

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AUBAGIO 14 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 72 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata) i 0,3 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Blijedo plave do pastelno plave peterokutne filmom obložene tablete, s otisnutom oznakom na jednoj strani ("14") i ugraviranim logotipom tvrtke na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

AUBAGIO je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (MS) (molimo pogledajte dio 5.1 za važne informacije o populacijama u kojih je utvrđena djelotvornost lijeka).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Preporučena doza teriflunomida je 14 mg jedanput na dan.

Posebne populacije

Starija populacija

AUBAGIO se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji se ne liječe dijalizom.

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije koji se liječe dijalizom nisu ispitivani. Teriflunomid je kontraindiciran u toj populaciji (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Teriflunomid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost teriflunomida u djece i adolescenata u dobi od 10 do manje od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema relevantne primjene teriflunomida u djece od rođenja do manje od 10 godina starosti za liječenje multiple skleroze. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

Filmom obložene tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Tablete se moraju progutati cijele, s malo vode. AUBAGIO se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Trudnice ili žene reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja teriflunomidom i nakon liječenja sve dok su koncentracije lijeka u plazmi iznad 0,02 mg/l (vidjeti dio 4.6). Prije početka liječenja mora se isključiti trudnoća (vidjeti dio 4.6).

Dojilje (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s teškim imunodeficijntnim stanjima, npr. sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS).

Bolesnici sa značajno oštećenom funkcijom koštane srži ili značajnom anemijom, leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom.

Bolesnici s teškom aktivnom infekcijom, do njezina izlječenja (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega na dijalizi, zato što u toj skupini bolesnika nema dovoljno kliničkoga iskustva.

Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nadzor

Prije liječenja

Prije početka liječenja teriflunomidom treba provjeriti:

- krvni tlak
- alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT)
- kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu sliku leukocita i broj trombocita.

Tijekom liječenja

Tijekom liječenja teriflunomidom treba kontrolirati:

- krvni tlak
 - periodično provjeriti
- alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT)
 - jetrene enzime treba odrediti najmanje svaka četiri tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i redovito ih kontrolirati nakon toga
 - razmotrite dodatno praćenje kada se lijek AUBAGIO daje bolesnicima s postojećim poremećajima jetre, kada se daje s drugim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima ili po potrebi u skladu s kliničkim znakovima i simptomima kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksija ili žutica i/ili tamna mokraća. Jetrene enzime treba odrediti svaka dva tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a nakon toga najmanje svakih 8 tjedana tijekom najmanje 2 godine od početka liječenja.

- Ako ALT (SGPT) poraste 2 do 3 puta iznad gornje granice normale, razine enzima se moraju određivati svaki tjedan.
- tijekom liječenja treba napraviti kompletnu krvnu sliku na temelju kliničkih znakova i simptoma (npr. infekcija).

Postupak ubrzane eliminacije

Teriflunomid se sporo eliminira iz plazme. Bez postupka ubrzane eliminacije u prosjeku je potrebno 8 mjeseci da se koncentracija u plazmi spusti ispod 0,02 mg/l, premda zbog individualnih varijacija u klirensu tvari to može potrajati i do 2 godine. Postupak ubrzane eliminacije može se primijeniti u bilo kojem trenutku nakon prekida primjene teriflunomida (za pojedinih o postupku vidjeti dijelove 4.6 i 5.2).

Učinci na jetru

U bolesnika koji primaju teriflunomid primijećeno je povećanje razina jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Ta su povećanja uglavnom nastupila unutar prvih 6 mjeseci liječenja.

Tijekom liječenja teriflunomidom primijećeni su slučajevi ozljede jetre uzrokovane lijekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI) koji su ponekad bili opasni po život. Većina slučajeva ozljede jetre uzrokovane lijekovima je nastala u vremenu od nekoliko tjedana ili nekoliko mjeseci nakon početka liječenja teriflunomidom, a mogu se javiti i kod produljene primjene.

Rizik od povećanja razina jetrenih enzima i ozljede jetre uzrokovane teriflunomidom može biti veći u bolesnika s postojećim poremećajem jetre, kod istodobnog liječenja s drugim hepatotoksičnim lijekovima i/ili konzumacije znatnih količina alkohola. Stoga bolesnike treba pomno motriti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi ozljede jetre.

Liječenje teriflunomidom mora se prekinuti i razmotriti postupak ubrzane eliminacije ako postoji sumnja na ozljedu jetre. Treba razmotriti prekid liječenja teriflunomidom ako su potvrđene povišene razine jetrenih enzima (više do 3 puta iznad GGN-a).

U slučaju prekida liječenja, potrebno je provoditi testove jetrene funkcije do normalizacije razina transaminaza.

Hipoproteinemija

Budući da se teriflunomid u velikoj mjeri veže za proteine, a vezivanje ovisi o koncentracijama albumina, očekuje se da će koncentracije nevezanog teriflunomida u plazmi biti povišene u bolesnika s hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu. Teriflunomid se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškom hipoproteinemijom.

Krvni tlak

Tijekom liječenja teriflunomidom može doći do povišenja krvnoga tlaka (vidjeti dio 4.8). Krvni tlak se mora kontrolirati prije početka liječenja teriflunomidom i periodično nakon toga. Povišen krvni tlak treba liječiti na odgovarajući način prije i tijekom liječenja teriflunomidom.

Infekcije

U bolesnika s teškom aktivnom infekcijom početak liječenja teriflunomidom treba odgoditi do izlječenja infekcije.

U placebom kontroliranim ispitivanjima nije primijećen porast broja ozbiljnih infekcija kod primjene teriflunomida (vidjeti dio 4.8). Međutim, s obzirom na imunomodulatorni učinak teriflunomida, ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, treba razmotriti prekid liječenja lijekom AUBAGIO te iznova procijeniti koristi i rizike prije ponovnog započinjanja liječenja. Zbog produljenog poluvijeka može se razmotriti ubrzana eliminacija kolestiraminom ili medicinskim ugljenom.

Bolesnike koji primaju AUBAGIO treba uputiti da simptome infekcije prijave liječniku. Bolesnici s aktivnim akutnim ili kroničnim infekcijama ne smiju započinjati liječenje lijekom AUBAGIO prije izlječenja infekcije/infekcija.

Budući da se u kliničkim ispitivanjima nije provodio sustavni probir na tuberkulozu, sigurnost teriflunomida u osoba s latentnom tuberkulozom nije poznata. Prije liječenja lijekom AUBAGIO bolesnike s pozitivnim nalazom testa na tuberkulozu liječite sukladno standardnoj medicinskoj praksi.

Respiratorne reakcije

Nakon stavljanja teriflunomida u promet prijavljena je intersticijska plućna bolest. Intersticijska plućna bolest i pogoršanje postojeće intersticijske plućne bolesti prijavljeni su tijekom liječenja leflunomidom, ishodišnim spojem teriflunomida. Rizik je povećan u bolesnika koji su imali intersticijsku plućnu bolest dok su se liječili leflunomidom.

Intersticijska plućna bolest može se pojaviti akutno u bilo koje doba tijekom liječenja s varijabilnom kliničkom slikom. Intersticijska plućna bolest može biti smrtonosna. Novi nastup ili pogoršanje plućnih simptoma, poput kašlja koji ne prolazi i dispneje, mogu biti razlogom za prekid liječenja i daljnje pretrage po potrebi. Ako je nužan prekid liječenja, potrebno je razmotriti iniciranje postupka ubrzane eliminacije.

Hematološki učinci

Primijećena je srednja vrijednost smanjenja broja leukocita od manje od 15% u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.8). Kao mjera opreza, prije početka liječenja lijekom AUBAGIO na raspolaganju se mora imati novija kompletna krvna slika, uključujući diferencijalnu krvnu sliku leukocita i trombocita, a tijekom liječenja lijekom AUBAGIO treba određivati kompletnu krvnu sliku sukladno kliničkim znakovima i simptomima (npr. u slučaju infekcija).

U bolesnika s postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom te u bolesnika s poremećenom funkcijom koštane srži ili onih u kojih postoji rizik od supresije koštane srži povećan je rizik od hematoloških poremećaja. Dođe li do takvih učinaka, treba razmotriti primjenu postupka ubrzane eliminacije (vidjeti gore) kako bi se snizile razine teriflunomida u plazmi.

U slučajevima teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, mora se prekinuti primjena lijeka AUBAGIO i bilo koje istodobne mijelosupresivne terapije te razmotriti provođenje postupka ubrzane eliminacije teriflunomida.

Kožne reakcije

Kod primjene lijeka AUBAGIO prijavljeni su slučajevi ozbiljnih, ponekad smrtonosnih kožnih reakcija uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS).

Ako se primijete reakcije na koži/sluznici (ulcerozni stomatitis) zbog kojih se sumnja na teške generalizirane ozbiljne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza - Lyellov sindrom ili reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima), mora se prekinuti primjena teriflunomida i bilo koje druge terapije koja bi mogla biti povezana s time te odmah započeti postupak ubrzane eliminacije. U takvim se slučajevima bolesnike ne smije ponovno izlagati teriflunomidu (vidjeti dio 4.3).

Prilikom primjene teriflunomida prijavljen je novi nastup psorijaze (uključujući pustularnu psorijazu) i pogoršanje postojeće psorijaze. Uzimajući u obzir bolest i anamnezu bolesnika, može se razmotriti prekid liječenja i uvođenje postupka ubrzane eliminacije lijeka.

Periferna neuropatija

U bolesnika koji su primali AUBAGIO prijavljeni su slučajevi periferne neuropatije (vidjeti dio 4.8). Većini bolesnika stanje se poboljšalo nakon prekida primjene lijeka AUBAGIO. Međutim, postoje velike razlike u konačnome ishodu, tj. u nekih se bolesnika neuropatija povukla, a u nekih su simptomi i dalje

bili prisutni. Ako bolesnik koji prima AUBAGIO razvije potvrđenu perifernu neuropatiju, mora se razmotriti prekid liječenja lijekom AUBAGIO i primjena postupka ubrzane eliminacije.

Cijepljenje

Dva klinička ispitivanja su pokazala da su cijepljenje inaktiviranim neoantigenom (prvo cijepljenje), ili tzv. *recall* antigenom (ponovno izlaganje) sigurni i učinkoviti tijekom liječenja lijekom AUBAGIO. Primjena živih atenuiranih cjepiva može nositi rizik od infekcija pa je stoga treba izbjegavati.

Imunosupresivne ili imunomodulatorne terapije

Budući da je leflunomid ishodišni spoj teriflunomida, istodobna primjena teriflunomida s leflunomidom nije preporučena.

Istodobna primjena s antineoplastičnim ili imunosupresivnim lijekovima koji se upotrebljavaju za liječenje multiple skleroze nije ispitana. Ispitivanja sigurnosti u kojima je teriflunomid primjenjivan istodobno s interferonom beta ili glatirameracetatom tijekom najviše godinu dana nisu pokazala nikakve posebne sigurnosne probleme, no primijećena je veća stopa nuspojava u usporedbi s primjenom teriflunomida kao monoterapije. Dugoročna sigurnost tih kombinacija u liječenju multiple skleroze nije utvrđena.

Prelazak na AUBAGIO ili prelazak s lijeka AUBAGIO na neki drugi lijek

Na temelju kliničkih podataka koji se odnose na istodobnu primjenu teriflunomida s interferonom beta ili s glatirameracetatom nije potrebno razdoblje čekanja kada se liječenje teriflunomidom započinje nakon liječenja interferonom beta ili glatirameracetatom, kao ni kada se primjena interferona beta ili glatirameracetata započinje nakon liječenja teriflunomidom.

Zbog dugog poluvijeka natalizumaba, tijekom 2 do 3 mjeseca nakon prekida njegove primjene može doći do istodobne izloženosti, a time i do imunoloških učinaka, ako se liječenje lijekom AUBAGIO započne odmah. Stoga je potreban oprez kada bolesnici prelaze s natalizumaba na AUBAGIO.

S obzirom na poluvijek fingolimoda, nakon prekida njegove primjene potrebno je 6 tjedana bez liječenja kako bi se lijek uklonio iz krvotoka te 1 do 2 mjeseca kako bi se limfociti vratili na normalne vrijednosti. Početak primjene lijeka AUBAGIO tijekom tog razdoblja dovest će do istodobne izloženosti fingolimodu. To može uzrokovati aditivni učinak na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

U bolesnika s MS-om medijan $t_{1/2z}$ bio je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Ako se liječenje lijekom AUBAGIO odluči prekinuti, uvođenje drugih lijekova tijekom razdoblja od 5 poluvjekova (približno 3,5 mjeseci, iako u nekih bolesnika može biti i dulje) dovest će do istodobne izloženosti lijeku AUBAGIO. To može uzrokovati aditivni učinak na imunološki sustav pa je stoga potreban oprez.

Laktoza

Budući da AUBAGIO tablete sadrže laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Interferencija pri utvrđivanju razina ioniziranog kalcija

Mjerenje razina ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti kod liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivnim metabolitom leflunomida) ovisno o vrsti korištenog analizatora ioniziranog kalcija (npr. analizator plina u krvi). Stoga, potrebno je preispitati vjerodostojnost opaženih smanjenih

razina ioniziranog kalcija u bolesnika koji se liječe leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju dvojbene mjerenja preporučuje se utvrđivanje ukupne koncentracije kalcija u serumu korigiranog za albumin.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije drugih tvari s teriflunomidom

Primarni put biotransformacije teriflunomida je hidroliza, a oksidacija je sporedni put.

Snažni induktori citokroma P450 (CYP) i prijenosnika

istodobna primjena ponovljenih doza (600 mg jedanput na dan tijekom 22 dana) rifampicina (induktora CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) kao i induktora efluksnih prijenosnika P-glikoproteina [P-gp] i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove [engl. *breast cancer resistant protein*, BCRP] s teriflunomidom (70 mg u jednokratnoj dozi) smanjila je izloženost teriflunomidu za približno 40%. Rifampicin i drugi poznati snažni induktori citokroma i prijenosnika, kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i gospina trava, moraju se primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom.

Kolestiramin ili aktivni ugljen

Osim ako je ubrzana eliminacija poželjna, ne preporučuje se bolesnike koji primaju teriflunomid liječiti kolestiraminom ili aktivnim ugljenom jer oni uzrokuju brzo i značajno smanjenje koncentracije lijeka u plazmi. Smatra se da taj mehanizam djeluje prekidom enterohepatičkog kruženja i/ili gastrointestinalne dijalize teriflunomida.

Farmakokinetičke interakcije teriflunomida s drugim tvarima

Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP2C8: repaglinid

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednji C_{max} repaglinida povećao se 1,7 puta, a srednji AUC 2,4 puta, što upućuje na to da je teriflunomid inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8, poput repaglinida, paklitaksela, pioglitazona ili roziglitazona, moraju primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom.

Učinak teriflunomida na oralne kontraceptive: 0,03 mg etinilestradiola i 0,15 mg levonorgestrela

Nakon ponovljenih doza teriflunomida povećali su se srednji C_{max} i AUC₀₋₂₄ etinilestradiola (1,58 puta odnosno 1,54 puta), dok se C_{max} levonorgestrela povećao 1,33 puta, a AUC₀₋₂₄ 1,41 puta. Iako se ne očekuje da bi ova interakcija s teriflunomidom mogla negativno utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva, treba ju uzeti u obzir pri odabiru ili prilagodbi terapije oralnim kontraceptivima u kombinaciji s teriflunomidom.

Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP1A2: kofein

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednji C_{max} kofeina (supstrata CYP1A2) smanjio se za 18%, a srednji AUC za 55%, što upućuje na to da bi teriflunomid mogao biti slab induktor izoenzima CYP1A2 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (poput duloksetina, alosetrona, teofilina i tizanidina) moraju primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom, jer on može smanjiti njihovu djelotvornost.

Učinak teriflunomida na varfarin

Ponovljene doze teriflunomida nisu utjecale na farmakokinetiku S-varfarina, što upućuje na to da teriflunomid nije ni inhibitor ni induktor CYP2C9. Međutim, kada se teriflunomid primjenjivao istodobno s varfarinom, primijećeno je smanjenje vršnog internacionalnog normaliziranog omjera (INR) od 25% u odnosu na varfarin primijenjen samostalno. Stoga se preporučuje pomna kontrola i praćenje INR-a kada se varfarin primjenjuje istodobno s teriflunomidom.

Učinak teriflunomida na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT3)

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednji C_{max} cefaklora povećao se 1,43 puta, a srednji AUC 1,54 puta, što upućuje na to da je teriflunomid inhibitor OAT3 *in vivo*. Stoga je potreban oprez kada se teriflunomid primjenjuje istodobno sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat i zidovudin.

Učinak teriflunomida na BCRP i/ili supstrate organskog anionskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Nakon ponovljenih doza teriflunomida srednja vrijednost C_{max} rosuvastatina povećala se 2,65 puta, a AUC 2,51 puta. Međutim, povećanje izloženosti rosuvastatinu u plazmi nije imalo vidljivog utjecaja na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Kada se primjenjuje istodobno s teriflunomidom, preporučuje se smanjenje doze rosuvastatina za 50%. Također je potreban oprez kada se teriflunomid primjenjuje istodobno s drugim supstratima BCRP-a (npr. metotreksatom, topotekanom, sulfasalazinom, daunorubicinom, doksorubicinom) i lijekovima iz skupine organskih anionskih transportnih polipeptida, osobito inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom, atorvastatinom, pravastatinom, metotreksatom, nateglinidom, repaglinidom, rifampicinom). Bolesnike treba pažljivo motriti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi prekomjerne izloženosti lijekovima, a u obzir treba uzeti i smanjenje doza tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena u muškaraca

Rizik od embriofetalne toksičnosti uslijed liječenja muškaraca teriflunomidom smatra se niskim (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Postoje malobrojni podaci o primjeni teriflunomida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Teriflunomid može prouzročiti ozbiljne prirodene mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće.

Teriflunomid je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i nakon liječenja, sve dok je razina teriflunomida u plazmi iznad 0,02 mg/l. Tijekom tog razdoblja žena treba s nadležnim liječnikom razgovarati o planovima za prekid kontracepcije ili promjenu metode kontracepcije.

Bolesnicu se mora upozoriti da se u slučaju bilo kakvog kašnjenja menstruacije ili bilo kojeg drugog razloga zbog kojeg se sumnja na trudnoću mora odmah obratiti liječniku radi testiranja na trudnoću. Ako je test na trudnoću pozitivan, liječnik i bolesnica moraju razgovarati o rizicima za trudnoću. Moguće je da se brzim snižavanjem razine teriflunomida u krvi primjenom postupka ubrzane eliminacije, opisanog u nastavku, pri prvom kašnjenju menstruacije može smanjiti rizik za plod.

U žena koje primaju teriflunomid i koje žele zatrudnjeti treba prekinuti primjenu lijeka, a preporučuje se i primjena postupka ubrzane eliminacije kako bi se što prije postigla koncentracija manja od 0,02 mg/l (vidjeti u nastavku).

Bez postupka ubrzane eliminacije očekuje se da će koncentracija teriflunomida u plazmi biti iznad 0,02 mg/l tijekom prosječno 8 mjeseci, iako u pojedinih bolesnika može biti potrebno i do 2 godine kako bi se koncentracija lijeka u plazmi spustila ispod 0,02 mg/l. Stoga se prije pokušaja začeća moraju izmjeriti koncentracije teriflunomida u plazmi. Kada izmjerena koncentracija teriflunomida u plazmi bude manja od 0,02 mg/l, koncentraciju u plazmi ponovno se mora izmjeriti nakon razdoblja od najmanje 14 dana. Ako su obje izmjerene koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/l, ne očekuje se rizik za plod. Za dodatne informacije o ispitivanju uzoraka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7).

Postupak ubrzane eliminacije

Nakon prekida liječenja teriflunomidom:

- može se primijeniti kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan tijekom 11 dana ili kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan, ako se kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan ne podnosi dobro
- alternativno se primjenjuje 50 g aktivnog ugljena u prahu svakih 12 sati tijekom 11 dana

Međutim, nakon bilo kojega od navedenih dvaju postupka ubrzane eliminacije rezultate također treba provjeriti dvjema zasebnim pretragama u razmaku od najmanje 14 dana te pričekati najmanje 1,5 mjeseci od prve pojave koncentracije u plazmi ispod 0,02 mg/l do začeća.

I kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona pa se ne može jamčiti pouzdana zaštita od trudnoće primjenom oralnih kontraceptiva tijekom postupka ubrzane eliminacije kolestiraminom ili aktivnom ugljenom u prahu. Preporučuje se primjena alternativnih kontracepcijskih metoda.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se teriflunomid izlučuje u mlijeko. Teriflunomid je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Rezultati ispitivanja na životinjama nisu pokazali utjecaj na plodnost (vidjeti dio 5.3). Premda nedostaju podaci u ljudi, ne očekuje se učinak na plodnost u muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AUBAGIO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U slučaju nuspojava poput omaglice, koja je primijećena kod primjene leflunomida, ishodišnog spoja, bolesniku može biti smanjena sposobnost koncentracije i ispravnog reagiranja. U takvim slučajevima bolesnici se moraju suzdržati od upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 2267 bolesnika bilo izloženo teriflunomidu (1155 teriflunomidu u dozi od 7 mg i 1112 teriflunomidu u dozi od 14 mg) primijenjenom jedanput na dan tijekom medijana od približno 672 dana u četiri placebom kontrolirana ispitivanja (1045 bolesnika primala su teriflunomid u dozi od 7 mg, a 1002 u dozi od 14 mg) i jednom ispitivanju s aktivnim usporednim lijekom (110 bolesnika u svakoj skupini liječenoj teriflunomidom), u kojima su sudjelovali bolesnici s relapsnim oblicima MS-a (relapsnom multiplom sklerozom, RMS).

Teriflunomid je glavni metabolit leflunomida. Sigurnosni profil leflunomida u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa ili psorijatičnog artritisa može biti relevantan kada se teriflunomid propisuje oboljelima od multiple skleroze.

Analiza objedinjenih podataka iz placebom kontroliranih ispitivanja temeljila se na podacima prikupljenima u 2047 bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom liječenih teriflunomidom jedanput na dan. Unutar te sigurnosne populacije najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih teriflunomidom bile su sljedeće: glavobolja, proljev, povišene vrijednosti ALT-a, mučnina i alopecija. Općenito su glavobolja, proljev, mučnina i alopecija bili blagi do umjereni i prolazni te nisu često uzrokovali prekid liječenja.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene kod primjene lijeka AUBAGIO u placebom kontroliranim ispitivanjima, prijavljene za teriflunomid od 7 mg ili 14 mg pri stopi $\geq 1\%$ višoj nego za placebo, prikazane su u nastavku. Učestalost pojavljivanja definirana je sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Organski sustav | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|---|------------------|--|--|---------|--------------|--|
| Infekcije i infestacije | | gripa, infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova, bronhitis, sinusitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis, oralni herpes, infekcija zuba, laringitis, atletsko stopalo | | | | teške infekcije, uključujući sepsu ^a |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | neutropenija ^b , anemija | blaga trombocitopenija (trombociti <100 G/l) | | | |
| Poremećaji imunološkog sustava | | blage alergijske reakcije | | | | reakcije preosjetljivosti (trenutne ili odgođene) uključujući anafilaksiju i angioedem |
| Psijatrijski poremećaji | | anksioznost | | | | |
| Poremećaji živčanog sustava | glavobolja | parestezija, ishijas, sindrom karpalnog kanala | hiperestezija, neuralgija, periferna neuropatija | | | |
| Srčani poremećaji | | palpitacije | | | | |
| Krvožilni poremećaji | | hipertenzija ^b | | | | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | | | | | | intersticijska plućna bolest |
| Poremećaji probavnog sustava | proljev, mučnina | bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, zubobolja | | | | pankreatitis, stomatitis |

| Organski sustav | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|--|---|---|---|------------------|--------------|---|
| Poremećaji jetre i žuči | povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ^b | povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT) ^b , povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ^b | | akutni hepatitis | | ozljeda jetre uzrokovana lijekom |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | | | | dislipidemija |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | alopecija | osip, akne | poremećaji noktiju, teške kožne reakcije ^a | | | psorijaza (uključujući pustularnu psorijazu) ^b |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | mišićno-koštana bol, mijalgija, artralgiya | | | | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | polakizurija | | | | |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | | menoragija | | | | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | bol, astenija ^a | | | | |
| Pretrage | | smanjenje tjelesne težine, smanjenje broja neutrofila ^b , smanjenje broja leukocita ^b , povišene vrijednosti kreatin-fosfokinaze u krvi | | | | |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | | | posttraumatska bol | | | |

a: vidjeti dio s detaljnim opisom

b: vidjeti dio 4.4

Opis odabranih nuspojava

Alopecija

Alopecija je prijavljena kao prorjeđivanje kose, smanjena gustoća kose, gubitak kose (povezan ili nepovezan s promjenom teksture kose) u 13,9% bolesnika liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg u usporedbi s 5,1% bolesnika koji su primali placebo. Većina slučajeva opisana je kao raširena ili generalizirana pojava na tjemenu (nije prijavljen potpun gubitak kose), koja se najčešće javila tijekom prvih 6 mjeseci, a povukla se u 121 od 139 (87,1%) bolesnika liječenih teriflunomidom u dozi od 14 mg. Prekid liječenja zbog alopecije iznosio je 1,3% u skupini koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg, naspram 0,1% u skupini koja je primala placebo.

Učinci na jetru

Tijekom placebo kontroliranih ispitivanja otkriveno je sljedeće:

| Povišenje vrijednosti ALT-a (na temelju laboratorijskih podataka) u odnosu na početni status - sigurnosna populacija u placebo kontroliranim ispitivanjima | placebo (N=997) | teriflunomid 14 mg (N=1002) |
|---|----------------------------|--|
| >3 GGN | 66/994 (6,6%) | 80/999 (8,0%) |
| >5 GGN | 37/994 (3,7%) | 31/999 (3,1%) |
| >10 GGN | 16/994 (1,6%) | 9/999 (0,9%) |
| >20 GGN | 4/994 (0,4%) | 3/999 (0,3%) |
| ALT >3 GGN i TBILI >2 GGN | 5/994 (0,5%) | 3/999 (0,3%) |

Blago povišenje razine transaminaze, ALT manji ili jednak trostrukom GGN-u češće je primijećen u skupinama liječenim teriflunomidom u usporedbi sa skupinama koje su primale placebo. Učestalost povišenja iznad trostrukog GGN-a i više bila je podjednaka u svim liječenim skupinama. Ta povišenja razine transaminaze pojavila su se uglavnom unutar prvih 6 mjeseci liječenja te su se povukla nakon prekida liječenja. Vrijeme oporavka kretalo se u rasponu od nekoliko mjeseci do nekoliko godina.

Učinci na krvni tlak

Tijekom placebo kontroliranih ispitivanja utvrđeno je sljedeće:

- sistolički krvni tlak bio je >140 mm Hg u 19,9% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u usporedbi sa 15,5% bolesnika koji su primali placebo;
- sistolički krvni tlak bio je >160 mm Hg u 3,8% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u usporedbi s 2,0% bolesnika koji su primali placebo;
- dijastolički krvni tlak bio je >90 mm Hg u 21,4% bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg/dan u usporedbi sa 13,6% bolesnika koji su primali placebo;

Infekcije

U placebo kontroliranim ispitivanjima nije primijećena povećana incidencija ozbiljnih infekcija kod primjene teriflunomida u dozi od 14 mg (2,7%) u usporedbi s placebo (2,2%). Ozbiljne oportunističke infekcije javile su se u 0,2% bolesnika u svakoj skupini. Teške infekcije uključujući sepsu, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet.

Hematološki učinci

U placebo kontroliranim ispitivanjima lijeka AUBAGIO primijećeno je smanjenje srednje vrijednosti broja leukocita (<15% u odnosu na početne vrijednosti, uglavnom pad broja neutrofila i limfocita), a u nekih je bolesnika to smanjenje bilo još i veće. Smanjenje srednjega broja u odnosu na početne vrijednosti nastupilo je tijekom prvih 6 tjedana, nakon čega se taj broj s vremenom stabilizirao tijekom liječenja, ali pri sniženim razinama (smanjenje manje od 15% u odnosu na početne vrijednosti). Učinak na broj eritrocita (<2%) i trombocita (<10%) bio je manje izražen.

Periferna neuropatija

U placebo kontroliranim ispitivanjima periferna neuropatija, uključujući polineuropatiju i mononeuropatiju (npr. sindrom karpalnog tunela), češće je primijećena u bolesnika koji su uzimali

teriflunomid nego u bolesnika koji su primali placebo. U pivotalnim, placebo kontroliranim ispitivanjima incidencija periferne neuropatije potvrđene kliničkim ispitivanjima provodljivosti živaca iznosila je 1,9% (17 od 898 bolesnika) kod primjene teriflunomida u dozi od 14 mg u usporedbi s 0,4% (4 od 898) bolesnika koji su primali placebo. Liječenje je prekinuto u 5 bolesnika s perifernom neuropatijom koji su uzimali teriflunomid u dozi od 14 mg. Oporavak nakon prekida liječenja prijavljen je u 4 od tih bolesnika.

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja nije pokazalo povećan rizik od malignih bolesti kod primjene teriflunomida. Rizik od malignih bolesti, osobito limfoproliferativnih poremećaja, povećan je kod primjene nekih drugih lijekova koji utječu na imunološki sustav (učinak skupine).

Teške kožne reakcije

Tijekom primjene teriflunomida nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teških kožnih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Astenija

U placebo kontroliranim ispitivanjima učestalost astenije bila je 2,0% u skupini koja je primala placebo, 1,6% u skupini koja je primala 7 mg teriflunomida i 2,2% u skupini koja je primala 14 mg teriflunomida.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nema iskustva s predoziranjem niti trovanjem teriflunomidom u ljudi. Teriflunomid u dozi od 70 mg na dan primjenjivan je tijekom najviše 14 dana u zdravih ispitanika. Nuspojave su bile sukladne sigurnosnom profilu teriflunomida u bolesnika s multiplom sklerozom.

Liječenje

U slučaju značajnog predoziranja ili toksičnosti, preporučuje se primjena kolestiramina ili aktivnog ugljena za ubrzanje eliminacije. Preporučeni postupak eliminacije je primjena kolestiramina u dozi od 8 g triput na dan tijekom 11 dana. Ako se ta doza ne podnosi dobro, može se primijeniti kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan tijekom 11 dana. Ako kolestiramin nije dostupan, alternativno se može primijeniti aktivni ugljen u dozi od 50 g dvaput na dan tijekom 11 dana. Osim toga, ako je to potrebno zbog podnošljivosti, kolestiramin ili aktivni ugljen ne moraju se primjenjivati tijekom uzastopnih dana (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA31

Mehanizam djelovanja

Teriflunomid je imunomodulatorni lijek s protuupalnim svojstvima koji selektivno i reverzibilno inhibira mitohondrijski enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHO-DH) koji se funkcionalno spaja s respiratornim lancem. Kao posljedica inhibicije, teriflunomid općenito smanjuje proliferaciju stanica koje se brzo dijele, a koje ovise o *de novo* sintezi pirimidina koja je potrebna za širenje. Točan mehanizam kojim teriflunomid ostvaruje svoj terapijski učinak u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen, ali u njemu posreduje smanjen broj T-limfocita.

Farmakodinamički učinci

Imunološki sustav

Učinci na broj imunoloških stanica u krvi: u placebom kontroliranim ispitivanjima teriflunomid u dozi od 14 mg jedanput na dan uzrokovao je blago srednje smanjenje broja limfocita od manje od $0,3 \times 10^9/l$, koje je nastupilo tijekom prva tri mjeseca liječenja, a razine su se održale do završetka liječenja.

Potencijal za produljenje QT-intervalala

U placebom kontroliranom sveobuhvatnom ispitivanju QT-intervalala provedenom sa zdravim ispitanicima teriflunomid pri srednjim koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže nije pokazao potencijal za produljivanje QTcF-intervalala u usporedbi s placebom: najdulje vrijeme odgovaralo je srednjoj razlici između teriflunomida i placeba od 3,45 ms, pri čemu je gornja granica 90%-tnog intervalala pouzdanosti iznosila 6,45 ms.

Učinci na funkcije bubrežnih tubula

U placebom kontroliranim ispitivanjima primijećeno je srednje smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu od 20-30% u bolesnika liječenih teriflunomidom u usporedbi s onima koji su primali placebo. Srednje smanjenje koncentracije fosfora u serumu iznosilo je približno 10% u skupini koja je primala teriflunomid u usporedbi s placebom. Ti se učinci smatraju povezanim s povećanjem izlučivanja bubrežnim tubulima i nisu povezani s promjenama glomerularnih funkcija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka AUBAGIO dokazana je u dvama placebom kontroliranim ispitivanjima, TEMSO i TOWER, u kojima se ispitivala primjena teriflunomida u dozama od 7 mg na dan i 14 mg jedanput na dan u bolesnika s RMS-om.

U ispitivanju TEMSO ukupno je 1088 bolesnika s RMS-om randomizirano u skupinu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=366) ili 14 mg (n=359) ili u skupinu koja je primala placebo (n=363) tijekom 108 tjedana. Svi su bolesnici imali definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonaldovim kriterijima (2001)), relapsni klinički tijek bolesti, s progresijom ili bez nje te su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali rezultat $\leq 5,5$ na proširenoj ljestvici stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Prosječna dob ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (91,5%), a jedna podskupina bolesnika imala je sekundarnu progresivnu (4,7%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (3,9%). Srednji broj relapsa unutar jedne godine prije uključivanja u ispitivanje iznosio je 1,4, a 36,2% bolesnika je na početku liječenja imalo lezije koje se imbibiraju gadolinijem. Medijan EDSS rezultata na početku liječenja iznosio je 2,50; 249 bolesnika (22,9%) je na početku liječenja imalo EDSS rezultat $> 3,5$. Srednje trajanje bolesti od pojave prvih simptoma iznosilo je 8,7 godina. Većina bolesnika (73%) nije primala lijekove koji modificiraju tijek bolesti tijekom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u Tablici 1.

Rezultati dugoročnog praćenja dobiveni u dugoročnom nastavku ispitivanja sigurnosti TEMSO (ukupni medijan trajanja liječenja približno 5 godina, maksimalno trajanje liječenja približno 8,5 godina) nisu ukazali na nove ili neočekivane zaključke vezane uz sigurnost.

U ispitivanju TOWER ukupno je 1169 bolesnika s RMS-om randomizirano u skupinu koja je primala teriflunomid u dozi od 7 mg (n=408) ili 14 mg (n=372) ili u skupinu koja je primala placebo (n=389) u sklopu liječenja čije je trajanje bilo varijabilno i koje je završavalo 48 tjedana nakon randomizacije posljednjeg bolesnika. Svi su bolesnici imali definitivno potvrđenu dijagnozu multiple skleroze (prema McDonaldovim kriterijima (2005)), relapsni klinički tijek bolesti, s progresijom ili bez nje te su imali najmanje 1 relaps u godini koja je prethodila ispitivanju ili najmanje 2 relapsa tijekom 2 godine koje su prethodile ispitivanju. Bolesnici su pri ulasku u ispitivanje imali rezultat $\leq 5,5$ na proširenoj ljestvici stupnja onesposobljenosti (EDSS).

Prosječna dob bolesnika ispitivane populacije bila je 37,9 godina. Većina bolesnika imala je relapsno-remitirajuću multiplu sklerozu (97,5%), a jedna podskupina bolesnika imala je sekundarnu progresivnu (0,8%) ili progresivnu relapsnu multiplu sklerozu (1,7%). Srednji broj relapsa unutar jedne godine prije uključivanja u ispitivanje iznosio je 1,4. Lezije koje se imbibiraju gadolinijem na početku liječenja: nema podataka. Medijan EDSS rezultata na početku liječenja iznosio je 2,50: 298 bolesnika (25,5%) je na početku liječenja imalo EDSS rezultat $> 3,5$. Srednje trajanje bolesti od pojave prvih simptoma iznosilo je 8,0 godina. Većina bolesnika (67,2%) nije primala lijekove koji modificiraju tijek bolesti tijekom 2 godine prije uključivanja u ispitivanje. Rezultati ispitivanja prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1- Glavni rezultati (za odobrenu dozu, ITT populacija)

| | Ispitivanje TEMSO | | Ispitivanje TOWER | |
|---|--------------------------|---------|--------------------------|--------------|
| | teriflunomide 14 mg | placebo | teriflunomide 14 mg | placebo |
| N | 358 | 363 | 370 | 388 |
| Klinički ishodi | | | | |
| Godišnja stopa relapsa | 0,37 | 0,54 | 0,32 | 0,50 |
| <i>Razlika u riziku (CI_{95%})</i> | -0,17 (-0,26; -0,08)*** | | -0,18 (-0,27; -0,09)**** | |
| Bez relapsa 108. tjedan | 56,5% | 45,6% | 57,1% | 46,8% |
| <i>Omjer hazarda (CI_{95%})</i> | 0,72, (0,58; 0,89)** | | 0,63, (0,50; 0,79)**** | |
| Tromjesečna trajna progresija onesposobljenosti 108. tjedan | 20,2% | 27,3% | 15,8% | 19,7% |
| <i>Omjer hazarda (CI_{95%})</i> | 0,70 (0,51; 0,97)* | | 0,68 (0,47; 1,00)* | |
| Šestomjesečna trajna progresija onesposobljenosti 108. tjedan | 13,8% | 18,7% | 11,7% | 11,9% |
| <i>Omjer hazarda (CI_{95%})</i> | 0,75 (0,50; 1,11) | | 0,84 (0,53; 1,33) | |
| MRI ishodi | | | | |
| Promjena BOD 108. tjedan ⁽¹⁾ | 0,72 | 2,21 | | |
| <i>Promjena u odnosu na placebo</i> | 67% *** | | | |
| Srednji broj lezija imbibiranih gadolinijem u 108. tjednu | 0,38 | 1,18 | | nije mjereno |
| <i>Promjena u odnosu na placebo (CI_{95%})</i> | -0,80 (-1,20; -0,39)**** | | | |
| Broj jedinstvenih aktivnih lezija po skeniranju | 0,75 | 2,46 | | |
| <i>Promjena u odnosu na placebo (CI_{95%})</i> | 69%, (59%; 77%)**** | | | |

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 u usporedbi s placebom

(1) BOD (engl. *burden of disease*): opterećenje bolešću: ukupan volumen lezija (hipointenzivne lezije na T2 i T1) u ml

Djelotvornost u bolesnika s bolešću visokoga stupnja aktivnosti:

U ispitivanju TEMSO je u podskupini bolesnika s bolešću visokoga stupnja aktivnosti primijećen

konzistentan učinak liječenja na relapse i vrijeme do tromjesečne trajne progresije onesposobljenosti. Zbog dizajna ispitivanja visoka aktivnost bolesti definira se kao 2 ili više relapsa tijekom jedne godine, s jednom ili više lezija imbibiranih gadolinijem pri MRI oslikavanju mozga. U ispitivanju TOWER nije provedena slična analiza podskupine jer nisu prikupljeni MRI podaci.

Nema podataka u bolesnika koji nisu odgovorili na cjeloviti i odgovarajući ciklus liječenja beta-interferonom (liječenje obično traje najmanje godinu dana) i koji su imali najmanje 1 relaps u prethodnoj godini tijekom liječenja te najmanje 9 hiperintenzivnih lezija na T2 pri MRI oslikavanju lubanje ili najmanje 1 leziju imbibiranu gadolinijem, niti u bolesnika koji su u prethodnoj godini imali neizmijenjenu ili povećanu stopu relapsa u odnosu na prethodne 2 godine.

Ispitivanje TOPIC bilo je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje koje je procijenilo doze teriflunomida od 7 mg i 14 mg jednom dnevno tijekom najviše 108 tjedana u bolesnika s prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem (prosječna dob 32,1 godina). Primarni ishod bilo je vrijeme do druge kliničke epizode (relaps). Ukupno 618 bolesnika randomizirano je kako bi primalo 7 mg (n=205) ili 14 mg (n=216) teriflunomida ili placebo (n=197). Rizik od drugog kliničkog napadaja tijekom 2 godine bio je 35,9% u placebo skupini i 24,0% u skupini liječenoj teriflunomidom u dozi od 14 mg (omjer hazarda: 0,57, 95% interval pouzdanosti: 0,38 do 0,87, p=0,0087). Rezultati iz TOPIC ispitivanja potvrdili su djelotvornost teriflunomida kod relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS) (uključujući ranu RRMS s prvim kliničkim demijelinizirajućim događajem i MRI lezijama diseminiranim u vremenu i prostoru).

Djelotvornost teriflunomida uspoređena je s djelotvornošću supkutanoga interferona beta-1a (pri preporučenoj dozi od 44 µg triput na tjedan) u 324 randomizirana bolesnika u ispitivanju (TENERE) s minimalnim trajanjem liječenja od 48 tjedana (najviše 114 tjedana). Primarna mjera ishoda bio je rizik od neuspjeha (potvrđeni relaps ili trajni prekid liječenja, što god je nastupilo prvo). U skupini liječenoj teriflunomidom u dozi od 14 mg došlo je do trajnog prekida liječenja u 22 od 111 bolesnika (19,8%), a uzrok tome bile su nuspojave (10,8%), nedostatna djelotvornost (3,6%), drugi razlozi (4,5%) i gubitak iz praćenja (0,9%). U skupini liječenoj supkutanom interferonom beta-1a došlo je do trajnog prekida liječenja u 30 od 104 bolesnika (28,8%), a uzrok tome bile su nuspojave (21,2%), nedostatna djelotvornost (1,9%), drugi razlozi (4,8%) i slabo pridržavanje protokola (1%). Teriflunomid u dozi od 14 mg na dan nije bio statistički superioran interferonu beta-1a u primarnoj mjeri ishoda: procijenjeni postotak bolesnika koji nisu odgovorili na liječenje u 96. tjednu, određen Kaplan-Meierovom metodom, iznosio je 41,1% naspram 44,4% (teriflunomid u dozi od 14 mg naspram interferona beta-1a, p=0,595).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AUBAGIO u djece od rođenja do manje od 10 godina starosti u liječenju multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AUBAGIO u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan za postizanje maksimalnih koncentracija u plazmi je između 1 i 4 sata nakon primjene doze i ponovljene peroralne primjene teriflunomida, pri čemu se postiže visoka bioraspodjelivost (približno 100%).

Hrana nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku teriflunomida.

Iz predviđenih srednjih farmakokinetičkih parametara, izračunatih na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka prikupljenih u zdravih dobrovoljaca i oboljelih od multiple skleroze, primjetan je spori pomak prema postizanju koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže (tj. potrebno je približno 100 dana (3,5 mjeseci) za postizanje 95% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže), a procijenjena stopa nakupljanja AUC-a povećana je približno 34 puta.

Distribucija

Teriflunomid se u viskom stupnju veže za proteine u plazmi (>99%), najvjerojatnije albumin, te se uglavnom raspodjeljuje u plazmi. Volumen distribucije nakon jednokratne intravenske (i.v.) primjene iznosi 11 l. Međutim, ta je procjena vjerojatno manja od prave vrijednosti jer je u štakora primijećena opsežna raspodjela u organe.

Biotransformacija

Teriflunomid se umjereno metabolizira te je jedina komponenta otkrivena u plazmi. Primarni biotransformacijski put teriflunomida je hidroliza, a oksidacija je sporedni put. Sekundarni putovi uključuju oksidaciju, N-acetilaciju i konjugaciju sulfata.

Eliminacija

Teriflunomid se u probavni sustav izlučuje uglavnom kroz žuč kao lijek u nepromijenjenu obliku i najvjerojatnije izravnom sekrecijom. Teriflunomid je supstrat efluksnog transportnog proteina BCRP, koji bi mogao sudjelovati u izravnoj sekreciji. Tijekom 21 dana 60,1% primijenjene doze izluči se putem fecesa (37,5%) i mokraće (22,6%). Nakon postupka ubrzane eliminacije kolestiraminom pronađeno je dodatnih 23,1% (uglavnom u fecesu). Na temelju pojedinačnih previđanja farmakokinetičkih parametara dobivenih modelom populacijske farmakokinetičke analize primjene teriflunomida u zdravih dobrovoljaca i oboljelih od multiple skleroze, medijan $t_{1/2z}$ iznosio je približno 19 dana nakon ponovljenih doza od 14 mg. Nakon jednokratne intravenske primjene ukupan klirens teriflunomida iz tijela iznosio je 30,5 ml/h.

Postupak ubrzane eliminacije: kolestiramin i aktivni ugljen

Eliminacija teriflunomida iz krvotoka može se ubrzati primjenom kolestiramina ili aktivnog ugljena, koji najvjerojatnije prekidaju postupak ponovne apsorpcije u crijevima. Koncentracije teriflunomida mjerene tijekom 11-dnevnog postupka ubrzanja eliminacije teriflunomida primjenom 8 g kolestiramina triput na dan, 4 g kolestiramina triput na dan ili 50 g aktivnog ugljena dvaput na dan nakon prekida liječenja teriflunomidom pokazale su da navedeni protokoli djelotvorno ubrzavaju eliminaciju teriflunomida i tako smanjuju koncentracije teriflunomida u plazmi za više od 98%, pri čemu kolestiramin djeluje brže od ugljena. Nakon prekida liječenja teriflunomidom i primjene kolestiramina u dozi od 8 g triput na dan koncentracija teriflunomida u plazmi smanjena je za 52% na kraju 1. dana, 91% na kraju 3. dana, 99,2% na kraju 7. dana i 99,9% na kraju 11. dana. Izbor jednoga od triju postupaka eliminacije ovisi o podnošljivosti bolesnika. Ako se kolestiramin u dozi od 8 g triput na dan ne podnosi dobro, može se primijeniti kolestiramin u dozi od 4 g triput na dan. Alternativno se može primijeniti aktivni ugljen (lijekovi se ne moraju primjenjivati tijekom 11 uzastopnih dana, osim ako je koncentraciju teriflunomida u plazmi potrebno brzo smanjiti).

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost povećava se proporcionalno dozi nakon peroralne primjene teriflunomida u dozi od 7 do 14 mg.

Značajke u određenim skupinama bolesnika

Spol, starije osobe i pedijatrijska populacija

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize utvrđeno je nekoliko izvora intrinzične varijabilnosti u zdravih ispitanika i u oboljelih od multiple skleroze: dob, tjelesna težina, spol, rasa te razine albumina i bilirubina. Međutim, njihov je utjecaj ograničen ($\leq 31\%$).

Oštećenje jetrene funkcije

Blago i umjereno oštećenje jetrene funkcije nije imalo učinka na farmakokinetiku teriflunomida pa se ne očekuje prilagođavanje doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Međutim,

teriflunomid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Oštećenje bubrežne funkcije

Teško oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na farmakokinetiku teriflunomida. Stoga se ne očekuje prilagođavanje doze u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ponovljena peroralna primjena teriflunomida u miševa, štakora odnosno pasa tijekom najviše 3, 6 odnosno 12 mjeseci pokazala je da su glavni ciljevi toksičnosti koštana srž, limfoidni organi, usna šupljina/probavni sustav, reproduktivni organi i gušterača. Pronađeni su i dokazi oksidacijskog učinka na eritrocite. Anemija, smanjen broj trombocita i učinci na imunološki sustav, uključujući leukopeniju, limfopeniju i sekundarne infekcije, povezane su s učincima na koštanu srž i/ili limfoidne organe. Većina učinaka odražava osnovni način djelovanja spoja (inhibicija stanica koje se dijele). Životinje su osjetljivije na farmakološke učinke, a samim time i na toksičnost teriflunomida nego ljudi. Iz tog je razloga toksičnost u životinja utvrđena pri izloženostima koje su jednake ili manje od razina izloženosti pri liječenju u ljudi.

Teriflunomid nije bio mutagen *in vitro* ni klastogen *in vivo*. Klastogenost primijećena *in vitro* smatra se neizravnim učinkom povezanim s neravnotežom skupa nukleotida, koja je posljedica farmakologije inhibicije DHO-DH. Sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je mutagenosti i klastogenost *in vitro*, ali ne i *in vivo*.

U štakora i miševa nisu uočeni dokazi kancerogenosti.

Unatoč štetnim učincima teriflunomida na reproduktivne organe u mužjaka, uključujući i smanjeni broj spermatozoida, teriflunomid nije utjecao na plodnost u štakora. Nije došlo do vanjskih malformacija u potomstvu mužjaka štakora koji su primali teriflunomid prije parenja s neliječenim ženka štakora. Teriflunomid je bio embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića pri dozama koje su bile unutar raspona doza koje se primjenjuju za liječenje u ljudi. Štetni učinci na potomstvo također su primijećeni kada je teriflunomid primjenjivan u skotnih ženki štakora tijekom gestacije i laktacije. Rizik od embriofetalne toksičnosti uzrokovane muškim spolnim stanicama uslijed liječenja teriflunomidom smatra se niskim. Očekivana procijenjena izloženost u plazmi žene putem sperme liječenog bolesnika je 100 puta niža od izloženosti u plazmi nakon peroralne primjene 14 mg teriflunomida.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat (vrste A)
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
makrogol 8000
boja *indigo carmine aluminum lake* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Poliamid/aluminij/poli(vinil klorid)-aluminij blisteri umetnuti u kartonski ovitak (14 i 28 filmom obloženih tableta) i pakirani u kutije koje sadrže 14, 28, 84 (3 kartonska ovitka s 28) i 98 (7 kartonskih ovitaka s 14) filmom obloženih tableta.

Svaki je kartonski ovitak umetnut u zaštitnu košuljicu.

Poliamid/aluminij/poli(vinil klorid)-aluminij perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama koje sadrže 10x1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoz 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), oba dokumenta mogu biti podnesena istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka na tržište u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja će s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti edukacijski program.

Nakon razgovora i dogovora s nadležnim nacionalnim tijelima u svakoj državi članici na čijem se tržištu AUBAGIO nalazi, nositelj odobrenja mora se pobrinuti da prilikom stavljanja lijeka u promet i po njegovu stavljanju u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će primjenjivati AUBAGIO dobiju sljedeće materijale:

- Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC)
- Edukacijske materijale za zdravstvene radnike
- Edukacijsku karticu za bolesnike

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

1. Zdravstveni radnici moraju sa svojim bolesnicima razgovarati o specifičnim sigurnosnim problemima kod primjene lijeka AUBAGIO navedenima u nastavku te o sljedećim pretragama i mjerama opreza neophodnima za sigurnu primjenu lijeka:

- rizik od učinaka na jetru
 - prije liječenja te periodički tijekom liječenja treba provoditi testove jetrene funkcije
 - liječnik mora educirati bolesnike o znakovima i simptomima jetrene bolesti te o potrebi da sve znakove i simptome koje primijetite prijave zdravstvenom radniku
- potencijalan rizik od teratogenih učinaka
 - liječnik mora provjeriti status trudnoće prije početka liječenja
 - liječnik mora educirati bolesnice reproduktivne dobi o potrebi primjene djelotvorne kontracepcije prije početka liječenja teriflunomidom te za vrijeme njegova trajanja
 - liječnik mora reći bolesnicima da odmah obavijeste svoga liječnika ako prestanu koristiti kontracepciju ili namjeravaju promijeniti metodu kontracepcije
 - ako bolesnica zatrudni unatoč primjeni kontracepcije, mora prekinuti liječenje teriflunomidom i odmah se obratiti svome liječniku. Liječnik u tom slučaju mora:
 - razmotriti primjenu postupka ubrzane eliminacije i o tome razgovarati s bolesnicom
 - potaknuti bolesnicu da se prijavi u registar trudnoće (u onim zemljama gdje takav registar postoji)
 - obratiti se koordinatoru nacionalnih registara u pojedinoj državi koji provodi upis bolesnica u registar trudnoće (u onim zemljama gdje takav registar postoji).
- rizik od hipertenzije
 - liječnik mora provjeriti ima li bolesnik u anamnezi hipertenziju te se mora pobrinuti da se krvni tlak liječi na odgovarajući način tijekom liječenja
 - liječnik mora bolesnika upozoriti na potrebu za kontrolama krvnoga tlaka prije liječenja i periodički za vrijeme njegova trajanja
- rizik od hematoloških učinaka
 - liječnik mora razgovarati s bolesnikom o riziku od smanjenog broja krvnih stanica (uglavnom bijelih krvnih stanica) i o potrebi za izradom kompletne krvne slike prije liječenja i periodički za vrijeme njegova trajanja, na temelju znakova i simptoma
- rizik od infekcija/ozbiljnih infekcija
 - liječnik mora s bolesnikom razgovarati o potrebi da se obrati liječniku u slučaju pojave znakova/simptoma infekcije ili ako uzima druge lijekove koji utječu na imunološki sustav. Ako se pojavi ozbiljna infekcija, liječnik mora razmotriti postupak ubrzane eliminacije.

2. Podsjetnik da bolesnicima uruči Edukacijsku karticu za bolesnike, u koju mora unijeti svoje kontaktne podatke, te da im po potrebi uruči zamjensku Edukacijsku karticu za bolesnike;

3. Podsjetnik da s bolesnikom redovito razgovara o sadržaju Edukacijske kartice za bolesnike tijekom svake posjete, a najmanje jednom godišnje tijekom liječenja;

4. Liječnik mora bolesnike potaknuti da se obrate liječniku koji ih liječi zbog MS-a i/ili liječniku opće prakse u slučaju pojave znakova i simptoma koji se navode u Edukacijskoj kartici za bolesnike;

5. Informacije o neobaveznoj usluzi na internetskoj stranici MS One to One kojom se bolesnike periodički podsjeća na stalnu potrebu za primjenom djelotvorne kontracepcije tijekom liječenja.

6. Kod ponovnog propisivanja lijeka, potrebno je provjeriti štetne događaje, raspraviti trenutne rizike i njihovu prevenciju te napraviti pretrage kako bi se osiguralo da je uspostavljeno odgovarajuće praćenje.

Edukacijska kartica za bolesnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

1. Podsjetnik i za bolesnike i za zdravstvene radnike koji sudjeluju u njihovu liječenju o tome da se bolesnik liječi teriflunomidom, lijekom koji:

- zahtijeva istodobnu primjenu djelotvorne kontracepcije u žena reproduktivne dobi
- zahtijeva provjeru statusa trudnoće prije liječenja
- utječe na funkciju jetre
- utječe na broj krvnih stanica i imunološki sustav

2. Informacije za edukaciju bolesnika:

- bolesnik mora obratiti pažnju na određene znakove i simptome koji mogu ukazivati na bolest jetre ili infekciju, a ako ih primijeti, mora se odmah obratiti svome liječniku/zdravstvenom radniku
- informacije o potrebi provođenja pretraga/testova prije i tijekom liječenja teriflunomidom. Krvne pretrage, testovi jetrene funkcije i provjera krvnog tlaka provest će se prije početka liječenja i redovito kontrolirati nakon toga.
- podsjetnik za bolesnice da obavijeste liječnika ako doje
- informacije za žene reproduktivne dobi
 - mora se naglasiti potreba za primjenom djelotvorne kontracepcije tijekom liječenja teriflunomidom
 - ako posumnja na trudnoću, bolesnica mora odmah prekinuti liječenje teriflunomidom i mora se odmah obratiti liječniku
- podsjetnik za bolesnike da moraju pokazati Edukacijsku karticu za bolesnike liječnicima/zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u njihovu liječenju (osobito u slučaju hitnih medicinskih stanja i/ili uključivanja novih liječnika/zdravstvenih radnika u liječenje)
- bolesnici moraju zabilježiti datum prvoga propisivanja lijeka i kontakt podatke osobe koja im je lijek propisala

3. Edukacijska kartica mora potaknuti bolesnike da pažljivo pročitaju Uputu o lijeku

4. Ako bolesnica zatrudni:

- podsjetnik i za bolesnicu i za zdravstvenog radnika o postupku ubrzane eliminacije lijeka
- podsjetnik i za bolesnicu i za zdravstvenog radnika o registru trudnoća (u onim zemljama u kojima se vodi registar trudnoće)

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

AUBAGIO 14 mg filmom obložene tablete
teriflunomid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu i natrij. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
84 (3 kartonska ovitka s 28) filmom obloženih tableta
98 (7 kartonskih ovitaka s 14) filmom obloženih tableta
10x1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AUBAGIO

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

ZAŠTITNA KOŠULJICA KOJA SADRŽI KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

AUBAGIO 14 mg filmom obložene tablete
teriflunomid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu i natrij. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nije primjenjivo.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA SREDNJEM PAKIRANJU

KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

AUBAGIO 14 mg filmom obložene tablete
teriflunomid

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 14 mg teriflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu i natrij. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

Dani u tjednu

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

1. tjedan (kartonski ovici s 14 i 28 tableta)
2. tjedan (kartonski ovici s 14 i 28 tableta)
3. tjedan (kartonski ovici s 28 tableta)
4. tjedan (kartonski ovici s 28 tableta)

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Nije primjenjivo.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARCODE

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ZA ČITANJE

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER S JEDINIČNIM DOZAMA

1. NAZIV LIJEKA

AUBAGIO 14 mg tablete
teriflunomid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

sanofi-aventis groupe

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA KARTONSKI OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

AUBAGIO 14 mg

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

AUBAGIO 14 mg filmom obložene tablete teriflunomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AUBAGIO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati AUBAGIO
3. Kako uzimati AUBAGIO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati AUBAGIO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AUBAGIO i za što se koristi

Što je AUBAGIO

AUBAGIO sadrži djelatnu tvar teriflunomid koja je imunomodulator i prilagođava imunološki sustav kako bi ograničio napad na živčani sustav.

Za što se AUBAGIO koristi

AUBAGIO se koristi u odraslih osoba za liječenje relapsno-remitirajuće multiple skleroze (MS).

Što je multipla skleroza

Multipla skleroza je dugotrajna bolest koja utječe na središnji živčani sustav (SŽS). SŽS tvore mozak i kralježnična moždina. U multiploj sklerozi upala uništava zaštitnu ovojnicu (zvanu mijelin) oko živaca u SŽS-u. Taj gubitak mijelina naziva se demijelinizacijom i onemogućuje pravilan rad živaca.

Osobe s relapsnim oblikom multiple skleroze imat će ponovljene napadaje (relapse) tjelesnih simptoma uzrokovane nepravilnim radom živaca. Ti se simptomi razlikuju od bolesnika do bolesnika, ali obično obuhvaćaju sljedeće:

- poteškoće s hodanjem
- poteškoće s vidom
- poteškoće s ravnotežom.

Simptomi mogu u potpunosti nestati nakon završetka relapsa, no s vremenom se neke tegobe mogu zadržati i između relapsa. To može uzrokovati tjelesnu onesposobljenost koja može ometati izvršavanje svakodnevnih aktivnosti.

Kako djeluje AUBAGIO

AUBAGIO pomaže zaštititi središnji živčani sustav od napada imunološkog sustava tako što ograničava povećanje broja nekih bijelih krvnih stanica (limfocita). To ograničava upalu koja dovodi do oštećenja živaca u MS-u.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati AUBAGIO

Nemojte uzimati AUBAGIO:

- ako ste alergični na teriflunomid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako ste ikad razvili težak oblik osipa na koži ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili rane u ustima nakon uzimanja teriflunomida ili leflunomida,
- ako imate teške probleme s jetrom,
- ako ste **trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite,
- ako patite od ozbiljne bolesti koja utječe na vaš imunološki sustav (npr. sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS-a)),
- ako imate ozbiljnih tegoba s koštanom srži ili ako imate nizak broj crvenih ili bijelih krvnih stanica u krvi ili smanjen broj krvnih pločica,
- ako bolujete od ozbiljne infekcije,
- ako imate teških problema s bubrežima koji zahtijevaju dijalizu,
- ako imate vrlo nisku razinu proteina u krvi (hipoproteinemija).

Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete AUBAGIO:

- ako imate tegobe s jetrom i/ili pijete alkohol u većim količinama. Vaš liječnik će provesti krvne pretrage prije liječenja i za vrijeme njegova trajanja kako bi provjerio koliko dobro Vam radi jetra. Ako rezultati pretraga upućuju na tegobe s jetrom, liječnik će možda prekinuti liječenje lijekom AUBAGIO. Pročitajte dio 4.
- ako imate visok krvni tlak (hipertenziju), neovisno o tome kontrolirate li ga lijekovima ili ne. AUBAGIO može uzrokovati povišenje krvnoga tlaka. Liječnik će Vam provjeriti krvni tlak prije početka liječenja i redovito ga kontrolirati nakon toga. Pročitajte dio 4.
- ako imate infekciju. Prije nego uzmete AUBAGIO, liječnik će provjeriti imate li u krvi dovoljno bijelih krvnih stanica i krvnih pločica. Budući da AUBAGIO smanjuje broj bijelih krvnih stanica u krvi, može utjecati na sposobnost organizma da se bori protiv infekcije. Ako mislite da imate infekciju, liječnik će možda napraviti krvne pretrage kako bi provjerio broj bijelih krvnih stanica. Pročitajte dio 4.
- ako imate teške kožne reakcije.
- ako imate dišne simptome.
- ako osjećate slabost, utrnulost i bol u rukama i stopalima.
- ako ćete primiti cjepivo.
- ako uzimate leflunomid s lijekom AUBAGIO.
- ako prelazite na AUBAGIO ili s lijeka AUBAGIO na neki drugi lijek.
- ako ne podnosite laktozu.
- ako morate napraviti određenu krvnu pretragu (utvrđivanje razina kalcija). Mogu se utvrditi lažno niske razine kalcija.

Djeca i adolescenti

AUBAGIO se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer učinci lijeka u toj dobnoj skupini nisu poznati.

Drugi lijekovi i AUBAGIO

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i lijekove koji ste nabavili bez recepta.

Osobito recite liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- leflunomid, metotreksat i druge lijekove koji utječu na imunološki sustav (često se nazivaju imunosupresivima ili imunomodulatorima)
- rifampicin (lijek koji se koristi za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija)
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin za epilepsiju
- gospinu travu (biljni lijek za depresiju)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid ili roziglitazon za šećernu bolest
- danorubicin, doksorubicin, paklitaksel ili topotekan za rak
- duloksetin za depresiju, nemogućnost zadržavanja mokraće ili bubrežnu bolest u osoba oboljelih od šećerne bolesti
- alosetron za liječenje teškog proljeva

- teofilin za astmu
- tizanidin, lijek za opuštanje mišića
- varfarin, antikoagulus koji se primjenjuje za razrjeđivanje krvi (tj. čini je više tekućom) kako bi se spriječilo zgrušavanje krvi
- oralne kontraceptive (koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel)
- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin za infekcije
- indometacin, ketoprofen za bol ili upalu
- furosemid za srčane bolesti
- cimetidin za smanjenje želučane kiseline
- zidovudin za HIV infekciju
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za hiperkolesterolemiju (visok kolesterol)
- sulfasalazin za upalnu bolest debelog crijeva ili reumatoidni artritis
- kolestiramin za visok kolesterol ili ublažavanje svrbeža kod bolesti jetre
- aktivni ugljen za smanjenje apsorpcije lijekova ili drugih tvari.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzeti AUBAGIO ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti **trudni**. Ako ste trudni ili zatrudnite dok uzimate AUBAGIO, povećan je rizik rađanja djeteta s prirođenim manama. Žene reproduktivne dobi ne smiju primjenjivati ovaj lijek ako ne koriste djelotvorne kontracepcijske mjere.

Recite svome liječniku ako planirate zatrudnjeti nakon prekida liječenja lijekom AUBAGIO jer prije nego što pokušate ostati trudni morate biti sigurni da je najveći dio ovog lijeka uklonjen iz tijela. Uklanjanje djelatne tvari iz tijela prirodnim putem može potrajati i do 2 godine. To se vrijeme može skratiti na nekoliko tjedana uzimanjem određenih lijekova koji ubrzavaju uklanjanje lijeka AUBAGIO iz tijela. U oba slučaja treba krvnim pretragama potvrditi da je djelatna tvar u dovoljnoj mjeri uklonjena iz tijela, a nadležni liječnik mora potvrditi da su razine lijeka AUBAGIO u krvi dovoljno niske da biste zatrudnjeli.

Za daljnje informacije o laboratorijskim pretragama obratite se svome liječniku.

Ako sumnjate da ste trudni dok uzimate AUBAGIO ili unutar dvije godine nakon prekida liječenja, morate se **odmah** javiti liječniku radi testa na trudnoću. Ako test potvrdi trudnoću, liječnik će Vam možda predložiti liječenje određenim lijekovima za brzo uklanjanje dostatne količine lijeka AUBAGIO iz Vašeg tijela jer se time može smanjiti rizik za dijete.

Kontracepcija

Tijekom liječenja lijekom AUBAGIO i po njegovu završetku morate koristiti djelotvornu metodu kontracepcije. Teriflunomid se zadržava u krvi još dugo nakon što ga prestanete uzimati. Nastavite koristiti djelotvornu kontracepciju i nakon prestanka liječenja.

- Koristite je sve dok razine lijeka AUBAGIO u Vašoj krvi ne budu dovoljno niske - to će provjeriti Vaš liječnik.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljoj metodi kontracepcije za Vas te o mogućoj potrebi za promjenom metode kontracepcije.

Nemojte uzimati AUBAGIO dok dojite jer se teriflunomid izlučuje u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

AUBAGIO može uzrokovati omaglicu, koja može smanjiti Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja. Ako primijetite omaglicu, nemojte upravljati vozilima niti rukovati strojevima.

AUBAGIO sadrži laktozu

AUBAGIO sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

AUBAGIO sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati AUBAGIO

Liječenje lijekom AUBAGIO nadzirat će liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta (14 mg) na dan.

Put/način primjene lijeka

AUBAGIO se uzima kroz usta. AUBAGIO se uzima svaki dan kao pojedinačna dnevna doza u bilo koje doba dana.

Tablete se moraju progutati cijele, s malo vode.

AUBAGIO se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka AUBAGIO nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše lijeka AUBAGIO, odmah se obratite svome liječniku. Možda će Vam se pojaviti nuspojave slične onima opisanim u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti AUBAGIO

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati AUBAGIO

Nemojte prestati uzimati AUBAGIO niti mijenjati dozu lijeka bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Kod primjene ovoga lijeka primijećene su sljedeće nuspojave.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- alergijsku reakciju koja može uključivati simptome osipa, koprivnjače, oticanja usana, jezika ili lica ili naglo otežano disanje.
- teške kožne reakcije koje mogu uključivati simptome osipa na koži, mjehurića, vrućice ili vriedovi u ustima
- teške infekcije ili sepsu (vrsta infekcije potencijalno opasna po život) koje mogu uključivati simptome visoke vrućice, drhtavice, zimice, smanjenog protoka mokraće ili smetenosti
- ozbiljnu bolest jetre koja može uključivati simptome žute boje kože ili bjeloočnica, tamniju mokraću nego inače, neobjašnjivu mučninu i povraćanje ili bol u trbuhu
- upalu pluća koja može uključivati simptome nedostatka zraka ili kašlja koji ne prolazi
- upalu gušterače koja može uključivati simptome teške boli u području gornjeg trbuha koja se također može osjećati u leđima, mučninu ili povraćanje

Ostale nuspojave mogu se javiti u sljedećim učestalostima:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- proljev, mučnina

- povišene razine ALT-a (povišene razine određenih jetrenih enzima u krvi) vidljive iz nalaza pretraga
- prorjeđivanje kose

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- gripa, infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnih putova, bronhitis, sinusitis, grlobolja i nelagoda pri gutanju, cistitis, virusni gastroenteritis, oralni herpes, infekcija zuba, laringitis, gljivična infekcija stopala
- laboratorijske vrijednosti: primijećeno je smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), promjene u rezultatima jetrenih proba i pretraga bijelih krvnih stanica (vidjeti dio 2), kao i povećanja vrijednosti mišićnog enzima (kreatin-fosfokinaze).
- blage alergijske reakcije
- osjećaj tjeskobe
- trnci i bockanje, osjećaj slabosti, utrnulost, trnci ili bol u donjem dijelu leđa ili noge (išijas); osjećaj utrnulosti, žarenje, trnci ili bol u rukama i prstima (sindrom karpalnog tunela)
- osjećanje vlastitih otkucaja srca
- povišeni krvni tlak
- povraćanje, zubobolja, bol u gornjem dijelu trbuha
- osip, akne
- bol u tetivama, zglobovima, kostima, bol u mišićima (mišićno-koštana bol)
- češća potreba za mokrenjem nego obično
- obilne menstruacije
- bol
- manjak energije ili osjećaj slabosti (astenija)
- gubitak na težini

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- smanjenje broja krvnih pločica (blaga trombocitopenija)
- pojačani osjeti ili osjetljivost, osobito na koži; probadajuća ili pulsirajuća bol duž jednog ili više živaca, problemi sa živcima u rukama ili nogama (periferna neuropatija)
- poremećaji noktiju, teške kožne reakcije
- posttraumatska bol

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- upala ili ozljeda jetre

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- teške infekcije (uključujući sepsu)
- teške alergijske reakcije (uključujući anafilaksiju)
- plućne reakcije (intersticijska plućna bolest)
- upala jetre, gušterače i/ili usta/usnica
- abnormalne razine masnoća (lipida) u krvi
- psorijaza

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati AUBAGIO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, zaštitnoj košuljici i kartonskom ovitku iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AUBAGIO sadrži

- Djelatna tvar je teriflunomid. Jedna tableta sadrži 14 mg teriflunomida.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat (vrste A), hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), talk, makrogol 8000, boja *indigo carmine aluminum lake* (E132).

Kako AUBAGIO izgleda i sadržaj pakiranja

AUBAGIO 14 mg filmom obložene tablete (tablete) su blijedo plave do pastelno plave peterokutne filmom obložene tablete s otisnutom oznakom na jednoj strani ("14") i ugraviranim logotipom tvrtke na drugoj strani.

AUBAGIO je dostupan u kartonskim kutijama koje sadrže:

- 14, 28, 84 i 98 tableta u kartonskim ovicima s integriranim aluminijskim blisterima;
- 10x1 tabletu u perforiranim aluminijskim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Pariz
Francuska

Proizvođač:

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Lietuva

UAB „SANOFI_AVENTIS LIETUVA“
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvia

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

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 3939427

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.