäksi 2 haimatulehdustapausta (toinen ilmoitettiin vakavana tapahtumana ja toinen ei-vakavana, vaikeusasteeltaan lievänä tapahtumana) ja yksi vakava akuutti haimatulehdustapaus (johon liittyi pseudopapillooma). Kahdella näistä kolmesta potilaasta haimatulehdus johti sairaalahoitoon. Näillä potilailla kliinisiin oireisiin kuuluivat vatsakipu, pahoinvointi ja/tai oksentelu sekä seerumin amylaasi- ja lipaasiarvojen kohoaminen. Kaikki potilaat toipuivat, kun hoito keskeytettiin, teriflunomidi poistettiin elimistöstä nopeutetusti (ks. kohta 4.4) ja potilaille annettiin korjaavaa hoitoa.

Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin yleisemmin pediatriisilla potilailla kuin aikuisilla:

- Hiustenlähtöä ilmoitettiin 22,0 %:lla teriflunomidihoidosta saaneista potilaista ja 12,3 %:lla lumelääkettä saaneista.
- Infektioita ilmoitettiin 66,1 %:lla teriflunomidihoidosta saaneista potilaista ja 45,6 %:lla lumelääkettä saaneista. Teriflunomia saaneilla potilailla yleisemmin ilmoitettuja infektioita olivat nasofaryngiitti ja ylähengitystieinfektiot.
- Kreatiinikinaasipitoisuuden suurenemista ilmoitettiin 5,5 %:lla teriflunomia saaneista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista. Useimmat tapauksista liittyivät dokumentoituun fyysiseen rasitukseen.
- Parestesiaa ilmoitettiin 11,0 %:lla teriflunomidihoidosta saaneista potilaista ja 1,8 %:lla lumelääkettä saaneista.
- Vatsakipua ilmoitettiin 11,0 %:lla teriflunomia saaneista potilaista ja 1,8 %:lla lumelääkettä saaneista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Teriflunomidin yliannostuksesta tai -myrkytyksestä ei ole kokemusta ihmisillä. Teriflunomidia annettiin 70 mg:n vuorokausiannoksella jopa 14 päivää terveille tutkimushenkilöille. Haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia MS-potilailla havaitun teriflunomidin turvallisuusprofiilin kanssa.

Hoito

Jos potilaalla ilmenee yliannostus tai toksisuutta, kolestyramiinia tai aktiivihiihtä on suositeltavaa antaa elimistöstä poistamisen nopeuttamiseksi. Suositeltu tapa nopeutettuun elimistöstä poistamiseen on antaa kolestyramiinia 8 g kolme kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan. Jos tätä annosta ei siedetä hyvin, voidaan antaa 4 g:n kolestyramiiniannos kolme kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan. Vaihtoehtoisesti, kun kolestyramiinia ei ole saatavilla, voidaan antaa myös aktiivihiihtä 50 g kaksi kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan. Lisäksi, jos siedettävyyssyistä on tarpeellista, kolestyramiinia tai aktiivihiihtä ei tarvitse antaa peräkkäisinä päivinä (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA31.

Vaikutusmekanismi

Teriflunomidi on immunomodulatorinen aine, jolla on tulehdusta estäviä ominaisuuksia ja joka selektiivisesti ja palautuvasti estää mitokondrioissa olevaa entsyymiä dihydro-orotaattidehydrogenaasia (DHODH), jonka toiminta liittyy hengitysketjuun. Tämän estävän vaikutuksen ansiosta teriflunomidi yleensä vähentää sellaisten nopeasti jakautuvien solujen proliferaatiota, joiden jakautuminen on riippuvaista pyrimidiinin uudismuodostuksesta. Tarkkaa mekanismia, jolla teriflunomidi tuottaa hoitovaikutuksen MS-taudissa, ei täysin tiedetä, mutta siihen sisältyy vähentynyt lymfosyyttien määrä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Immuunijärjestelmä

Vaikutukset veren immuunisolujen määrään: Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 14 mg:n teriflunomidiannos kerran vuorokaudessa otettuna aiheutti lievän keskimääräisen lymfosyyttimäärän vähenemisen (alle $0,3 \times 10^9/l$) lähtötilanteesta, mikä tapahtui hoidon ensimmäisten 3 kuukauden aikana. Tasot pysyivät samanlaisina hoidon loppuun asti.

Mahdollisuus QT-välin pitenemiseen

Lumelääkekontrolloidussa perusteellisessa QT-aikatutkimuksessa, johon osallistui terveitä tutkimushenkilöitä, keskimääräisillä vakailta pitoisuuksilla teriflunomidi ei osoittanut aiheuttavan mahdollista QTcF-välin pitenemistä verrattuna lumelääkkeeseen: suurin aikatäsmäytetty keskimääräinen ero teriflunomidin ja lumelääkkeen välillä oli 3,45 ms ja 90 %:n luottamusvälin yläraja oli 6,45 ms.

Vaikutus munuaistubulusten toimintaan

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksissa teriflunomidilla hoidetuilla potilailla havaittiin keskimääräinen 20–30 % seerumin virtsahappomäärän lasku verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Seerumin fosforimäärä laski keskimäärin 10 % teriflunomidiryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen. Näiden vaikutusten katsotaan liittyvän munuaistubulusten erittymisen lisääntymiseen eikä glomerulustoiminnan muutoksiin.

Kliininen teho ja turvallisuus

AUBAGIO-valmisteen teho osoitettiin kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, TEMSO:ssa ja TOWER:ssa, joissa arvioitiin aaltomaista MS-tautia (RMS) sairastavilla aikuispotilailla 7 mg:n ja 14 mg:n teriflunomidiannosta kerran päivässä otettuna.

Yhteensä 1 088 RMS-potilasta satunnaistettiin TEMSO-tutkimuksessa saamaan joko 7 mg (n = 366), 14 mg (n = 359) teriflunomidia tai lumelääkettä (n = 363) 108 viikon ajan. Kaikilla potilailla oli varmistettu MS-taudin diagnoosi (McDonald v. 2001 kriteereiden mukaan), heillä esiintyi relapsoiva kliininen tila, johon saattoi liittyä taudin etenemistä, ja heillä oli esiintynyt ainakin yksi relapsi vuoden sisällä tai ainakin kaksi relapsia kahden vuoden sisällä ennen tutkimusta. Lähtötilanteessa potilaiden EDSS-pisteet (Expanded Disability Status Scale) olivat $\leq 5,5$.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 37,9 vuotta. Valtaosalla potilaista oli aaltomainen MS-tauti (91,5 %), mutta osalla potilaita oli toissijaisesti etenevä (4,7 %) tai etenevä aaltomainen (3,9 %) MS-tauti. Relapseja oli vuoden sisällä ennen tutkimuksen sisäänottoa ollut keskimäärin 1,4 ja 36 %:lla potilaista oli gadoliniumilla tehostuvia leesioita lähtötilanteessa. Lähtötilanteen EDSS-pisteiden keskiarvo oli 2,5; 249 potilaalla (22,9 %) EDSS-pisteet olivat $> 3,5$. Taudin keskimääräinen kesto ensimmäisten oireiden alkamisesta oli 8,7 vuotta. Valtaosa potilaista (73 %) ei ollut saanut taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa 2 vuoden sisällä ennen tutkimukseen tuloa. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 1.

TEMSO-pitkäaikaisturvallisuusjatkotutkimuksen pitkäaikaisseurantatulokset (kokonaishoitojakson mediaani oli noin 5 vuotta, pisin hoitojakso noin 8,5 vuotta) eivät tuoneet esiin mitään uutta tai odottamatonta turvallisuuslöydöstä.

Yhteensä 1 169 RMS-potilasta satunnaistettiin TOWER-tutkimuksessa saamaan joko 7 mg (n = 408) tai 14 mg (n = 372) teriflunomidia tai lumelääkettä (n = 389) vaihtelevan pituisen hoidon ajaksi siten, että tutkimus päättyi 48 viikkoa viimeisen potilaan satunnaistamisen jälkeen. Kaikilla potilailla oli varmistettu MS-taudin diagnoosi (McDonald-kriteereiden v. 2005 mukaan), kaikilla esiintyi aaltomainen MS-tauti, johon saattoi liittyä etenemistä, ja kaikilla oli esiintynyt ainakin yksi relapsi vuoden sisällä tai ainakin kaksi relapsia kahden vuoden sisällä ennen tutkimusta. Lähtötilanteessa potilaiden EDSS-asteikon (Expanded Disability Status Scale) pisteet olivat $\leq 5,5$.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 37,9 vuotta. Valtaosalla potilaista oli aaltomainen MS-tauti (97,5 %), mutta osalla potilaita oli toissijaisesti etenevä (0,8 %) tai etenevä aaltomainen (1,7 %) MS-tauti. Relapseja oli vuoden sisällä ennen tutkimuksen sisäänottoa ollut keskimäärin 1,4. Gadoliniumilla tehostuvien leesioiden määrää ei ollut arvioitu lähtötilanteessa. Lähtötilanteen EDSS-pisteiden keskiarvo oli 2,5 ja 298 potilaalla (25,5 %) EDSS-pisteet olivat $> 3,5$. Taudin keskimääräinen kesto ensimmäisten oireiden alkamisesta oli 8,0 vuotta. Valtaosa potilaista (67,2 %) ei ollut saanut taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa 2 vuoden sisällä ennen tutkimukseen tuloa. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1 - Pääasialliset tulokset (hyväksytyllä annoksella, ITT-populaatio)

	TEMZO-tutkimus		TOWER-tutkimus	
	Teriflunomidi 14 mg 358	Lumelääke 363	Teriflunomidi 14 mg 370	Lumelääke 388
N				
Kliiniset päätetapahtumat				
Vuosittainen relapsimäärä	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Riski ero (CI_{95%})</i>	-0,17 (-0,26; -0,08)**		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Relapsittomia potilaita viikolla 108	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>Hasardisuhde (CI_{95%})</i>	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
3-kk pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen viikolla 108	20,2 %	27,3 %	15,8%	19,7%
<i>Hasardisuhde (CI_{95%})</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
6-kk pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen viikolla 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>Hasardisuhde (CI_{95%})</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
Magneettikuvauksen päätetapahtumat				
Tautitaakan muutos viikolla 108 ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>Muutos lumelääkkeeseen verrattuna</i>	67 %***			
Gd-tehostuvien leesioiden keskimäärä viikolla 108	0,38	1,18		
<i>Muutos lumelääkkeeseen verrattuna (CI_{95%})</i>	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Gd-tehostuvat leesiot ja uudet T2-painotteiset muutokset	0,75	2,46		
<i>Muutos lumelääkkeeseen verrattuna (CI_{95%})</i>	69 %, (59 %; 77 %)****			

**** p < 0,0001 *** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05 lumelääkkeeseen verrattuna

(1) Leesioiden kokonaistilavuus (T2-hyper- ja T1-hypointensiviset) ml:na

Teho potilailla, joilla on erittäin aktiivinen tautimuoto:

TEMZO-tutkimuksen alaryhmän potilailla, joilla oli erittäin aktiivinen tautimuoto (n = 127), hoidon havaittiin tehoavan johdonmukaisesti relapseihin ja 3 kuukautta pysyvään toimintakyvyn heikkenemiseen. Tutkimusasetelman mukaan erittäin aktiivinen tautimuoto määritettiin seuraavasti: 2 tai useampi relapsi vuoden aikana ja yksi tai useampi Gadolinium-tehostuva leesio aivojen magneettikuvantamisessa (MK). Samankaltaista alaryhmäanalyysia ei tehty TOWER-tutkimuksesta, koska siinä ei kerätty tietoa MK:stä. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla ei saavutettu vastetta täydelliseen ja asianmukaiseen (tavallisesti vähintään yhden vuoden hoito) beeta-interferonihoitojaksoon, jolloin potilailla oli ainakin 1 relapsi edeltävänä hoitovuonna ja ainakin 9 T2-hyperintensiivistä leesiota aivojen MK:ssä tai vähintään 1 Gd-tehostuva leesio, tai relapsien määrä jatkui muuttumattomana tai lisääntyi edellisenä vuonna kahteen edeltävään vuoteen verrattuna.

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa TOPIC-tutkimuksessa arvioitiin kerran vuorokaudessa 108 viikon ajan annettavaa teriflunomidin 7 mg:n ja 14 mg:n annoksia potilailla, joilla oli ensimmäinen kliininen myeliinikatotapahtuma (keski-ikä 32,1 vuotta). Ensisijainen päätetapahtuma oli aika seuraavaan kliiniseen tapahtumaan (relapsi). Yhteensä 618 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 7 mg (n = 205) tai 14 mg (n = 216) teriflunomidia tai lumelääkettä (n = 197). Toisen kliinisen tapahtuman riski kahden vuoden aikana oli lumelääkettä saaneessa ryhmässä 35,9 % ja teriflunomidia 14 mg saaneessa ryhmässä 24 % (riskisuhde: 0,57, 95 %:n luottamusväli: 0,38–0,87, p = 0,0087). TOPIC-tutkimuksen tulokset vahvistivat teriflunomidin tehon aaltomaisessa multipeliskleroosissa (mukaan lukien ensimmäinen kliininen myeliinikatotapahtuma varhaisessa aaltomaisessa multipeliskleroosissa ja MRI-leesioiden disseminoituminen ajassa ja paikassa).

Teriflunomidin tehoa verrattiin ihon alle annetun interferoni beeta-1a:n (suositeltu annos 44 µg kolme kertaa viikossa) tehoon tutkimuksessa (TENERE), johon osallistui 324 satunnaistettua potilasta ja jossa hoidon minimikesto oli 48 viikkoa (maksimikesto 114 viikkoa). Hoidon epäonnistumisen vaara (vahvistettu relapsi tai pysyvä hoidon keskeytys, näistä ensin tapahtunut) oli ensisijainen päätetapahtuma. 22 potilaalla 111:stä (19,8 %) hoito keskeytyi pysyvästi 14 mg:n teriflunomidiryhmässä. Syitä hoidon keskeytymiseen olivat haittatapahtumat (10,8 %), tehon puute (3,6 %), muut syyt (4,5 %) ja seurannasta pudonneet (0,9 %). 30 potilaalla 104:stä (28,8 %) hoito keskeytyi pysyvästi ryhmässä, jossa annettiin ihon alle annettavaa interferoni beeta-1a:ta. Syitä hoidon keskeytymiseen olivat haittatapahtumat (21,2 %), tehon puute (1,9 %), muut syyt (4,8 %) ja huono sitoutuminen tutkimusohjelmaan (1 %). Teriflunomidin 14 mg:n vuorokausiannos ei ollut tilastollisesti ylivertainen interferoni beeta-1a:han verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman osalta: niiden potilaiden arvioitu prosenttimäärä, joilla esiintyi hoidon epäonnistuminen 96 viikon kohdalla, laskettuna Kaplan–Meierin menetelmällä, oli 41,1 % vs. 44,4 % (teriflunomidi 14 mg vs. interferoni beeta-1a -ryhmä, p = 0,595).

Pediatriset potilaat

Lapset ja nuoret (10–17-vuotiaat)

Tutkimus EFC11759/TERIKIDS oli aaltomaista MS-tautia sairastavilla 10–17-vuotiailla pediatrialla potilailla tehty kansainvälinen, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus. Tutkimuksessa arvioitiin kerran vuorokaudessa annettavia teriflunomidiannoksia enintään 96 viikon ajan, minkä jälkeen toteutettiin avoin jatkovaihe. Teriflunomidiannoksia muutettiin niin, että altistus vastasi aikuisilla 14 mg:n annoksella saavutettavaa altistusta. Kaikilla tutkittavilla oli esiintynyt ainakin yksi relapsi vuoden sisällä tai ainakin kaksi relapsia kahden vuoden sisällä ennen tutkimusta. Neurologiset arvioinnit tehtiin seulonnan yhteydessä ja 24 viikon välein tutkimuksen päättymiseen asti sekä epäiltyjen relapsien vuoksi toteutetuilla ylimääräisillä käynneillä. Potilaat, joilla todettiin kliininen relapsi tai MK:ssa todettavaa voimakasta tautiaktiivisuutta eli vähintään 5 uutta tai laajenevaa T2-leesiota kahdessa peräkkäisessä kuvantamistutkimuksessa, siirrettiin ennen viikkoa 96 avoimeen jatkovaiheeseen aktiivisen hoidon saamisen varmistamiseksi. Ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen kliiniseen relapsiin satunnaistamisen jälkeen. Aika ensimmäiseen vahvistettuun kliiniseen relapsiin tai MK:ssa todettavaan voimakkaaseen tautiaktiivisuuteen sen mukaan, kumpi toteutui ensin, määriteltiin etukäteen herkkyysanalyysiksi, sillä siinä otetaan huomioon sekä kliiniset että magneettikuvauksella todettavat tilat, joiden perusteella tutkittavat voivat siirtyä tutkimuksen avoimeen vaiheeseen.

Yhteensä 166 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan teriflunomidia (n = 109) tai lumelääkettä (n = 57). Tutkimukseen ottamisen yhteydessä tutkittavien EDSS-pisteet olivat ≤ 5,5, ikä oli keskimäärin 14,6 vuotta, keskimääräinen paino oli 58,1 kg, taudin keskimääräinen kesto diagnoosijankohdasta oli 1,4 vuotta ja Gd-tehostuvia T1-leesioita oli lähtötilanteessa magneettikuvausta kohti keskimäärin 3,9. Kaikilla tutkittavilla oli aaltomainen MS-tauti, ja EDSS-pisteiden mediaani oli lähtötilanteessa 1,5. Hoidon keskimääräinen kesto oli lumelääkkeen käytön yhteydessä 362 päivää ja teriflunomidin käytön yhteydessä 488 päivää. Siirtyminen kaksoissokkoutetusta vaiheesta avoimeen hoitoon MK:ssa todettavan voimakkaan tautiaktiivisuuden vuoksi oli odotettua yleisempää, ja sitä tapahtui yleisemmin ja aikaisemmin lumelääkeryhmässä kuin teriflunomidiryhmässä (26 % lumelääkeryhmässä ja 13 % teriflunomidiryhmässä).

Teriflunomidi pienensi kliinisen relapsin riskiä 34 % verrattuna lumelääkkeeseen, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p = 0,29) (taulukko 2). Ennalta määritellyssä herkkyysanalyysissä teriflunomidi

pienensi kliinisen relapsin tai MK:ssa todettavan voimakkaan tautiaktiivisuuden yhdistettyä riskiä tilastollisesti merkitsevästi, 43 %, verrattuna lumelääkkeeseen ($p = 0,04$) (taulukko 2).

Teriflunomidi vähensi merkitsevästi sekä uusien ja laajenevien T2-leesioiden määrää 55 %:lla kuvausta kohti ($p = 0,0006$) (34 % post hoc -analyysissä, jossa tiedot korjattiin myös lähtötilanteen T2-leesiomäärän mukaan, $p = 0,0446$), että Gd-tehostuvien T1-leesioiden määrää 75 %:lla kuvausta kohti ($p < 0,0001$) (taulukko 2).

Taulukko 2 – EFC11759/TERIKIDS-tutkimuksen kliiniset tulokset ja MK-tulokset

EFC11759-tutkimus, ITT-populaatio	Teriflunomidi (N = 109)	Lumelääke (N = 57)
Kliiniset päätetapahtumat		
Aika ensimmäiseen vahvistettuun kliiniseen relapsiin Vahvistetun relapsin todennäköisyys (CI ₉₅ %) viikolla 96 <i>Vahvistetun relapsin todennäköisyys (CI₉₅ %) viikolla 48</i>	0,39 (0,29; 0,48) <i>0,30 (0,21; 0,39)</i>	0,53 (0,36; 0,68) <i>0,39 (0,30; 0,52)</i>
Hasardisuhde (CI ₉₅ %)	0,66 (0,39; 1,11) [^]	
Aika ensimmäiseen vahvistettuun kliiniseen relapsiin tai MK:ssa todettavaan voimakkaaseen tautiaktiivisuuteen Vahvistetun relapsin tai MK:ssa todettavan voimakkaan tautiaktiivisuuden todennäköisyys (CI ₉₅ %) viikolla 96 <i>Vahvistetun relapsin tai MK:ssa todettavan voimakkaan tautiaktiivisuuden todennäköisyys (CI₉₅ %) viikolla 48</i>	0,51 (0,41; 0,60) <i>0,38 (0,29; 0,47)</i>	0,72 (0,58; 0,82) <i>0,56 (0,42; 0,68)</i>
Hasardisuhde (CI ₉₅ %)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Tärkeimmät magneettikuvauksen päätetapahtumat		
Uusien tai laajenevien T2-muutosten korjattu lukumäärä Arvio (CI ₉₅ %) <i>Arvio (CI₉₅ %), post hoc -analyysi, jossa tiedot korjattiin myös lähtötilanteen T2-leesiomäärän suhteen</i>	4,74 (2,12; 10,57) <i>3,57 (1,97; 6,46)</i>	10,52 (4,71; 23,50) <i>5,37 (2,84; 10,16)</i>
Suhteellinen riski (CI ₉₅ %) Suhteellinen riski (CI ₉₅ %), post hoc -analyysi, jossa tiedot korjattiin myös lähtötilanteen T2-leesiomäärän suhteen	0,45 (0,29; 0,71)** <i>0,67 (0,45; 0,99)*</i>	
Gd-tehostuvien T1-leesioiden korjattu määrä Arvio (CI ₉₅ %)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Suhteellinen riski (CI ₉₅ %)	0,25 (0,13; 0,51)***	
[^] $p \geq 0,05$ verrattuna lumelääkkeeseen, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$ Todennäköisyys perustui Kaplan–Meier-estimaattoriin, ja viikko 96 oli tutkimushoidon päättymisajankohta.		

Euroopan lääkevirasto luopui veloitteesta toimittaa alle 10-vuotiailla lapsilla tehtyjen AUBAGIO-tutkimusten tuloksia MS-taudin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Mediaaniaika, jolloin saavutetaan suurimmat pitoisuudet plasmassa, on 1–4 tuntia toistuvan oraalisen teriflunomidiannoksen jälkeen. Biologinen hyötyosuus on suuri (noin 100 %).

Ruoalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta teriflunomidin farmakokinetiikkaan.

Keskimääräisissä ennustetuissa farmakokineettisissä parametreissa, jotka on laskettu populaatiofarmakokinetiikka-analyysistä käyttämällä terveiden vapaaehtoisten ja MS-tautipotilaiden tietoja, esiintyy hidas vakaan tilan pitoisuuden lähestyminen (ts. noin 100 päivää (3,5 kuukautta), ennen kuin saavutetaan 95 % vakaan tilan pitoisuudesta) ja arvioitu AUC-kertymissuhde on noin 34-kertainen.

Jakautuminen

Teriflunomidi sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin (> 99 %), todennäköisesti albumiiniin, ja jakautuu pääasiassa plasmaan. Jakaantumistilavuus on 11 l yhden laskimonsisäisen annoksen jälkeen. Tämä on kuitenkin todennäköisesti aliarvio, sillä rotilla havaittiin runsasta jakaantumista elimiin.

Biotransformaatio

Teriflunomidi metaboloituu kohtalaisesti ja on ainoa plasmassa havaittava yhdiste. Teriflunomidin ensisijainen biotransformaatioreitti on hydrolyysi ja vähäisempi reitti oksidaatio. Toissijaisiin reitteihin liittyy oksidaatio, N-asetylaatio ja sulfaattikonjugaatio.

Eliminaatio

Teriflunomidi erittyy ruoansulatuskanavaan pääasiassa sapen kautta muuttumattomana vaikuttavana aineena ja todennäköisimmin suoraan erittymällä. Teriflunomidi on effluksitransportteri BCRP:n substraatti. BCRP voi olla osallisena suorassa erittymisessä. 21 päivän aikana 60,1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteiden (37,5 %) ja virtsan (22,6 %) kautta. Nopean kolestyramiinilla tapahtuvan elimistöstä poistamisen jälkeen ylimääräiset 23,1 % oli löydettävissä (suurin osa ulosteista). Kun käytettiin teriflunomidin PopPK-mallia terveisiin vapaaehtoihin ja MS-potilaisiin, farmakokineettisten parametrien yksilöllisen ennusteen perusteella mediaani- $t_{1/2z}$ oli noin 19 päivää toistuvien 14 mg:n annosten jälkeen. Yhden laskimonsisäisen annoksen jälkeen teriflunomidin kokonaispuhdistuma kehosta on 30,5 ml/h.

Nopeutettu elimistöstä poistaminen: kolestyramiini ja aktiivihiili

Teriflunomidin poistumista verenkierrosta voidaan nopeuttaa antamalla kolestyramiinia tai aktiivihiiltä, mikä oletettavasti keskeyttää uudelleenimeytymisen suolistossa. 11 päivän pituisen elimistöstä poistamisen aikana mitatut teriflunomidipitoisuudet, kun potilas sai joko 8 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa, 4 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa tai 50 g aktiivihiiltä kaksi kertaa vuorokaudessa teriflunomidihoidon lopettamisen jälkeen, ovat osoittaneet, että nämä hoitosuunnitelmat kiihdyttivät tehokkaasti teriflunomidin poistumista elimistöstä, mikä aiheutti yli 98 %:n laskun plasman teriflunomidipitoisuuksissa. Kolestyramiini toimi nopeammin kuin hiili. Teriflunomidihoidon keskeytyksen ja kolme kertaa vuorokaudessa annetun 8 g:n kolestyramiiniannoksen jälkeen plasman teriflunomidipitoisuus pienenee 52 % päivän 1 lopussa, 91 % päivän 3 lopussa, 99,2 % päivän 7 lopussa ja 99,9 % päivän 11 lopussa. Valinta kolmen poistamistoimenpiteen välillä on tehtävä potilaan sietokyvyn mukaan. Jos 8 g:n kolestyramiiniannos kolme kertaa vuorokaudessa ei ole hyvin siedetty, voidaan käyttää 4 g:n kolestyramiiniannosta kolme kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää aktiivihiiltä (11 päivän ei tarvitse olla peräkkäisiä, ellei ole tarpeen pienentää plasman teriflunomidipitoisuutta nopeasti).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeminen altistus kasvaa suhteessa annokseen 7–14 mg:n teriflunomidin oraaliannoksen jälkeen.

Tiettyjen potilasryhmien ominaisuudet

Sukupuoli ja iäkkäät potilaat

Useita luontaisen vaihtelevuuden lähteitä tunnistettiin terveillä tutkimushenkilöillä ja MS-potilailla PopPK-analyysin perusteella: ikä, paino, sukupuoli, rotu ja albumiini- ja bilirubiiniarvot. Niiden vaikutukset ovat kuitenkin rajalliset (≤ 31 %).

Maksan toimintahäiriö

Lievällä ja keskivaikealla maksan toimintahäiriöllä ei ollut vaikutusta teriflunomidin farmakokinetiikkaan. Siten annoksen muutosta ei odoteta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö.

Teriflunomidi on kuitenkin vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Munuaisten toimintahäiriö

Vaikealla munuaisten toimintahäiriöllä ei ollut vaikutusta teriflunomidin farmakokinetiikkaan. Siten annoksen muutosta ei odoteta, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla, joiden paino oli > 40 kg ja jotka saivat 14 mg kerran vuorokaudessa, altistukset vakaassa tilassa olivat samalla vaihteluvälillä kuin samaa annostusta saaneilla aikuispotilailla on havaittu. Pediatriisilla potilailla, joiden paino oli ≤ 40 kg, 7 mg kerran vuorokaudessa (rajallisten kliinisten tietojen ja simulointien perusteella) johti vakaassa tilassa altistukseen, joka oli samalla vaihteluvälillä kuin 14 mg kerran vuorokaudessa saaneilla aikuispotilailla on havaittu.

Vakaassa tilassa todetuissa minimipitoisuuksissa oli suurta yksilöllistä vaihtelua, kuten aikuisillakin MS-potilailla on havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Toistuva teriflunomidin oraalinen anto hiirille, rotille ja koirille enintään 3, 6 ja 12 kuukauden ajan osoitti, että toksisuuden pääasialliset kohteet olivat luuydin, imukudokset, suuontelo/ruoansulatuskanava, lisääntymiselimet ja haima. Myös todisteita punasoluihin kohdistuvasta oksidatiivisesta vaikutuksesta havaittiin. Anemia, verihäviö, lasku ja vaikutukset immuunijärjestelmään, kuten leukopenia, lymfopenia ja toissijaiset infektiot, liittyivät luuydin- ja/tai imukudosten vaikutuksiin. Suurin osa vaikutuksista heijastaa yhdisteen perusvaikutustapaa (jakautuvien solujen estäminen). Eläimet ovat herkempiä teriflunomidin farmakologialle ja siten toksisuudelle kuin ihmiset. Tämän tuloksena eläinten toksisuutta havaittiin altistuksilla, jotka vastasivat ihmisten hoitotasoja tai olivat niitä pienempiä.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Teriflunomidi ei ollut mutageeninen *in vitro* tai klastogeeninen *in vivo*. *In vitro* havaitun klastogeenisuuden katsottiin olevan epäsuora vaikutus, joka liittyi nukleotidipoolien epätasapainoon DHODH-inhibition farmakologian vaikutuksesta. Vähäisempi metaboliitti TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) aiheutti mutageenisuutta ja klastogeenisuutta *in vitro* mutta ei *in vivo*.

Todisteita karsinogeenisuudesta ei havaittu rotilla tai hiirillä.

Lisääntymistoksisuus

Vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen ei ilmennyt huolimatta teriflunomidin vaikutuksista urosten lisääntymiselimiin, kuten vähentyneeseen siittiömäärään. Ulkoisia epämuodostumia ei havaittu niiden urosrottien jälkeläisillä, jotka saivat teriflunomidia ennen paritumista hoitamattomien naarasrottien kanssa. Teriflunomidi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen rotille ja kaniineille ihmisen terapeuttisilla annoksilla. Jälkeläisiin kohdistuvia haittavaikutuksia havaittiin myös, kun teriflunomidia annettiin raskaana oleville rotille raskauden ja imetyksen aikana. Miesten teriflunomidin kautta välittämän alkio- tai sikiötoksisuuden vaara katsotaan pieneksi. Hoidetun potilaan siemennesteen kautta aiheutuvan arvioidun naisten plasma-altistuksen odotetaan olevan 100 kertaa pienempi kuin plasma-altistuksen 14 mg:n suun kautta otetun teriflunomidiannoksen jälkeen.

Toksisuus nuorilla yksilöillä

Nuorilla rotilla, jotka saivat teriflunomidia suun kautta 7 viikon ajan vieroituksesta sukukypsyyteen asti, ei todettu kasvuun, fyysiseen tai neurologiseen kehitykseen, oppimiseen, muistiin, lokomotoriseen aktiivisuuteen, sukupuolikehitykseen eikä hedelmällisyyteen kohdistuneita haittavaikutuksia. Havaittuja haittavaikutuksia olivat anemia, lymfaattisen reaktiivisuuden väheneminen, annosriippuvaisesti heikentynyt T-soluista riippuvainen vasta-ainevaste ja IgM- ja IgG-pitoisuuksien huomattava väheneminen. Nämä

havainnot vastasivat yleisesti aikuisilla rotilla tehtyjen toistuvien annosten toksisuutta määrittävien tutkimusten löydöksiä. Nuorilla rotilla kuitenkin todettiin B-solujen lisääntymistä, jota ei todettu aikuisilla rotilla. Tämän eron merkitystä ei tunneta, mutta muutoksen todettiin olevan täysin palautuva, kuten useimpien muidenkin löydösten. Koska eläimet ovat erittäin herkkiä teriflunomidille, nuorten rottien altistus oli pienempi kuin lasten ja nuorten altistus käytettäessä ihmisille suositeltua enimmäisannosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
mikrokiteinen selluloosa
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
hydroksipropyyliselluloosa
magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

7 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
talkki
makrogoli 8000
indigokarmiini alumiinilakka (E132)
keltainen rautaoksidi (E172)

14 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
talkki
makrogoli 8000
indigokarmiini alumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Polyamidi/alumiini/poly(vinyylidikloridi)-alumiiniläpipainopakkaukset asetettuina taskuihin (28 kalvopäällysteistä tablettia) ja pakattuna pahvikoteloihin, joissa on 28 kalvopäällysteistä tablettia.

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Polyamidi/alumiini/poly(vinyylidikloridi)-alumiiniläpipainopakkaukset asetettuina taskuihin (14 ja 28 kalvopäällysteistä tablettia) ja pakattuna pahvikoteloihin, joissa on 14, 28, 84 (kolme 28 tabletin taskua) ja 98 (seitsemän 14 tabletin taskua) kalvopäällysteistä tablettia.

Yksittäispaketut polyamidi/alumiini/poly(vinyylidikloridi)-alumiiniläpipainopakkaukset pahvikoteloidessa, joissa on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/838/006 28 tablettia

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/838/001 14 tablettia

EU/1/13/838/002 28 tablettia

EU/1/13/838/003 84 tablettia

EU/1/13/838/004 98 tablettia

EU/1/13/838/005 10 x 1 tablettia

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 elokuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
Ranska

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
Ranska

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Kun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne on toimitettava samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen lanseerausta myyntiluvan haltija kussakin jäsenmaassa sitoutuu kansallisen lääkeviranomaisen kanssa sovittuun koulutusohjelmaan. Myyntiluvan haltija varmistaa kussakin AUBAGIO-valmistetta markkinoivassa jäsenmaassa kansallisen lääkeviranomaisen kanssa käytävän keskustelun ja tehtävän sopimuksen jälkeen, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan käyttävän AUBAGIO-valmistetta, toimitetaan lanseeraushetkellä ja sen jälkeen seuraavat asiat:

- Valmisteyhteenveto
- Koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisille
- Potilaskortti

Koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisille tulee sisältämään seuraavat keskeiset osat:

1. Terveydenhuollon ammattilaisten tulee keskustella potilaidensa kanssa tietyistä AUBAGIO-valmisteen turvallisuuteen liittyvistä aiheista, jotka ovat yksilöity alla, mukaan lukien turvallisen käytön kannalta tarvittavat kokeet ja varotoimenpiteet lääkkeen ensimmäisen määräämiskerran yhteydessä ja säännöllisesti hoidon aikana:
 - Maksavaikutusten riski
 - maksan toiminnan kokeet tarvitaan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana
 - potilaan kouluttaminen maksasairauden oireiden ja löydösten varalta sekä siitä, että niiden esiintyessä potilaan tulee ilmoittaa niistä häntä hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle
 - Mahdollinen teratogeenisuuden riski
 - muistutettava naisille, jotka voivat tulla raskaaksi (mukaan lukien nuoret ja heidän vanhempansa / heitä hoitavat henkilöt), että AUBAGIO on vasta-aiheinen raskaana olevilla naisilla ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja sen jälkeen
 - arvioitava säännöllisesti raskauden mahdollisuus naispuolisilla potilailla, myös alle 18-vuotiailla potilailla
 - kerrottava tytöille ja/tai heidän vanhemmilleen / heitä hoitaville henkilöille, että lääkkeen määränneeseen lääkäriin on otettava yhteys, kun AUBAGIO-hoitoa saavan tytön ensimmäiset kuukautiset alkavat. Kun raskauden alkaminen tulee potilaan kohdalla mahdolliseksi, hänelle on kerrottava ehkäisystä ja sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.
 - tarkistettava, ettei potilas ole raskaana ennen hoidon aloittamista
 - koulutettava naispuolisia potilaita, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, tarpeesta tehokkaaseen raskauden ehkäisyyn teriflunomidihoidon aikana ja sen jälkeen
 - muistutettava naispuolisia potilaita, että lääkärille on kerrottava välittömästi, mikäli lopettaa raskauden ehkäisyn käytön tai ennen raskauden ehkäisymenetelmän muuttamista
 - mikäli naispuolinen potilas tulee raskaaksi huolimatta raskauden ehkäisyn käyttämisestä, hänen tulee lopettaa AUBAGIO-valmisteen käyttö ja kertoa välittömästi lääkärilleen, jonka tulisi:
 - harkita ja keskustella potilaansa kanssa lääkkeen nopeutetusta elimistöstä poistamisesta
 - rohkaista häntä ilmoittautumaan raskausrekisteriin (niissä maissa, joissa raskausrekisteri on käytössä)
 - ottaa yhteyttä kyseisen maan kansallisen rekisterin koordinaattoriin, joka huolehtii potilaan kirjaamisesta raskausrekisteriin (niissä maissa, joissa raskausrekisteri on käytössä)

- Kohonneen verenpaineen riski
 - tarkistettava, onko kohonnutta verenpainetta esiintynyt aiemmin ja pitääkö verenpainetta hoitaa asianmukaisesti hoidon aikana
 - tarpeesta tarkistaa verenpaine ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen
 - Hematologisten vaikutusten riski
 - keskusteltava verisolujen määrien pienenemisen riskistä (koskee pääasiassa valkosoluja) ja tarpeesta täydellisen veren kuvan selvittämiseksi ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana oireiden ja löydösten perusteella
 - Infektioiden/vakavien infektioiden riski
 - keskustella tarpeesta ottaa yhteyttä lääkäriin, mikäli esiintyy oireita tai löydöksiä infektiosta tai jos potilas käyttää muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään. Jos ilmenee vakava infektio, on harkittava lääkkeen nopeutettua elimistöstä poistamista.
2. Muistutus siitä, että potilaille tai heidän laillisille edustajilleen annetaan Potilaskortti ja heidän yhteystietonsa täytetään ja annetaan uusi Potilaskortti tarvittaessa;
 3. Muistutus siitä, että Potilaskortin sisällöstä on keskusteltava säännöllisesti potilaan tai hänen laillisen edustajansa kanssa jokaisen yhteydenoton aikana, vähintään kerran vuodessa hoidon aikana.
 4. Rohkaista potilaita ottamaan yhteyttä MS-lääkäriinsä ja/tai yleislääkäriinsä, jos heillä esiintyy mitään tahansa Potilaskortissa kerrotuista oireista ja löydöksistä;
 5. Tietoa mahdollisuudesta MS One to One -sivuston vapaaehtoiseen palveluun, joka antaa potilaalle säännöllisesti muistutuksia jatkuvasta tarpeesta tehokkaaseen raskauden ehkäisyyn hoidon aikana.
 6. Lääkemääräyksen uusimisen yhteydessä tarkistetaan haittatapahtumat, keskustellaan jatkuvista riskeistä ja niiden ennaltaehkäisystä ja tarkistetaan, että seuranta on varmasti riittävää.

Potilaalle annettava Potilaskortti on yhdenmukainen myyntipäällyksmerkintöjen tietojen kanssa ja sisältää seuraavat keskeiset osat:

1. Muistutus sekä potilaille että heidän hoidostaan vastaaville terveydenhuollon ammattilaisille, että potilasta hoidetaan teriflunomidilääkkeellä, joka:
 - Ei sovellu raskaana oleville naisille
 - Edellyttää samanaikaisesti käytettävää tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi
 - Edellyttää, että raskaus suljetaan pois ennen hoidon aloittamista
 - Vaikuttaa maksan toimintaan
 - Vaikuttaa verisolujen määrään ja immuunijärjestelmään
2. Potilaan kouluttamiseen liittyvää tietoa tärkeistä haittavaikutuksista:
 - Kiinnittää huomiota tiettyihin oireisiin ja löydöksiin, jotka saattavat merkitä maksasairautta tai infektiota, ja jos niitä esiintyy, kehottaa ottamaan yhteyttä välittömästi lääkäriin/terveydenhuollon ammattilaiseen
 - Muistuttaa naispotilaita kertomaan lääkäriin, mikäli he imettävät
 - Muistutus naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, mukaan lukien tytöt ja heidän vanhempansa / heitä hoitavat henkilöt
 - tehokkaiden raskauden ehkäisymenetelmien käytöstä teriflunomidihoidon aikana ja sen jälkeen
 - siitä, että lääkäri antaa neuvontaa sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä ja tehokkaan ehkäisyn tarpeesta
 - siitä, että teriflunomidihoido on lopetettava välittömästi, jos raskautta epäillään, ja lisäksi on otettava heti yhteyttä lääkäriin
 - Muistutus vanhemmille / hoitaville henkilöille tai tytöille
 - siitä, että lääkäriin on otettava yhteys, kun tytön ensimmäiset kuukautiset alkavat, jotta tytölle voidaan antaa neuvontaa sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä ja ehkäisyn tarpeesta
 - Hedelmällisessä iässä olevan naisen tullessa raskaaksi:
 - muistuttaa sekä potilasta että terveydenhuollon ammattilaista lääkkeen nopeutetusta elimistöstä poistamisesta
 - muistuttaa sekä potilasta että terveydenhuollon ammattilaista Raskausrekisteristä (maissa, joissa raskausrekisteri on käytössä)

- Muistuttaa potilaita näyttämään Potilaskorttia lääkäreille/terveydenhuollon ammattilaisille, jotka ovat vastuussa heidän hoidostaan (erityisesti kiireellistä hoitoa vaativissa tilanteissa ja jos kyseessä on uusi lääkäri/terveydenhuollon ammattilainen.)
 - Kehottaa tallentamaan lääkemääräyksen päivämäärän ja määräjän yhteystiedot
3. Rohkaisu potilaalle lukea pakkausseloste huolellisesti

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit
teriflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 7 mg teriflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ
PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/838/006 28 tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

AUBAGIO 7 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

TASKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit
teriflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 7 mg teriflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Kalenteripäivät

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Lisätietoa Aubagio-valmisteesta

QR-koodi lisättävä + www.qr-aubagio-sanofi.eu

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

TASKUUN PAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUBAGIO 7 mg

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit
teriflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätieto pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
84 (3 taskua, joissa 28 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia
98 (7 taskua, joissa 14 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia
10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

AUBAGIO 14 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

TASKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit
teriflunomidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

Kalenteripäivät

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

Lisätietoa Aubagio-valmisteesta

QR-koodi lisättävä + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUBAGIO 14 mg tabletit
teriflunomidi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sanofi Winthrop Industrie

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

TASKUUN PAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUBAGIO 14 mg

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit teriflunomidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AUBAGIO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AUBAGIO-valmistetta
3. Miten AUBAGIO-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AUBAGIO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AUBAGIO on ja mihin sitä käytetään

Mitä AUBAGIO on

AUBAGIO sisältää vaikuttavana aineena teriflunomidia, joka on immunomodulatorinen aine ja joka rajoittaa immuunijärjestelmän hermostoon kohdistuvia hyökkäyksiä.

Mihin AUBAGIO-valmistetta käytetään

AUBAGIO on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden ja vähintään 10-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon, joilla on aaltomainen multippeliskleroosi (MS-tauti).

Mikä multippeliskleroosi on

MS-tauti on pitkäkestoinen sairaus, joka vaikuttaa keskushermostoon. Keskushermosto koostuu aivoista ja selkäytimestä. Multippeliskleroosissa tulehdus tuhoaa keskushermoston hermojen ympärillä olevan suojatupen (jota kutsutaan myeliinitupeksi). Tätä suojatupen tuhoutumista kutsutaan myeliinikadoksi. Tämän vuoksi hermot eivät toimi oikein.

Henkilöillä, joilla on aaltomainen muoto multippeliskleroosista, on toistuvia fyysisten oireiden pahenemisvaiheita (relapseja), jotka aiheutuvat siitä, etteivät hermot toimi kunnolla. Nämä oireet ovat erilaisia eri ihmisillä, mutta yleensä niitä ovat:

- kävelyvaikeudet
- näköhäiriöt
- tasapaino-ongelmat.

Oireet voivat hävitä kokonaan, kun relapsi on ohi, mutta ajan myötä joitakin ongelmia voi jäädä relapsien välille. Tämä voi aiheuttaa fyysisen toimintakyvyn laskua, joka voi häiritä päivittäisiä toimia.

Miten AUBAGIO toimii

AUBAGIO auttaa suojautumaan immuunijärjestelmän keskushermostoon kohdistuvilta hyökkäyksiltä rajoittamalla tiettyjen valkosolujen (lymfosyyttien) lisääntymistä. Tämä rajoittaa tulehdusta, joka johtaa hermovaurioon MS-taudissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AUBAGIO-valmistetta

Älä ota AUBAGIO-valmistetta

- jos olet allerginen teriflunomidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on joskus ilmennyt vaikeaa ihottumaa tai ihon kesimistä, rakkuloita ja/tai suun haavaumia teriflunomidin tai leflunomidin käytön jälkeen
- jos sinulla on vaikeita maksaongelmia
- jos olet **raskaana**, luulet olevasi raskaana tai imetät
- jos sinulla on immuunijärjestelmään vaikuttava vakava ongelma esim. hankittu immuunikato-oireyhtymä (AIDS)
- jos sinulla on luuytimeen vaikuttava vakava ongelma tai jos sinulla on pieni puna- tai valkosolunäärä veressä tai pieni määrä verihiutaleita
- jos sinulla on vakava infektio
- jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia, johon tarvitset dialyysihoitoa
- jos sinulla on erittäin alhainen proteiinien taso veressäsi (hypoproteinemia).

Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen AUBAGIO-valmisteen ottamista, jos

- sinulla on maksaongelmia ja/tai juot suuria määriä alkoholia. Lääkäri voi teettää ennen hoitoa ja hoidon aikana verikokeita, joilla tarkistetaan maksasi toiminta. Jos testituloksissasi näkyy maksaongelma, lääkäri voi lopettaa AUBAGIO-hoitosi. Lue kohta 4.
- sinulla on korkea verenpaine (hypertensio), olipa se lääkkeillä hallinnassa tai ei. AUBAGIO voi aiheuttaa verenpaineen nousua. Lääkäri tarkkailee verenpainettasi ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti. Lue kohta 4.
- sinulla on infektio. Ennen kuin otat AUBAGIO-valmistetta, lääkäri varmistaa, että sinulla on veressäsi tarpeeksi valkosoluja ja verihiutaleita. Koska AUBAGIO laskee veren valkosolujen määrää, tämä voi heikentää kykyäsi vastustaa infektioita. Lääkäri voi teettää verikokeita, joilla tarkistetaan valkosolusi, jos epäilet, että sinulla on infektio. Lue kohta 4.
- sinulla on vaikeita ihoreaktioita
- sinulla on hengitysoireita
- sinulla on voimattomuutta, tunnottomuutta ja kipua käsissä ja jaloissa
- aiot hankkia rokotuksen
- käytät leflunomidia AUBAGIO-valmisteen kanssa
- vaihdat lääkityksen AUBAGIO-valmisteseen tai pois AUBAGIO-valmisteesta johonkin toiseen
- jos olet menossa tiettyyn verikokeeseen (kalsiumin pitoisuus). Mittaustulokset saattavat olla virheellisen matalia.

Hengitysteiden reaktiot

Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee selittämätöntä yskää ja hengenahdistusta. Lääkäri saattaa tehdä lisätutkimuksia.

Lapset ja nuoret

AUBAGIO-valmiste ei ole tarkoitettu alle 10-vuotiaille lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tähän ikäryhmään kuuluvilla MS-tautia sairastavilla potilailla.

Edellä luetellut varoitukset ja varotoimet koskevat myös lapsia. Seuraavat tiedot ovat tärkeitä lapsille ja heitä hoitaville henkilöille:

- Teriflunomidia saaneilla potilailla on todettu haimatulehdusta. Lapsen lääkäri saattaa määrätä verikokeita, jos haimatulehdusta epäillään.

Muut lääkevalmisteet ja AUBAGIO

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia valmisteita.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista:

- leflunomidi, metotreksaatti ja muut immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet (joita usein kutsutaan immunosuppressanteiksi tai immunomodulaattoreiksi)
- rifampisiini (tuberkuloosin ja muiden infektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- karbamatsepsiini, fenobarbitaali, fenytoiini (epilepsialääkkeitä)
- mäkikuisma (rohdosvalmiste masennukseen)
- repaglinidi, pioglitatsoni, nateglinidi tai rosiglitatsoni (diabeteslääkkeitä)
- daunorubisiini, doksorubisiini, paklitakseli tai topotekaani (syöpälääkkeitä)
- duloksetiini (masennuslääke, inkontinenssilääke, diabeetikkojen munuaissairauden hoito)
- alosetroni (vaikean ripulin hoitoon)
- teofylliini (astmalääke)
- titsanidiini (lihasrelaksantti)
- varfariini, hyytymisen estolääke, joka ohentaa verta (ts. muuttaa juoksevammaksi) verihyytymän estämiseksi
- suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (sisältävät etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia)
- kefaklori, bentsyylipenisilliini (G-penisilliini) ja siprofloksasiini (infektioihin)
- indometasiini, ketoprofeeni (kipuun tai tulehdukseen)
- furosemidi (sydänsairauksiin)
- simetidiini (mahansuojalääke)
- tsidovudiini (HIV-infektioon)
- rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini (hyperkolesterolemiaan eli korkean kolesterolin hoitoon)
- sulfasalatsiini (tulehduksellisen suolistosairauden tai nivelreuman hoitoon)
- kolestyramiini (korkean kolesterolin tai maksasairauksessa esiintyvän kutinan hoitoon)
- aktiivihiihi (lääkkeiden tai muiden aineiden imeytymistä hidastava lääke).

Raskaus ja imetys

Älä ota AUBAGIO-valmistetta, jos olet tai luulet olevasi **raskaana**. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi AUBAGIO-hoidon aikana, on suurempi vaara, että vauvalla on syntymävikoja. Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa ottaa tätä lääkettä käyttämättä luotettavia ehkäisymenetelmiä.

Jos tyttäresi ensimmäiset kuukautiset alkavat AUBAGIO-hoidon aikana, kerro asiasta lääkärille, joka antaa asiantuntevia neuvoja ehkäisystä ja raskauteen mahdollisesti liittyvistä riskeistä.

Kerro lääkärille, jos suunnittelet raskautta AUBAGIO-hoidon lopettamisen jälkeen, koska sinun täytyy varmistaa, että suurin osa tästä lääkkeestä on poistunut kehostasi, ennen kuin yrität tulla raskaaksi. Vaikuttavan lääkeaineen poistuminen voi kestää jopa 2 vuotta, kun se tapahtuu luonnollisesti. Tämä aika voidaan lyhentää muutama viikkoon ottamalla tiettyjä lääkkeitä, jotka nopeuttavat AUBAGIO-valmisteen poistumista elimistöstä.

Joka tapauksessa on varmistettava verikokeella, että vaikuttava lääkeaine on poistunut elimistöstä riittävästi. Tarvitset vahvistuksen hoitavalta lääkäriltä, että AUBAGIO-valmisteen määrä veressä on tarpeeksi pieni, ja voit tulla raskaaksi.

Lisätietoa laboratoriotesteistä saat lääkäriltä.

Jos epäilet, että olet raskaana, kun otat AUBAGIO-valmistetta tai kahden vuoden aikana hoidon lopettamisen jälkeen, lopeta AUBAGIO-valmisteen käyttö ja ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin ja pyydä raskaustestiä. Jos testi vahvistaa, että olet raskaana, lääkäri voi ehdottaa hoitoa tietyillä lääkkeillä, jotka poistavat AUBAGIO-valmisteen elimistöstäsi nopeasti ja riittävässä määrin, koska se voi pienentää vauvaasi kohdistuvaa vaaraa.

Ehkäisy

Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää AUBAGIO-hoidon aikana ja sen jälkeen. Teriflunomidi pysyy veressä pitkän aikaa sen ottamisen loputtua. Jatka tehokkaan ehkäisyn käyttöä hoidon lopettamisen jälkeen.

- Jatka näin siihen asti, kunnes veresi AUBAGIO-pitoisuudet ovat tarpeeksi pienet – lääkäri tarkistaa tämän.
- Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaasta ehkäisymenetelmästä ja mahdollisesta tarpeesta vaihtaa ehkäisymenetelmää.

Älä ota AUBAGIO-valmistetta, kun imetät, koska teriflunomidi kulkeutuu rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

AUBAGIO saattaa aiheuttaa pyörrytystä, mikä heikentää keskittymis- ja reagoimiskykyäsi. Jos sinulla ilmenee pyörrytystä, et saa ajaa tai käyttää koneita.

AUBAGIO sisältää laktoosia

AUBAGIO sisältää laktoosia (yhtä sokerityyppiä). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

AUBAGIO sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten AUBAGIO-valmistetta otetaan

AUBAGIO-hoitoa valvoo lääkäri, joka on perehtynyt multippelliskleroosin hoitoon.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Aikuiset

Suosittelava annos on yksi 14 mg:n tabletti vuorokaudessa.

Lapset ja nuoret (vähintään 10-vuotiaat)

Annos perustuu painoon:

- Yli 40 kg painavat lapset: yksi 14 mg:n tabletti vuorokaudessa.
- Enintään 40 kg painavat lapset: yksi 7 mg:n tabletti vuorokaudessa.

Kun lapsen tai nuoren paino vakiintuu yli 40 kilogrammaan, lääkäri ohjeistaa häntä siirtymään yhteen 14 mg:n tablettiin vuorokaudessa.

Antoreitti/antotapa

AUBAGIO otetaan suun kautta. AUBAGIO otetaan joka päivä yhtenä vuorokausiannoksena mihin tahansa aikaan päivästä.

Tabletti on nieltävä kokonaisena veden kera.

AUBAGIO voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos otat enemmän AUBAGIO-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liikaa AUBAGIO-valmistetta, soita heti lääkärille. Sinulle voi ilmaantua samankaltaisia haittavaikutuksia kuin on kuvattu jäljempänä olevassa kohdassa 4.

Jos unohdat ottaa AUBAGIO-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraava annos aikataulun mukaan.

Jos lopetat AUBAGIO-valmisteen otton

Älä lopeta AUBAGIO-valmisteen ottamista tai muuta annostasi puhumatta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tämän lääkkeen yhteydessä voi ilmaantua seuraavia haittavaikutuksia.

Vakavat haittavaikutukset

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia tai muuttua vakaviksi. **Kerro heti lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin näistä.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- haimatulehdus, jonka oireisiin voi kuulua vatsan alueen kipu, pahoinvointi tai oksentelu (tämä haittavaikutus on yleinen lapsilla ja nuorilla ja melko harvinainen aikuispotilailla).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- allergiset reaktiot, joiden oireisiin voi kuulua ihottuma, nokkosrokko, huulten, kielen tai kasvojen turpoaminen tai äkillinen hengitysvaikeus
- vaikeat ihoreaktiot, joiden oireisiin voi kuulua ihottuma, rakkulat, kuume tai suun haavaumat
- vaikeat infektiot tai sepsis (mahdollisesti henkeä uhkaava infektiotyyppi), joiden oireisiin voi kuulua korkea kuume, vapina, kylmänväreet, vähentynyt virtsan virtaus tai sekavuus
- keuhkotulehdus, jonka oireisiin voi kuulua hengitysvaikeus tai jatkuva yskä.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- vakava maksasairaus, jonka oireisiin voi kuulua ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, normaalia tummempi virtsa tai selittämätön pahoinvointi ja oksentelu tai vatsakipu.

Muita haittavaikutuksia voi esiintyä seuraavilla yleisyyksillä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- päänsärky
- ripuli, pahoinvointi
- ALAT-arvon nousu (tiettyjen maksaentsyymien pitoisuuden nousu veressä), joka näkyy kokeissa
- hiusten oheneminen.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- influenssa, ylähengitysteiden infektio, virtsatieinfektio, keuhkoputken tulehdus, sivuontelotulehdus, kurkkukipu ja epämukavuus nieltäessä, kystiitti, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus, huuliherpes, hammasinfektio, nielutulehdus, jalan sieni-infektio
- laboratorioarvot: punasolujen määrän laskua (anemiaa), muutoksia maksan ja valkosolujen verikoetuloksissa (ks. kohta 2) sekä lihasentsyymien (kreatiinifosfokinaasin) määrän lisääntymistä on todettu
- lievät allergiset reaktiot
- ahdistus
- pistelyn tunne, heikotus, tunnottomuus, kihelmöinti tai kipu alaselässä tai sääressä (iskias); tunnottomuus, polttelu, kihelmöinti tai kipu käsissä ja sormissa (rannekanavaoireyhtymä)
- sydämen lyöntien tunteminen
- verenpaineen nousu
- pahoinvointi (oksentaminen), hammassärky, ylävatsakipu
- ihottuma, akne
- kipu jänteissä, nivelissä, luissa, lihaskipu (tuki- ja liikuntaelimestön kipu)
- tavallista tiheämmän virtsaamisen tarve
- runsaat kuukautiset
- kipu
- energian puute tai voimattomuus (astenia)
- painon putoaminen.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- verihäiriöiden määrän lasku (lievä verihäiriöiden määrä)
- herkästi tuntuva, erityisesti iholla; pistävä tai sykkivä kipu yhtä tai useampaa hermoa pitkin, ongelmat käsivarsien tai särten hermoissa (perifeerinen neuropatia)
- kynnishäiriöt, vaikeat ihoreaktiot

- trauman jälkeinen kipu
- psoriaasi
- suu-/huulitulehdus
- veren rasvojen (lipidien) poikkeava pitoisuus
- paksusuolitulehdus (koliitti).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)

- maksatulehdus tai maksavaurio.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- keuhkoverenpainetauti.

Lapset (vähintään 10-vuotiaat) ja nuoret

Edellä mainitut haittavaikutukset koskevat myös lapsia ja nuoria. Seuraavat lisätiedot ovat tärkeitä lapsille, nuorille ja heitä hoitaville henkilöille:

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- haimatulehdus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AUBAGIO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja taskussa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AUBAGIO sisältää

Vaikuttava aine on teriflunomidi.

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Yksi tabletti sisältää 7 mg teriflunomidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), hydroksiipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), talkki, makrogoli 8000, indigokarmiini alumiinilakka (E132) ja keltainen rautaoksidi (E172) (ks. kohta 2, ”Aubagio sisältää laktoosia”).

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Yksi tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), hydroksiipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), talkki, makrogoli 8000, indigokarmiini alumiinilakka (E132) (ks. kohta 2, ”Aubagio sisältää laktoosia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat hyvin vaalean vihertävän/sinertävän harmaita tai vaalean vihertävän sinisiä, kuusikulmaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on painatus (”7”) ja toisella puolella kaiverrettu yrityksen logo.

AUBAGIO 7 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana pahvikoteloissa, joissa on 28 tablettia taskuun pakatuissa läpipainopakkauksissa.

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit)

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleansinisiä tai pastellinsinisiä, viisikulmaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on painatus (”14”) ja toisella puolella kaiverrettu yrityksen logo.

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana pahvikoteloissa, joissa on

- 14, 28, 84 ja 98 tablettia taskuissa, joiden sisällä on läpipainopakkaukset;
- 10 x 1 tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Ranska

Valmistaja

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
Ranska

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

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

Latvia

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Voit tutustua pakkausselosteeseen ja turvallisuustietoa sisältävään potilaskorttiin myös alla olevan QR-koodin kautta.

QR-koodi lisättävä + www.qr-aubagio-sanofi.eu