

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 7 mg filmtabletta  
AUBAGIO 14 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

AUBAGIO 7 mg filmtabletta

7 mg teriflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

*Ismert hatású segédanyag*

72 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettánként.

AUBAGIO 14 mg filmtabletta

14 mg teriflunomidot tartalmaz filmtablettánként.

*Ismert hatású segédanyag*

72 mg laktóz (monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

AUBAGIO 7 mg filmtabletta

Nagyon halvány zöldes-kékes szürke vagy halvány zöldeskék, hatszögű, 7,5 mm-es filmtabletta, egyik oldalán mélynyomással („7”), másik oldalán pedig bevéssett cégemblémával.

AUBAGIO 14 mg filmtabletta

Halvány kék – pasztell kék, ötszögű, 7,5 mm-es filmtabletta, egyik oldalán mélynyomással („14”), másik oldalán pedig bevéssett cégemblémával.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az AUBAGIO relapszáló remittáló sclerosis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőttek és 10 éves és ennél idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott (kérjük, az 5.1 pontban olvassa el az azokra a populációkra vonatkozó fontos információkat, amelyekben a hatásosságát bizonyították).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Sclerosis multiplex kezelésében jártas orvosnak kell elindítania és felügyelnie a kezelést.

#### Adagolás

##### *Felnőttek*

Felnőtteknek, a teriflunomid javasolt adagja naponta egyszer 14 mg.

#### *Gyermekek és serdülők (10 éves és idősebb)*

A teriflunomid javasolt adagja (10 éves és idősebb) gyermekeknél és serdülőknél a testtömegtől függ:

- >40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: naponta egyszer 14 mg.
- ≤40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: naponta egyszer 7 mg.

A stabilan 40 kg feletti gyermekeknél és serdülőknél naponta egyszeri 14 mg adagra kell váltani.

A filmtabletta étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

Az AUBAGIO óvatosan alkalmazandó 65 életévüket betöltött betegeknek, mert a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat.

##### *Vesekárosodás*

Nincs szükség dózismódosításra enyhe, közepes vagy súlyos vesekárosodás esetén (ha a beteg nincs dializálva). Dialíziskezelésben részesülő, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak. Ezért ebben a populációban a teriflunomid ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

##### *Májkárosodás*

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepes fokú májkárosodás esetén. A teriflunomid ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont).

##### *Gyermekek (10 évesnél fiatalabb)*

A teriflunomid biztonságosságát és hatásosságát 10 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

A filmtabletták szájon át alkalmazandók. A tablettákat egészben kell lenyelni, egy kis vízzel.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh „C” stádium).

Terhes nők, továbbá fogamzóképes, a teriflunomid-kezelés alatt és után megbízható fogamzásgátlást nem alkalmazó nők, amennyiben a teriflunomid plazmaszintje 0,02 mg/l fölött van (lásd 4.6 pont). A kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhességet (lásd 4.6 pont).

Szoptató nők (lásd 4.6 pont).

Súlyosan immunhiányos állapotban lévő pl. szerzett immunhiányos szindrómában (AIDS) szenvedő betegek.

Jelentősen csökkent csontvelőfunkciójú betegek, vagy jelentős anaemia, leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia esetén.

Súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek, a fertőzés megszűnéséig (lásd 4.4 pont).

Dialíziskezelésben részesülő, súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegek, mert ezzel a betegcsoporttal nincs elegendő klinikai tapasztalat.

Súlyos hypoproteinaemiában (pl. nephrosis szindrómában) szenvedő betegek.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Monitorozás

###### *Kezelés előtt*

A teriflunomid-kezelés megkezdése előtt a következőket szükséges értékelni

- Vérnyomás
- Alanin aminotranszferáz/szérum glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT])
- Teljes vérkép, beleértve a minőségi vérképet és a thrombocytaszámot is

###### *A kezelés alatt*

A teriflunomiddal történő kezelés alatt a következőket szükséges monitorozni:

- Vérnyomás
  - Rendszeres ellenőrzés
- Alanin aminotranszferáz/szérum glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT])
  - A májenzimszinteket a kezelés első 6 hónapja alatt legalább négyhetente, azt követően pedig rendszeresen ellenőrizni kell.
  - Meg kell fontolni további ellenőrzések elvégzését, ha az AUBAGIO-t már előzetesen fennálló májbetegségekben szenvedő betegeknél vagy más, potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerrel egyidejűleg alkalmazzák, illetve olyan esetben, ha a klinikai jelek és tünetek, mint a megmagyarázhatatlan eredetű hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia vagy sárgaság, és/vagy sötét színű vizelet ezt indokolják. A májenzimszinteket a kezelés első 6 hónapja alatt legalább kéthetente, azt követően pedig a kezelés megkezdésétől számítva legalább 8 hetente ellenőrizni kell legalább még 2 évig.
  - Ha a megnövekedett GPT- (ALAT) érték a normál érték felső határának 2-3-szorosa között van, hetente ellenőrzést kell végezni.
- Teljes vérkép vizsgálata szükséges, a kezelés alatt jelentkező klinikai panaszok és tünetek alapján (pl. fertőzés).

##### Gyorsított eliminációs eljárás

A teriflunomid lassan eliminálódik a plazmából. Gyorsított eliminációs eljárás nélkül átlagosan 8 hónapig tart, amíg a plazma-koncentráció 0,02 mg/l szintre csökken, de a hatóanyag clearance egyéni eltérései miatt akár 2 évig is eltarthat. A teriflunomid abbahagyása után bármikor alkalmazható a gyorsított eliminációs eljárás (lásd 4.6 és 5.2 pontokat az eljárással kapcsolatos részletekért).

##### Hepatikus hatások

Az AUBAGIO-val kezelt betegeknél a májenzimek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Ezek az emelkedett értékek főként a kezelés első 6 hónapjában jelentkeztek.

A teriflunomid-kezelés során gyógyszer okozta májkárosodás (DILI, drug induced liver injury) eseteket figyeltek meg, melyek esetenként halálos kimenetelűek voltak. A legtöbb, gyógyszer okozta májkárosodás eset hetekkel vagy hónapokkal a teriflunomid-kezelés megkezdése után jelentkezett, de tartós használat esetén is jelentkezhet gyógyszer okozta májkárosodás.

A teriflunomiddal összefüggő májenzimszint-emelkedés és gyógyszer okozta májkárosodás kockázata fokozott lehet a már előzetesen májbetegségben szenvedő, az egyidejűleg más hepatotoxikus gyógyszerrel kezelt, és/vagy jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztó betegeknél. Ezért náluk gondosan ellenőrizni kell a májkárosodás jeleit és tüneteit.

A teriflunomid-terápiát le kell állítani és fontolóra kell venni gyorsított eliminációs eljárás alkalmazását, ha felmerül a májkárosodás gyanúja. Ha beigazolódik, hogy emelkedett értékűek a májenzimek (meghaladják a normálérték felső határának háromszorosát), akkor a teriflunomid-kezelést abba kell hagyni.

A kezelés leállításánál, a májfunkciós vizsgálatokat folytatni kell a transzamináz-szintek normalizálásáig.

### Hypoproteinaemia

Mivel a teriflunomid erősen kötődik a proteinekhez, és a kötődés az albumin-koncentrációtól függ, a nem kötött teriflunomid plazma-koncentrációja várhatóan meg fog nőni hypoproteinaemiás – pl. nephrosis szindrómás – betegeknél. A teriflunomid nem alkalmazható súlyos hypoproteinaemiás állapotú betegeknél.

### Vérnyomás

A teriflunomid-kezelés során vérnyomás-emelkedés fordulhat elő (lásd 4.8 pont). A vérnyomást a teriflunomid-kezelés megkezdése előtt és azt követően is rendszeresen ellenőrizni kell. A teriflunomid-kezelés előtt és alatt a vérnyomás-emelkedést megfelelően kezelni kell.

### Fertőzések

A teriflunomid-kezelés megkezdését súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a fertőzés megszűnéséig el kell halasztani.

Placebokontrollos vizsgálatokban nem figyelték meg a súlyos fertőzések gyakoribbá válását a teriflunomid mellett (lásd 4.8 pont). Ha egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, a teriflunomid immunmoduláns hatása miatt fontolóra kell venni az AUBAGIO-kezelés szüneteltetését, és a kezelés ismételt elkezdése előtt újból mérlegelni kell a várható előnyöket és kockázatokat. A prolongált felezési idő miatt fontolóra kell venni az elimináció kolesztiraminos vagy orvosi szénas gyorsítását.

Az AUBAGIO-kezelésben részesülő betegeket fel kell szólítani arra, hogy ha fertőzésre utaló tüneteket észlelnek, tájékoztassák orvosukat. Az aktív akut vagy krónikus fertőzésben szenvedő betegek a fertőzés gyógyulásáig nem kezdhetik el az AUBAGIO-kezelést.

A latens tuberculosis fertőzést hordozó betegeknél a teriflunomid biztonságossága nem ismert, mert a klinikai vizsgálatokban nem végeztek szisztematikus tuberculosis-szűrést. A tuberculosis-szűrésen pozitív betegeket a terápia megkezdése előtt a standard orvosi gyakorlat szerint kezelni kell.

### Respiratorikus reakciók

A forgalomba hozatalt követő időszakban a teriflunomiddal kapcsolatban interstitialis tüdőbetegségről (interstitial lung disease, ILD) valamint pulmonalis hypertonia esetéről számoltak be.

A kockázat fokozott lehet azoknál a betegeknél, akiknél korábban már jelentkezett ILD.

Az ILD akut módon, változatos klinikai formában a kezelés alatt bármikor előfordulhat.

Az ILD halálos kimenetelű lehet.

Az újonnan jelentkező vagy a súlyosbodó pulmonalis tünetek – pl. perzisztáló köhögés vagy nehézlégzés – okot adhatnak a terápia felfüggesztésére és a megfelelő további kivizsgálásokra. Amennyiben a gyógyszer adásának megszakítása válik szükségessé, megfontolandó a gyorsított eliminációs eljárás megindítása.

### Haematológiai hatások

A fehérvérsejtszám csökkenése (átlagosan <15% a kiindulási szinthez képest) volt megfigyelhető (lásd 4.8 pont) Óvintézkedésként a kezelés megkezdése előtt rendelkezésre kell állnia egy friss teljes vérvételnek beleértve a minőségi vérvételt és thrombocyta-számot, és a kezelés alatt esetleges klinikai jelek és tünetek megjelenésekor (pl. fertőzések) vizsgálni kell teljes vérvételt.

Az előzetesen fennálló anaemia, leukopenia és/vagy thrombocytopenia, valamint a csökkent csontvelőfunkció, illetve a csontvelő-károsodás fennálló kockázata mind olyan tényezők, amelyek mellett fokozott a haematológiai rendellenességek kockázata. Ha ilyen hatások jelentkeznek, a teriflunomid plazmaszintjének csökkentése érdekében fontolóra kell venni a gyorsított eliminációs eljárást (lásd fent). Súlyos haematológiai reakciók – köztük pancytopenia – esetében az AUBAGIO-t és minden más, egyidejű myelosuppressív kezelést le kell állítani, és fontolóra kell venni a teriflunomid gyorsított eliminációs eljárásának megkezdését.

## Bőrreakciók

Az AUBAGIO-val kapcsolatban súlyos, esetenként halálos bőrreakciókról, köztük Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), toxikus epidermalis necrolýsistról (TEN), és eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be.

Ha olyan bőr- és/vagy nyálkahártya-reakciók (stomatitis ulcerosa) észlelhetők, amelyek felvetik egy súlyos, generalizált bőrreakció (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolýsis – Lyell-szindróma, vagy eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció) gyanúját, a teriflunomid-kezelést és minden egyéb, feltételezhetően ezzel összefüggő kezelést le kell állítani, és azonnal meg kell kezdeni a gyorsított eliminációs eljárást. Ilyen esetekben a beteget soha nem szabad újból teriflunomiddal kezelni (lásd 4.3 pont).

Újonnan kialakuló psoriasisról (beleértve a pustulás psoriasist) és a már fennálló psoriasis súlyosbodásáról számoltak be a teriflunomid alkalmazásával kapcsolatosan. A kezelés leállítása és gyorsított eliminációs eljárás megkezdése mérlegelendő, figyelembe véve a páciens betegségét és kórelőzményét.

## Peripheriás neuropathia

AUBAGIO-val kezelt betegeknél peripheriás neuropathia eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). A legtöbb beteg állapota javult az AUBAGIO leállítása után. Jóllehet a végső kimenetel tekintetében nagy volt a variabilitás, azaz néhány beteg neuropathiája meggyógyult és néhány betegnek tartós tünetei maradtak. Ha egy AUBAGIO-t szedő betegnél bizonyított peripheriás neuropathia alakul ki, fontolóra kell venni az AUBAGIO-kezelés leállítását és a gyorsított eliminációs eljárás végrehajtását.

## Vakcináció

Két klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy az inaktivált új antigénekkal történő védőoltás (alapimmunizáció) és az antigénnel való ismételt találkozás (emlékeztető oltás) biztonságos és hatékony az AUBAGIO kezelés alatt. Az élő, attenuált vírust tartalmazó vakcinák fertőzésveszélyt jelenthetnek, ezért kerülendők.

## Immunszuppresszív vagy immunmoduláns terápiák

A teriflunomid anyavegyülete a leflunomid, ezért a teriflunomid és a leflunomid együttes alkalmazása nem javasolt.

Az SM kezelését szolgáló antineoplasztikus, ill. immunszuppresszív terápiákkal történő együttes alkalmazást nem értékelték. Azok a biztonságossági vizsgálatok, melyekben a teriflunomidot béta-interferonnal vagy glatiramer-acetáttal együtt alkalmazták legfeljebb egy évig, nem tártak fel semmilyen különleges biztonságossági kockázatot, de a mellékhatások előfordulási gyakorisága magasabb volt a teriflunomid monoterápiához képest. A sclerosis multiplex kezelését célzó ilyen kombinációk hosszú távú biztonságosságát nem igazolták.

## Áttérés más gyógyszerről az AUBAGIO-ra, illetve fordítva

A teriflunomid és interferon béta vagy glatiramer-acetát együttes alkalmazására vonatkozó klinikai adatok alapján nincs szükség várakozási periódusra, amikor megkezdik a teriflunomid-kezelést az interferon béta vagy a glatiramer-acetát után, illetve amikor interferon bétát vagy glatiramer-acetátot kezdenek alkalmazni a teriflunomid után.

A natalizumab hosszú felezési ideje miatt egyidejű expozíció és így egyidejű immunológiai hatások fordulhatnak elő akár 2-3 hónapig a natalizumab leállítása után, ha az AUBAGIO-kezelést azonnal megkezdik. Ezért a betegek natalizumabról AUBAGIO-ra történő átállításakor elővigyázatosság szükséges.

A fingolimod felezési ideje alapján 6 hetes kezelés nélküli időszak szükséges a keringésből való kiürülés érdekében, és 1-2 hónap szükséges ahhoz, hogy a lymphocyták száma visszatérjen a normál tartományba a fingolimod leállítása után. Ha az AUBAGIO-kezelést ez alatt az időszak alatt kezdik el, akkor az egyidejű

fingolimod-expozíciót eredményez. Ez additív hatással lehet az immunrendszerre, ezért körültekintően kell eljárni.

SM-es betegeknél a  $t_{1/2z}$  medián értéke kb. 19 nap volt 14 mg-os ismételt dózisok után. Ha olyan döntés születik, hogy leállítják az AUBAGIO-kezelést, akkor 5 felezési időn (kb. 3 és fél hónapon, néhány betegnél még hosszabb időn) belül megkezdett más terápia egyidejű AUBAGIO-expozíciót okoz. Ez additív hatással lehet az immunrendszerre, ezért körültekintően kell eljárni.

#### Zavaró hatás az ionizált kalcium-szintek meghatározásával kapcsolatban

Az ionizált kalcium szintjének mérése helytelen csökkent értékeket mutathat leflunomid és/vagy teriflunomid (a leflunomid aktív metabolitja) alkalmazása során az ionizált kalciumelemző típusától (pl. vérgázelemző) függően. Ezért meg kell kérdőjelezni az ionizált kalcium csökkent szintjének valóságát a leflunomiddal vagy teriflunomiddal kezelt betegek esetében. Kétes mérési eredmények esetén a teljes szérumszint kalcium albuminra korrigált koncentrációjának meghatározása javasolt.

#### Gyermekek és serdülők

##### *Pancreatitis*

A gyermekeknél és serdülőknél folytatott klinikai vizsgálatban, a teriflunomidot kapó betegeknél pancreatitist, néhány esetben akut pancreatitist figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A klinikai tünetek közé tartozott a hasi fájdalom, a hányinger és/vagy a hányás. A betegeknél a szérumszint amiláz és lipáz szint is emelkedett volt. A tünetek néhány hónaptól 3 évig terjedő időszakon belül jelentkeztek. A betegeket tájékoztatni kell a pancreatitissre jellemző tünetekről. A pancreatitis gyanúja esetén, hasnyálmirigy enzimvizsgálatot és ezzel összefüggő laborvizsgálatokat kell végezni. A pancreatitis igazolása esetén, a teriflunomid-kezelést meg kell szakítani és gyorsított eliminációs eljárást kell indítani (lásd 5.2 pont).

#### Laktóz

Mivel az AUBAGIO laktózt tartalmaz, ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

#### Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Más hatóanyagok teriflunomidra gyakorolt farmakokinetikai kölcsönhatásai

A teriflunomid elsődleges biotranszformációs útja a hidrolízis. Az oxidáció csak kisebb szerepet játszik.

Potens citokróm P450 (CYP) és transzporter induktorok: Rifampicin (amely CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A induktor, valamint a P-glikoprotein [P-gp] és emlőrák-rezisztens protein [BCRP] efflux transzporterek egyik induktora) ismételt dózisainak (600 mg naponta egyszer, 22 napig) teriflunomiddal (70 mg egyszeri dózis) történő együttes adása kb. 40%-os csökkenést okozott a teriflunomid-expozícióban. A rifampicin és más, ismert potens CYP és transzporter induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin és közöséges orbáncfű) óvatosan alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt.

#### *Kolesztiramín vagy orvosi szén*

Nem javasolt, hogy a teriflunomid-kezelésben részesülő betegek kolesztiramint vagy aktív szenet kapjanak (kivéve azokat az eseteket, amikor a gyors elimináció a cél), mert ezek a szerek a plazma-koncentráció gyors és jelentős csökkenéséhez vezetnek. Feltételezhető, hogy a mechanizmus a teriflunomid enterohepaticus körforgásának megszakítása és/vagy gastrointestinalis dialysise.

#### A teriflunomid más anyagokra gyakorolt farmakokinetikai kölcsönhatásai

#### *A teriflunomid CYP2C8 szubsztrátra gyakorolt hatása: repaglinid*

Növekedés mutatkozott a repaglinid átlagos  $C_{max}$ - és AUC-értékében (1,7-szeres, illetve 2,4-szeres) a teriflunomid ismételt dózisa után, azt valószínűsítve, hogy a teriflunomid egy *in vivo* CYP2C8-inhibitor. Ezért a CYP2C8 által metabolizált gyógyszerek – pl. repaglinid, paklitaxel, pioglitazon vagy roziglitazon – körültekintéssel alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt.

#### *A teriflunomid oralis fogamzásgátlókra gyakorolt hatása: 0,03 mg etinilösztadiol és 0,15 mg levonorgesztrel*

A teriflunomid ismételt dózisa után növekedés mutatkozott az etinilösztadiol átlagos  $C_{max}$  és AUC<sub>0-24</sub> értékeiben (1,58-szoros, illetve 1,54-szoros), valamint a levonorgesztrel átlagos  $C_{max}$  és AUC<sub>0-24</sub> értékeiben (1,33-szoros, illetve 1,41-szoros). Habár nem várható, hogy a teriflunomid ilyen hatása hátrányosan befolyásolná az oralis fogamzásgátlók hatásosságát, ezt figyelembe kell venni, amikor a teriflunomid-kezelés alatt alkalmazott oralis fogamzásgátló kezelést kiválasztják vagy módosítják.

#### *A teriflunomid CYP1A2 szubsztrátra gyakorolt hatása: koffein*

A teriflunomid ismételt dózisa után a koffein (CYP1A2 szubsztrát) átlagos  $C_{max}$ -a 18%-kal és AUC-je 55%-kal csökkent, azt valószínűsítve, hogy a teriflunomid egy gyenge *in vivo* CYP1A2-induktor. Ezért a CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek – pl. duloxetin, aloszetron, teofillin és tizanidin – körültekintéssel alkalmazandók a teriflunomid-kezelés alatt, mert csökkenhet ezeknek a gyógyszereknek a hatásossága.

#### *A teriflunomid warfarinra gyakorolt hatása*

A teriflunomid ismételt dózisa nem volt hatással az S-warfarin farmakokinetikájára, azt jelezve, hogy a teriflunomid se nem CYP2C9-inhibitor, se nem CYP2C9-induktor. De a warfarin és a teriflunomid együttes alkalmazásakor 25%-os csökkenés volt megfigyelhető a nemzetközi normalizált arányban (INR) ahhoz képest, mint amit warfarin önálló alkalmazása esetén mértek. Ezért amikor warfarint teriflunomiddal egy időben alkalmaznak, szorosan követni és monitorozni kell az INR értékét.

#### *A teriflunomid szerves anion transzporter 3 (OAT3) szubsztrátokra gyakorolt hatása*

Növekedés mutatkozott a cefaklór átlagos  $C_{max}$  és AUC értékében (1,43-szoros, illetve 1,54-szoros), a teriflunomid ismételt dózisa után, azt valószínűsítve, hogy a teriflunomid egy *in vivo* OAT3-inhibitor. Ezért körültekintéssel kell eljárni, amikor a teriflunomidot egy időben alkalmazzák OAT3-szubsztrátokkal – pl. cefaklór, benzilpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furoszemid, cimetidin, metotrexát, zidovudin.

#### *A teriflunomid BCRP- és/vagy szerves anion transzporter B1 és B3 polipeptid (OATP1B1/B3) szubsztrátokra gyakorolt hatása*

Növekedés mutatkozott az rozuvasztatin átlagos  $C_{max}$  és AUC értékeiben (2,65-szoros, illetve 2,51-szoros) a teriflunomid ismételt dózisa után. De ennek a plazma rozuvasztatin-expozíció növekedésnek nem volt nyilvánvaló hatása a HMG-CoA reduktáz aktivitásra. Teriflunomiddal való egyidejű alkalmazásakor a rozuvasztatin dózisának 50%-os csökkentése javasolt. Más BCRP-szubsztrátok (pl. metotrexát, topotekán, szulfaszalazin, daunorubicin, doxorubicin) és az OATP család más szubsztrátjainak esetében – különösen a HMG-Co reduktáz-inhibitoroknál – (pl. szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, metotrexát, nateglinid, repaglinid, rifampicin) a teriflunomid egyidejű alkalmazását körültekintően kell végezni. A betegeknél szorosan monitorozni kell a túlzott gyógyszer-expozíció jeleit és tüneteit, és fontolóra kell venni ezen gyógyszerek dózisának csökkentését.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Alkalmazása férfiaknál

A teriflunomid-kezelésből származó, férfiak által mediált embryo-foetalis toxicitás kockázata alacsonynak tekinthető (lásd 5.3 pont).

### Terhesség



A teriflunomid terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A terhesség alatt alkalmazott teriflunomid súlyos születési rendellenességeket okozhat. A teriflunomid ellenjavallt a terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a teriflunomid-kezelés alatt és utána is, amíg a teriflunomid plazmaszintje 0,02 mg/l fölött van. Ebben az időszakban a nőbetegeknek kezelőorvosukkal meg kell beszélniük a fogamzásgátlás abbahagyására vagy módosítására vonatkozó, minden tervüket. Az AUBAGIO-val kezelt lánygyermeknek és/vagy a leánygyermek szüleinek/gondviselőinek tájékoztatniuk kell a kezelőorvost, ha a lánygyermek először menstruálni kezd. A fogamzóképes nőbetegekkel meg kell beszélni a fogamzásgátlás módjait és a magzatra gyakorolt esetleges kockázatot. A betegeket nőgyógyászhoz kell irányítani.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha késik a menstruációja vagy bármilyen egyéb okból terhességre gyanakszik, meg kell szakítani az AUBAGIO-kezelést és haladéktalanul értesítenie kell a kezelőorvosát terhességi vizsgálatot kérve, és amennyiben az pozitív, akkor a betegnek és a kezelőorvosnak meg kell beszélnie a terhesség kockázatait. Lehetséges, hogy ha a menstruáció késésekor azonnal megkezdik az alább leírt gyorsított eliminációs eljárást és ezzel gyorsan csökkentik a vérben lévő teriflunomid-szintet, akkor azzal csökkenthető a magzatra fenyegető kockázat.

Ha a teriflunomid-kezelésben részesülő nő teherbe szeretne esni, a gyógyszert le kell állítani, és gyorsított eliminációs eljárás javasolt, hogy minél hamarabb 0,02 mg/l alá sikerüljön vinni a plazma-koncentrációt (lásd alább):

Ha nem alkalmaznak gyorsított eliminációs eljárást, a teriflunomid plazmaszintje várhatóan átlagosan 8 hónapig 0,02 mg/l fölött marad, és néhány betegben akár 2 év is eltelhet, mire a plazma-koncentráció 0,02 mg/l alá csökken. Ezért mielőtt egy nő megpróbálna teherbe esni, mindenképpen meg kell mérni a teriflunomid plazma-koncentrációját. Ha már megállapították, hogy a teriflunomid plazma-koncentrációja 0,02 mg/l alatt van, a plazma-koncentrációt 14 nap (vagy több) elteltével újból meg kell mérni. Ha a plazma-koncentráció mindkét alkalommal 0,02 mg/l alatt van, akkor nem várható magzati kockázat.

A minta tesztelésére vonatkozó további információkért forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához, illetve annak helyi képviselőjéhez (lásd 7. pont).

### *Gyorsított eliminációs eljárás*

A teriflunomid-kezelés leállítása után:

- a beteg 8 g kolesztiramint kap naponta 3-szor, 11 napon keresztül; vagy naponta 3-szor 4 g kolesztiramint is alkalmazhat, ha a napi 3-szori 8 g-os dózist a beteg nem tolerálja jól,
- alternatív módszer: szájon át adott 50 g orvosi szénpor 12 óránként, 11 napon keresztül.

A gyorsított eliminációs eljárások bármelyikét alkalmazzák is, legalább 14 nap különbséggel elvégzett 2 külön teszttel kell ellenőrizni a teriflunomid eliminációját, és a 0,02 mg/l alatti plazma-koncentráció első észlelésétől számított legalább másfél hónapos várakozási időt kell tartani a fogamzás előtt.

Mind a kolesztiramint, mind az orvosi szén befolyásolhatja az ösztrogének és progesztogének felszívódását, ezért a kolesztiraminnal vagy orvosi szénrel végzett gyorsított eliminációs eljárás alatt az orális fogamzásgátló szerek nem garantálnak megbízható fogamzásgátlást. Egyéb fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt.

### Szoptatás

Állatkísérletek azt igazolták, hogy a teriflunomid kiválasztódik az anyatejbe. A teriflunomid ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

### Termékenység

Állatkísérletek eredményei nem igazoltak a termékenységre kifejtett hatást (lásd 5.3 pont). Habár nem állnak rendelkezésre humán adatok, nem várható, hogy a gyógyszer hatással lenne a férfiak vagy nők termékenységre.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AUBAGIO nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az anyavegyülettel, a leflunomiddal kapcsolatban jelentett néhány mellékhatás – pl. a szédülés – ronthatja a beteg koncentráció- és reakcióképességét. Ilyenkor a betegnek tartózkodnia kell a gépjárművezetéstől és a gépek kezelésétől.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A (7 mg vagy 14 mg) teriflunomiddal kezelt betegek körében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: fejfájás (17,8% vagy 15,7%), diarrhoea (13,1% vagy 13,6%), emelkedett GPT (ALAT) (13% vagy 15%), nausea (8% vagy 10,7%) és alopecia (9,8% vagy 13,5%). Általában a fejfájás, a diarrhoea, a nausea és az alopecia enyhe vagy közepes súlyosságú és átmeneti volt, és ritkán vezetett a kezelés megszakításához.

A teriflunomid a leflunomid fő metabolitja. A rheumatoid arthritisben vagy arthritis psoriaticában szenvedő betegekben alkalmazott leflunomid biztonságossági profilja iránymutató lehet, amikor teriflunomidot írnak fel SM-betegek számára.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A teriflunomidot négy placebokontrollos vizsgálatban (1045, ill. 1002 beteg a teriflunomid 7 mg, ill. 14 mg dóziscsoportban) és egy aktív komparátoros vizsgálatban (110 beteg minden egyes teriflunomid-kezelési csoportban) értékelték, amelyekben összesen 2267, a sclerosis multiplex (RSM) relapszáló formájában szenvedő felnőtt beteget kezeltek teriflunomiddal (1155 beteg kapott napi 7 mg-ot, 1112 beteg pedig napi 14 mg-ot), a kezeléseik időtartamának mediánértéke kb. 672 nap volt.

A placebokontrollos vizsgálatokban az AUBAGIO-val kapcsolatban, a felnőtt betegeknél jelentett mellékhatások láthatók alább, amelyeket a teriflunomid 7 mg vagy 14 mg esetén, felnőtteknél végzett vizsgálatokban jelentettek. Az előfordulási gyakoriságok az alábbiak szerint vannak meghatározva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Influenza, Felső légúti fertőzés, Húgyúti fertőzés Bronchitis, Sinusitis, Pharyngitis, Cystitis, Vírusos gastroenteritis, Oralis herpes, Fogfertőzés, Laryngitis, Tinea pedis	Súlyos fertőzések beleértve a sepsist is <sup>a</sup>			
Vérképzőszervi és		Neutropenia <sup>b</sup>	Enyhe thrombo-			

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	cytopenia (thrombocytaszám <100G/l)			
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Enyhe allergiás reakciók	Túlérzékenységi reakciók (azonnali vagy késői típusú) beleértve az anaphylaxiát és angiooedemát is			
Pszichiátriai kórképek		Szorongás				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Paraesthesia, Ischias, Carpalis alagút szindróma	Hyper-aesthesia, Neuralgia, Peripheriás neuropathia			
Szívbetegségek és tünetek		Palpitáció				
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia <sup>b</sup>				
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Interstitialis tüdőbetegség			Pulmonalis hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Diarrhoea, Nausea	Pancreatitis <sup>b,c</sup> , Felhasi fájdalom, Hányás, Fogfájás	Stomatitis, Colitis			
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett alanin-amino-transzferáz GPT (ALAT) <sup>b</sup>	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (GGT) <sup>b</sup> , Emelkedett aszpartát-amino-transzferáz <sup>b</sup> ,		Akut hepatitis		Gyógyszer okozta májkárosodás (DILI)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Dyslipidaemia			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia	Bőrkiütés, Acne	Körömrendellenességek, Psoriasis (beleértve a pustulás psoriasist) <sup>b</sup> Súlyos bőrreakciók <sup>a</sup>			
A csont- és izomrendszer, valamint a		Musculoskeletalis fájdalom, Myalgia,				

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Nem ismert
kötőszövet betegségei és tünetei		Arthralgia				
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Pollakiuria				
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Menorrhagia				
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fájdalom, Asthenia				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Testsúly csökkenése, Csökkent neutrofilszám <sup>b</sup> , Csökkent fehérvérsejtszám <sup>b</sup> , Emelkedett kreatin foszfokinázszint				
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Poszttraumás fájdalom			

a: Bővebb információ a részletezett fejezetben

b: Lásd 4.4 pont

c: A gyakoriság gyermeknél és serdülőknél „gyakori”, egy gyermekeknél és serdülőknél végzett kontrollós klinikai vizsgálatok alapján; A gyakoriság felnőtteknél „nem gyakori”

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Alopecia*

Alopeciáról számoltak be (a következő formákban: hajszálvékonyodás, hajsűrűség-csökkenés, hajhullás, a haj textúrájának megváltozásával vagy anélkül) a 14 mg teriflunomiddal kezelt betegek 13,9%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 5,1%-ánál jelentkezett ilyen. A legtöbb leírt eset diffúz vagy generalizált jelenség volt a hajas fejbőrön (nem érkezett jelentés teljes mértékű hajhullásról), leggyakrabban az első 6 hónapban jelentkezett, és a 139 betegből 121 betegnél (87,1%) a kezelés alatt rendeződött. A kezelés alopecia miatti leállításának aránya 1,3% volt a 14 mg-os teriflunomid-csoportban, míg 0,1% volt a placebocsoportban.

##### *Hepatitis hatások*

Felnőtt betegeknél végzett, Placebokontrollos vizsgálatok során a következőket észlelték:

<b>GPT (ALAT) növekedése (laboratóriumi adatok alapján) a kiindulási állapothoz képest – Biztonságossági populáció placebokontrollos vizsgálatokban (ULN: normálérték felső határa)</b>		
	<b>placebo (N = 997)</b>	<b>teriflunomid 14 mg (N = 1002)</b>
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)

<b>GPT (ALAT) növekedése (laboratóriumi adatok alapján) a kiindulási állapothoz képest – Biztonságossági populáció placebokontrollos vizsgálatokban (ULN: normálérték felső határa)</b>		
	<b>placebo (N = 997)</b>	<b>teriflunomid 14 mg (N = 1002)</b>
>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%)
GPT (ALAT)>3 ULN és összbilirubin a normálérték felső határának több mint 2-szerese	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

A transzamináz enyhe emelkedése, GPT (ALAT)  $\leq$  3 ULN, gyakrabban volt észlelhető a teriflunomiddal kezelt csoportokban, mint a placebocsoportban. Az ULN 3-szorosát meghaladó emelkedések előfordulási gyakorisága azonos volt a kezelési csoportokban. Az transzamináz fent leírt emelkedése legtöbbször a kezelés első 6 hónapjában jelentkezett, és a kezelés beszüntetése után reverzibilisnek bizonyult. A helyreállási idő változó volt, hónapoktól évekig tartott.

#### *Vérnyomásra kifejtett hatások*

Felnőtt betegeknél végzett, placebokontrollos vizsgálatok során a következőket állapították meg:

- 140 Hgmm fölötti szisztolés vérnyomást mértek a napi 14 mg teriflunomidot kapó betegek 19,9%-ánál, és a placebót kapó betegek 15,5%-ánál;
- 160 Hgmm fölötti szisztolés vérnyomást mértek a napi 14 mg teriflunomidot kapó betegek 3,8%-ánál, és a placebót kapó betegek 2,0%-ánál;
- 90 Hgmm fölötti diasztolés vérnyomást mértek a napi 14 mg teriflunomidot kapó betegek 21,4%-ánál, és a placebót kapó betegek 13,6%-ánál.

#### *Fertőzések*

A felnőtt betegeknél végzett, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések nem fordultak elő gyakrabban a 14 mg teriflunomidot szedő betegek csoportjában (2,7%) a placebohoz (2,2%) hasonlítva. Súlyos opportunist fertőzések 0,2%-ban jelentek meg mindkét csoportban.

A forgalomba hozatalt követően súlyos fertőzésekről, köztük sepsisről számoltak be, néhány esetben fatális kimenettel.

#### *Haematológiai hatások*

A fehérvérsejtszám (WBC) átlagos csökkenése (<15% a kiindulási szinthez képest, főként neutrofilek és lymphocyták csökkenése) volt megfigyelhető az AUBAGIO, felnőtteknél végzett, placebokontrollos vizsgálataiban, és néhány beteg esetében nagyobb csökkenés mutatkozott. Az átlagos szám kiindulási értékhez viszonyított csökkenése az első 6 hétben következett be, majd a kezelés alatt a szám idővel stabilizálódott, de egy csökkent szinten (15%-nál kisebb csökkentés a kiinduláshoz képest). A vörösvértestekre (RBC) (<2%) és a thrombocyta-számra (<10%) kifejtett hatás kevésbé volt jelentős.

#### *Peripheriás neuropathia*

Felnőtteknél végzett, placebokontrollos vizsgálatokban peripheriás neuropathiáról – beleértve a polyneuropathiát és a mononeuropathiát (pl. carpalis alagút szindrómát) – gyakrabban számoltak be a teriflunomiddal kezelt betegekben, mint a placeboval kezeltékben. Pivótális, placebokontrollos vizsgálatokban az idegvezetési vizsgálatokkal igazolt peripheriás neuropathiák incidenciája 1,9% volt (898-ból 17 beteg) a 14 mg-os teriflunomid-kezelésben részesülő betegeknél, míg a placebocsoportban az incidencia 0,4%-os volt (898-ból 4 beteg). Peripheriás neuropathia miatt 5, napi 14 mg teriflunomidot kapott betegnél kellett leállítani a kezelést. A kezelés leállítását követően 4 betegnél számoltak be a neuropathia rendeződéséről.

#### *Benignus, malignus és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*

A klinikai vizsgálati tapasztalatokból úgy tűnik, hogy a teriflunomiddal nem nő a malignitás kockázata. Az immunrendszerre ható más szerek használatakor megnő a malignitás – különösen a lymphoproliferatív betegségek – kockázata (osztályhatás).

#### *Súlyos bőrreakciók*

Súlyos bőrreakció esetekről számoltak be a teriflunomiddal kapcsolatban a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.4 pont).

#### *Asthenia*

Felnőtteknél végzett, placebokontrollos vizsgálatokban az asthenia gyakorisága rendre 2,0%, 1,6% és 2,2% volt a placebót, a 7 mg teriflunomidot és a 14 mg teriflunomidot kapó csoportban.

#### *Psoriasis*

Placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban a psoriasis gyakorisága 0,3% volt a placebót kapó, 0,3% a 7 mg teriflunomidot kapó, és 0,4% a 14mg teriflunomidot kapó csoportban.

#### *Emésztőrendszeri betegségek*

Ritkán pancreatitist jelentettek a forgalomba hozatal után a teriflunomiddal kapcsolatban felnőtteknél, köztük nekrotizáló pancreatitis és hasnyálmirigy pszeudociszta eseteket. Hasnyálmiriggyel kapcsolatos események, melyeknél kórházi kezelésre és/vagy korrekatív kezelésre lehet szükség, a teriflunomid-kezelés során bármikor előfordulhatnak.

#### Gyermekek és serdülők

A naponta teriflunomid-kezelésben részesülő, (10 és betöltött 18. életév közötti) gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt biztonságossági profil összességében hasonló volt a felnőtteknél megfigyeltekhez. Ugyanakkor, a gyermekeknél és serdülőknél végzett (166 beteg: 109 a teriflunomid és 57 a placebo csoportban) vizsgálatban a kettősvak fázisban 1,8%-ban (2/109) jelentettek pancreatitis eseteket a teriflunomid csoportban, míg a placebo csoportban nem fordult elő ilyen eset. Egy eseménynél volt szükség kórházi felvételre és korrekatív kezelésre. A vizsgálat nyílt elrendezésű fázisában, 2 további (1 súlyos és 1 nem súlyos enyhe intenzitású) pancreatitis esetet és 1 súlyos akut pancreatitis esetet jelentettek (pseudo papillomával) a teriflunomid-kezelésben részesülő gyermekeknél és serdülőknél. A 3 betegből kettő esetében a pancreatitis miatt kórházi kezelésre volt szükség. A klinikai tünetek közé tartozott a hasi fájdalom, a hányinger és/vagy hányás. és a szérum amiláz és lipáz emelkedés. A teriflunomid-kezelés abbahagyása és a gyorsított eliminációs eljárást (lásd 4.4 pont) valamint korrekatív kezelést követően, minden beteg meggyógyult.

A következő mellékhatásokat gyakrabban jelentették a gyermek és serdülő, mint a felnőtt populációnál:

- Alopeciát a teriflunomid csoport 22,0%-ánál, míg a placebo csoport 12,3%-ánál jelentettek.
- Fertőzéseket a teriflunomid csoport 66,1%-ánál, míg a placebo csoport 45,6%-ánál jelentettek. Közülük nasopharyngitist és felső légúti fertőzést gyakrabban jelentettek a teriflunomid csoportnál.
- CPK emelkedést a teriflunomid csoport 5,5%-ánál, míg a placebo csoport 0%-ánál jelentettek. Az esetek többsége dokumentált fizikai terheléshez kapcsolódott.
- Paraesthesiát a teriflunomid csoport 11,0%-ánál, míg a placebo csoport 1,8%-ánál jelentettek.
- Hasi fájdalmat a teriflunomid csoport 11,0%-ánál, míg a placebo csoport 1,8%-ánál jelentettek.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

#### Tünetek

Nincsenek humán adatok a teriflunomid túlادagolásáról vagy intoxicációról. Egészséges alanyoknak napi 70 mg teriflunomidot adtak legfeljebb 14 napig. A nemkívánatos események megfeleltek az SM-betegek kezelésére alkalmazott teriflunomid biztonságossági profiljában leírtaknak.

## Kezelés

Számottevő túladagolás vagy toxicitás esetén az elimináció meggyorsítása érdekében kolesztiramin vagy orvosi szén alkalmazása javasolt. A javasolt eliminációs eljárás: 8 g kolesztiramin 3-szor naponta, 11 napon keresztül. Ha a beteg ezt nem tolerálja jól, helyette napi háromszori 4 g kolesztiramin is alkalmazható 11 napon keresztül. Másik megoldásként – ha kolesztiramin nem áll rendelkezésre – 50 g orvosi szén is alkalmazható naponta kétszer, 11 napon keresztül. Ha a tolerálhatósággal problémák merülnek fel, a dóziseket nem feltétlenül kell egymást követő napokon bevenni (ez a kolesztiramin, ill. az orvosi szén alkalmazására is igaz, lásd 5.2 pont).

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszánsok, ATC kód: L04AA31

#### Hatásmechanizmus

A teriflunomid egy immunmoduláns szer, gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal, amely szelektíven és reverzibilisen gátolja a dihidroorotát dehidrogenáz (DHO-DH) mitokondriális enzimét, amely funkcionálisan kapcsolódik a légzési lánchoz. A gátlás következményeként a teriflunomid általános jelleggel csökkenti a proliferációját azoknak a gyorsan osztódó sejteknek, amelyek fejlődése a de novo pirimidin-szintézistől függ. Még nem teljesen tisztázott a pontos mechanizmus, amellyel a teriflunomid terápiás hatást fejt ki SM-ben, de a T-lymphocyták számának csökkentésével fejt ki hatást.

#### Farmakodinámiás hatások

##### *Immunrendszer*

A vérben lévő immunsejtszámokra kifejtett hatás: Placebokontrollos vizsgálatokban a napi egyszeri 14 mg teriflunomid a lymphocyta-szám enyhe, kevesebb mint  $0,3 \times 10^9/l$ -es átlagos csökkenését okozta, ami a kezelés első 3 hónapjában következett be, és az új szintek a kezelés végéig fennmaradtak.

##### *A QT-távolság megnyúlásának lehetősége*

Egészséges alanyok körében végzett, placebokontrollos, részletes QT-vizsgálat során az átlagos dinamikus egyensúlyi koncentrációban jelen lévő teriflunomid a placebohoz képest nem mutatott potenciált a QTcF intervallum megnyújtására: a legnagyobb időkorrigált átlagos különbség a teriflunomid és a placebo között 3,45 ms volt, a 90%-os CI felső határa 6,45 ms volt.

##### *A renalis tubularis funkciókra kifejtett hatás*

Placebokontrollos vizsgálatokban a szérum húgysav átlagosan 20–30%-os csökkenését figyelték meg teriflunomiddal kezelt betegekben, a placebohoz hasonlítva. A szérum foszforszint átlagosan 10%-kal csökkent a teriflunomid-csoportban a placebohoz viszonyítva. Valószínűsíthető, hogy ezek a hatások a renalis tubularis excretio növekedésével, nem pedig a glomerularis funkciók változásaival vannak összefüggésben.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az AUBAGIO hatásosságát két placebokontrollos vizsgálatban, a TEMSO- és a TOWER-vizsgálatokban igazolták, amelyekben a napi egyszeri 7 mg, ill. napi egyszeri 14 mg teriflunomid alkalmazását értékelték felnőtt, RSM-betegek körében.

Összesen 1088 RSM-beteget randomizáltak a TEMSO vizsgálatban, akik 108 héten keresztül 7 mg (n = 366) vagy 14 mg (n = 359) teriflunomidot vagy placebót (n = 363) kaptak. Minden betegnek bizonyított SM-diagnózisa volt (2001-es McDonald kritériumoknak megfelelően), relapszáló klinikai lefolyást mutatott, progresszióval vagy anélkül, és legalább 1 relapsusa volt a vizsgálat előtti évben, vagy legalább 2 relapsusa volt a vizsgálat előtti 2 évben. A vizsgálat kezdetekor a betegek EDSS pontszáma  $\leq 5,5$  volt (kibővített

rokkantsági státusz skála). A vizsgálati populáció átlagos életkora 37,9 év volt. A betegek nagy része RRSM beteg volt (91,5%), de másodlagosan progresszív betegek (4,7%) és progresszív relapszáló SM betegek (3,9%) is bevonásra kerültek. A vizsgálatot megelőző egy év során az átlag relapszus szám 1,4 volt, és a vizsgálat megkezdésekor a betegek 36,2%-ának volt gadolíniumot halmozó léziója. A vizsgálat megkezdésekor az EDSS-pontszámok mediánértéke 2,50 volt és 249 betegnek (22,9%) volt 3,5 feletti az EDSS-pontszáma. Az átlag betegségtartam az első tünettől számítva 8,7 év volt. A vizsgálatot megelőző két évben a betegek nagy része (73%) nem részesült immunmoduláns terápiában. A vizsgálat eredményei az 1. táblázatban láthatók.

A hosszú távú, kiterjesztett, biztonságossági TEMSO vizsgálat hosszú távú utánkövetési adatai (a teljes kezelés medián időtartama körülbelül 5 év, a kezelés maximális időtartama körülbelül 8,5 év) nem mutattak semmilyen új vagy nem várt biztonságossági eredményt.

Összesen 1169 RSM-beteget randomizáltak a TOWER vizsgálatban, akik 7 mg (n = 408) vagy 14 mg (n = 372) teriflunomidot vagy placebót (n = 389) kaptak, a kezelés időtartama változó volt, és az utolsó beteg randomizálása után 48 héttel befejeződött. Minden betegnek igazolt SM-diagnózisa volt (a 2005-ös McDonald kritériumoknak megfelelően), relapszáló klinikai lefolyást mutatott, progresszióval vagy anélkül, és legalább 1 relapsusa volt a vizsgálat előtti évben, vagy legalább 2 relapsusa volt a vizsgálat előtti 2 évben. A vizsgálat kezdetekor a betegek EDSS pontszáma  $\leq 5,5$  volt (kibővített rokkantsági status skála). A vizsgálati populáció átlagos életkora 37,9 év volt. A betegek nagy része RRSM beteg volt (97,5%), de másodlagosan progresszív betegek (0,8%) és progresszív relapszáló SM betegek (1,7%) is bevonásra kerültek. A relapszusok átlag száma a vizsgálatot megelőző 1 évben 1,4 volt. A gadolíniumot halmozó léziók kiindulási értékét illetően nem áll rendelkezésre adat. A vizsgálat megkezdésekor az EDSS-pontszámok mediánértéke 2,50 volt, és 298 betegnek (25,5%) volt 3,5 feletti az EDSS-pontszáma. Az átlag betegségtartam az első tünettől számítva 8,0 év volt. A vizsgálatot megelőző két évben a betegek nagy része (67,2%) nem részesült immunmoduláns terápiában. A vizsgálat eredményei az 1. táblázatban láthatók.

### 1. táblázat Legfontosabb eredmények (az engedélyezett dóziszra vonatkozóan, ITT populáció)

N	TEMSO vizsgálat		TOWER vizsgálat	
	Teriflunomid 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomid 14 mg 370	Placebo 388
<b>Klinikai végpontok</b>				
Éves relapszusráta	0,37	0,54	0,32	0,50
Kockázati különbség (95%-os CI)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Azon betegek aránya, akik relapszusmentesek maradtak 108 hét elteltével	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Relatív házárd (95%-os CI)	0,72 (0,58, 0,89)**		0,63 (0,50, 0,79)****	
3 hónapos tartós rokkantsági progresszió 108 hét elteltével	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Relatív házárd (95%-os CI)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6 hónapos tartós rokkantsági progresszió 108 hét elteltével	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Relatív házárd (95%-os CI)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
<b>MR végpontok</b>				
Változás a betegségteher (BOD) <sup>1</sup> tekintetében 108 hét elteltével	0,72	2,21		
Változás a placebohoz képest	67%***		Nem volt mérve	
Gd-halmozó T1-léziók átlagos száma 108 hét elteltével	0,38	1,18		
Változás a placebohoz képest (95%-os CI)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Önálló aktív léziók száma felvételenként	0,75	2,46		
Változás a placebohoz képest (95%-os CI)	69% (59%; 77%)****			



\*\*\*\*  $p < 0,0001$  \*\*\*  $p < 0,001$  \*\*  $p < 0,01$  \*  $p < 0,05$  a placebohoz képest

(1) betegségteher (BOD): teljes lézió-térfogat (T2 és T1 hipointenz) ml-ben kifejezve

Hatásosság magas betegségaktivitású betegekben:

A relapszusra és a 3 hónapos tartós rokkantsági progresszióra kifejtett konzisztens hatás volt megfigyelhető a TEMSO vizsgálat magas betegségaktivitású betegek alsoportjában ( $n = 127$ ). A vizsgálati tervnek megfelelően magas betegségaktivitásként volt definiálva, ha 2 vagy több relapszus volt egy év alatt, és egy vagy több gadolinium (Gd) halmozó lézió volt az agyi MR felvételen. Hasonló alsoport elemzést nem végeztek a TOWER-vizsgálatban, mivel MR adatokat nem kaptak.

Nincs adat azokról a betegekről, akik nem reagáltak a teljes és megfelelő ideig tartó béta-interferon terápiára (normál esetben ez legalább 1 év kezelés), akiknek a terápia ellenére volt legalább 1 relapszusuk a megelőző évben, és legalább 9 T2-hiperintenz léziójuk volt a koponya MR-n, és legalább 1 Gd halmozó léziójuk volt vagy változatlan, vagy növekvő relapszus rátájuk volt a megelőző évben az azt megelőző 2 évhez képest.

A TOPIC egy kettős-vak, placebokontrollos vizsgálat volt, amely a legfeljebb 108 hétig alkalmazott teriflunomid 7 mg-os és 14 mg-os napi egyszeri adagját értékelte olyan betegeknél, akiknél első alkalommal jelentkezett demielinizációs esemény (átlagéletkor: 32,1 év). Az elsődleges végpont a második klinikai epizódig (relapszusig) eltelt idő volt. Összesen 618 beteget randomizáltak a 7 mg ( $n = 205$ ) vagy 14 mg ( $n = 216$ ) teriflunomiddal vagy placebóval ( $n = 197$ ) kezelt csoportba. Két év alatt a második klinikai epizód kockázata a placebo-csoportban 35,9%, míg a 14 mg teriflunomiddal kezelt csoportban 24,0% volt (relatív házard: 0,57, 95%-os konfidencia-intervallum: 0,38–0,87,  $p = 0,0087$ ). A TOPIC-vizsgálat eredményei igazolták a teriflunomid RRMS kezelésében mutatott hatásosságát (beleértve az első klinikai demielinizációs eseménnyel jellemezhető, korai RRMS-t és az időben és térben elkülönült MR léziókat is).

Egy TENERE nevű vizsgálatban a teriflunomid hatásosságát egy szubkután interferon béta-1a hatásosságával hasonlították össze (annak javasolt – hetente háromszori 44  $\mu\text{g}$  – adagját alkalmazva) 324, randomizált beteg körében, a kezelések minimális időtartama 48 hét volt (maximális időtartam: 114 hét). A kezelés sikertelensége (igazolt relapszus vagy a kezelés tartós leállítása, amelyek előbb bekövetkezett) volt az elsődleges végpont. A kezelés tartós leállítására a teriflunomid 14 mg-ot szedő csoportban a 111 betegből 22 esetében (19,8%) került sor, az okok: mellékhatás miatt (10,8%), a hatásosság hiánya (3,6%), más ok miatt (4,5%), a követésből kiesett (0,9%). A kezelés tartós leállítására a szubkután béta-1a interferont alkalmazó csoportban a 104 betegből 30-nál (28,8%) került sor, az okok: mellékhatás miatt (21,2%), a hatásosság hiánya (1,9%), más ok miatt (4,8%), compliance hiánya (1%). A 14 mg/nap teriflunomid nem volt statisztikailag hatásosabb az interferon béta-1a-hoz hasonlítva az elsődleges végpontot tekintve: 96 hét elteltével a sikertelen kezelésű betegek aránya a Kaplan-Meier-módszer szerint 41,1% vs. 44,4% volt (teriflunomid 14 mg vs. interferon beta-1a,  $p = 0,595$ ).

## Gyermekek és serdülők

### *Gyermekek és serdülők (10 és betöltött 18. életév között)*

Az EFC11759/TERIKIDS nemzetközi, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatot 10 és betöltött 18. életév közötti, relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél végezték a 96 héten át alkalmazott napi egyszeri (a 14 mg-os felnőtt dózisonak megfelelő expozícióra korrigált) teriflunomid dózis értékelésére, amelyet egy nyílt elrendezésű, kiterjesztéses fázis követett. A vizsgálatban mindegyik betegnek legalább 1 relapszusa volt 1 év alatt vagy legalább 2 relapszusa volt 2 év alatt a klinikai vizsgálat megelőzően. Neurológiai vizsgálatokat végeztek a szűréskor majd a 24 hetente a vizsgálat befejezéséig, és a relapszus gyanúja miatt megtartott, nem tervezett vizitek során. A klinikailag relapszust mutató vagy azon betegeket, akiknél 2, egymás utáni MR vizsgálat legalább 5 db új vagy növekvő T2-léziót mutató, magas MR aktivitást igazoltak, az aktív kezelés biztosítása érdekében, már a 96. hét előtt átsorolták a nyílt elrendezésű, kiterjesztéses fázisba. Az elsődleges végpont a randomizációtól az első klinikai relapszusig eltelt idő volt. Az első bizonyított klinikai relapszus vagy a magas MR aktivitás jelentkezéséig (amelyik előbb következett be) eltelt időt, előre definiálták érzékenységi elemzésként, mivel ez olyan klinikai állapotokat és MR eredményeket foglal magában, amelyek esetében a beteg átsorolható a nyílt elrendezésű fázisba.

Összesen 166 beteget randomizáltak 2:1 arányban, akik vagy teriflunomidot ( $n=109$ ) vagy placebót ( $n=57$ ) kaptak. A vizsgálat kezdetekor a betegek EDSS pontszáma  $\leq 5,5$ ; átlagéletkoruk 14,6 év; átlagos testtömege pedig 58,1 kg; a betegség diagnózis felállításától számított átlagos időtartama 1,4 év; a Gd-halmozó t1-léziók

átlagos száma MR felvételenként 3,9 volt a kiinduláskor. Mindegyik beteg relapszáló-remittáló SM-ben szenvedett, medián EDSS pontszámuk 1,5 volt a kiinduláskor. Az átlagos kezelési idő 362 nap volt a placebo és 488 nap a teriflunomid csoportban. Magas MR aktivitás miatt, a betegeket a vártnál gyakrabban sorolták át a kettős-vak fázisból a nyílt elrendezésű, kiterjesztéses fázisba, és ez a placebo-csoportban gyakrabban és korábban történt, mint a teriflunomid-csoportban (placebo: 26% vs. teriflunomid: 13%).

A teriflunomid 34%-kal csökkentette a klinikai relapszus kockázatát a placebohoz képest, de a statisztikailag szignifikáns mértéket nem érte el ( $p=0,29$ ) (2. táblázat). Az előre meghatározott érzékenységi elemzésben, a klinikai relapszus vagy magas MR aktivitás kombinált kockázatának csökkentését illetően a teriflunomid statisztikailag szignifikáns volt a placebohoz képest (43%,  $p=0,04$ ) (2. táblázat).

A teriflunomid szignifikánsan, 55%-kal ( $p=0,0006$ ) csökkentette az új vagy növekvő T2-léziók számát MR felvételenként (post hoc elemzés szintén a kiinduláskori T2 léziók számához igazítva: 34%,  $p=0,0446$ ), és 75%-kal ( $p=0,0001$ ) a gadolinium-halmozódó, új T1-léziók számát MR felvételenként

**2. táblázat - Az EFC11759/TERIKIDS vizsgálat klinikai és MR eredményei**

EFC11759 ITT populáció	Teriflunomid (N=109)	Placebo (N=57)
<b>Klinikai végpontok</b>		
Az első igazolt klinikai relapszusig eltelt idő, Az igazolt relapszus valószínűsége (95%-os CI) a 96. héten <i>Az igazolt relapszus valószínűsége (95%-os CI) a 48. héten</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>
Relatív hazard (95%-os CI)	0,66 (0,39, 1,11) <sup>^</sup>	
Az első igazolt klinikai relapszusig vagy magas MR aktivitásig eltelt idő, Az igazolt relapszus vagy a magas MR aktivitás valószínűsége (95%-os CI) a 96. héten <i>Az igazolt relapszus valószínűsége (95%-os CI) a 48. héten</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>
Relatív hazard (95%-os CI)	0,57 (0,37; 0,87)*	
<b>Fő MR végpontok</b>		
Az új vagy növekvő T2-léziók korrigált száma, Becsült érték (95%-os CI) <i>Becsült érték (95%-os CI), a post-hoc elemzéseket is a kiindulási T2-léziók számához korrigálták</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>
Relatív kockázat (95%-os CI) Relatív kockázat (95%-os CI), <i>a post-hoc elemzéseket is a kiindulási T2-léziók számához korrigálták</i>	0,45 (0,29, 0,71)** <i>0,67 (0,45; 0,99)*</i>	
A Gd-halmozódó T1-léziók korrigált száma, Becsült érték (95%-os CI)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Relatív kockázat (95%-os CI)	0,25 (0,13; 0,51)***	
<sup>^</sup> $p \geq 0,05$ a placeboval összehasonlítva, * $p < 0,05$ , ** $p < 0,001$ , *** $p < 0,0001$ A valószínűséget a Kaplan-Meier-módszer alapján becsülték és a 96. hét volt a vizsgálati kezelés vége.		

Az Európai Gyógyszerügynökség a 10 év alatti gyermekek esetén eltekint az AUBAGIO vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől sclerosis multiplex javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

## Felszívódás

A teriflunomid ismételt orális alkalmazásakor a maximális plazma-koncentráció elérési idejének mediánértéke 1–4 óra volt (a dózis beadásától számítva), magas biohasznosulással (megközelítőleg 100%).

A tápláléknak nincs klinikailag számottevő hatása a teriflunomid farmakokinetikájára.

SM-betegek és egészséges önkéntesek adatait tartalmazó populációs farmakokinetikai elemzésekből (PopPK) számított, várt átlagos farmakokinetikai paraméterek alapján lassan alakul ki az egyensúlyi koncentráció (azaz megközelítőleg 100 nap (3,5 hónap) szükséges a dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció 95%-ának eléréséhez), és a becsült AUC akkumulációs arány kb. 34-szeres.

## Eloszlás

A teriflunomid erősen kötődik a plazmaproteinekhez (>99%), valószínűleg az albuminhoz, és főként a plazmában oszlik el. A disztribúciós térfogat 11 l egyetlen intravénás (iv.) alkalmazás után. Ez azonban valószínűleg alulbecsüli a tényleges adatot, mert patkányoknál széles körű szervi eloszlást figyeltek meg.

## Biotranszformáció

A teriflunomid mérsékelten metabolizálódik, és ez a plazmában észlelhető egyetlen komponens. A teriflunomid elsődleges biotranszformációs útja a hidrolízis. Az oxidáció csak kisebb szerepet játszik. A másodlagos útvonalak közé tartozik az oxidáció, az N-acetiláció és a szulfát konjugáció.

## Elimináció

A teriflunomid a gastrointestinalis traktusban választódik ki, főként az epén keresztül, változatlan hatóanyag formájában, és az a legvalószínűbb, hogy közvetlen szekréción keresztül. A teriflunomid a BCRP efflux transzporter szubsztrátja, amely szerepet játszhat a közvetlen szekréción. 21 nap alatt az alkalmazott dózis 60,1%-a választódik ki a székletben (37,5%) és a vizeletben (22,6%) keresztül. A kolesztiraminos gyorsított eliminációs eljárás során további 23,1% kiválasztódását észlelték (főként a székletben). SM-betegek és egészséges önkéntesek adatait tartalmazó populációs farmakokinetikai modellből számított, előrejelzett (várt) egyéni farmakokinetikai paraméterek alapján  $t_{1/2z}$  mediánértéke megközelítőleg 19 nap 14 mg teriflunomid ismételt alkalmazása után. Egyetlen intravénás alkalmazás után a teriflunomid teljesest-clearance értéke 30,5 ml/óra.

### *Gyorsított eliminációs eljárás: Kolesztiramin és orvosi szén*

A teriflunomid keringésből való eliminációja gyorsítható kolesztiramin vagy orvosi szén alkalmazásával, ami valószínűleg a reabszorpciós folyamatokat szakítja meg intestinalis szinten. A teriflunomid eliminációjának gyorsítását célzó 11 napos eljárás (a teriflunomid kezelés leállítása után 8 g kolesztiramin naponta háromszor vagy 4 g kolesztiramin naponta háromszor vagy 50 g orvosi szén naponta kétszer) során mért teriflunomid-koncentrációk azt mutatták, hogy ezek az eljárások hatásosak a teriflunomid eliminációjának gyorsításában: 98%-ot meghaladó csökkenést eredményeztek a teriflunomid plazma-koncentrációjában; a kolesztiramin ezt a hatást gyorsabban érte el, mint az orvosi szén. A teriflunomid leállítása, és napi háromszor 8 g kolesztiramin alkalmazásának megkezdésétől számítva a teriflunomid plazma-koncentrációja 52%-kal csökkent az 1. nap végére, 91%-kal a 3. nap végére, 99,2%-kal a 7. nap végére és 99,9%-kal a 11. nap végére. A háromféle eliminációs eljárás közül azt kell választani, amelyiket a beteg a legjobban tolerálja. Ha a beteg nem tolerálja jól a napi háromszori 8 g kolesztiramint, helyette napi háromszori 4 g kolesztiramin is alkalmazható. Másik megoldásként orvosi szén is alkalmazható (a 11 napnak nem feltétlenül kell egymást követő napnak lennie, csak akkor, ha indokolt a teriflunomid plazma-koncentrációjának ilyen gyors csökkentése).

## Linearitás/nem-linearitás

A szisztémás expozíció dózisarányosan növekszik, ha a teriflunomid orális dózist 7 mg-ról 14 mg-ra növelik.

## Jellemzők különleges betegcsoportokban

### *Nemek, és idők*

A PopPK elemzés alapján egészséges alanyoknál és SM-betegeknél azonosítottak néhány tényezőt, amelyek természetüknél fogva variabilitást okoznak: életkor, testtömeg, nem, rassz, valamint albumin- és bilirubinszint. Ezeknek a tényezőknek a hatása azonban korlátozott ( $\leq 31\%$ ).

### *Májkárosodás*

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodás nem volt hatással a teriflunomid farmakokinetikájára. Ezért enyhe vagy közepes fokú májkárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra. Viszont a teriflunomid ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegekben (lásd 4.2 és 4.3 pont).

### *Vesekárosodás*

Súlyos vesekárosodás nem volt hatással a teriflunomid farmakokinetikájára. Ezért enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség dózismódosításra.

### *Gyermekek és serdülők*

A naponta egyszer 14 mg teriflunomiddal kezelt 40 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, a steady-state expozíció megegyezett az ugyanekkora dózissal kezelt felnőttekével.

A naponta egyszer 7 mg teriflunomiddal kezelt, legfeljebb 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt steady-state expozíció a naponta egyszer 14 mg-mal kezelt felnőtteknél megfigyelt tartományban volt.

Az egyéneknél megfigyelt mélyponti steady-state koncentrációk nagy variabilitást mutattak, a felnőtt SM-betegeknél megfigyeltékhez hasonlóan.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Ismételt dózisú toxicitás

Egereknek 3, patkányoknak 6 és kutyáknak 12 hónapig ismételten adott orális teriflunomid esetében megállapították, hogy a toxicitás fő célpontjai a következők voltak: csontvelő, nyirokszervek, szájüreg/gastrointestinalis traktus, reproduktív szervek és a pancreas. Vörösvértestekre kifejtett oxidatív hatást is megfigyeltek. A csontvelőre és/vagy a nyirokszervekre kifejtett hatásokkal voltak kapcsolatosak a következő hatások: anaemia, csökkent thrombocyta-szám és az immunrendszerre kifejtett hatások, köztük leukopenia, lymphopenia és másodlagos fertőzések. A hatások többsége a vegyület alapvető hatásmechanizmusát (a sejtosztódás gátlását) tükrözi. Az emberekkel összehasonlítva az állatok érzékenyebbek a teriflunomid farmakológiájára és ezért a toxicitására is. Ennek következtében állatokban a humán terápiás szinttel vagy annál alacsonyabb szinttel ekvivalens expozíció esetén is megfigyeltek toxicitást.

### Genotoxikus és karcinogén hatás

A teriflunomid nem volt mutagén *in vitro* vagy klasztogén *in vivo*. Az *in vitro* észlelt klasztogenitást feltehetőleg a DHO-DH gátlás farmakológiájából adódó nukleotid pool kiegyensúlyozatlansággal kapcsolatos közvetett hatás magyarázza. A TFMA (4-trifluormetilánilin) minor metabolit mutagenitást és klasztogenitást okozott *in vitro*, de *in vivo* nem.

Patkányoknál és egereknél nem észleltek karcinogénitásra utaló jeleket.

### Reprodukciós toxicitás

A patkányok termékenysége változatlan maradt, annak ellenére, hogy a teriflunomid nemkívánatos hatásokat (pl. csökkent spermiumszámot) váltott ki a hímek reproduktív szerveire. Nem jelent meg külső malformatio olyan hímnemű patkányok utódain, akiknek teriflunomidot adtak nem kezelt nőstény patkányokkal való párosítás előtt. A teriflunomid embriotoxikus és teratogén volt patkányoknál és nyulaknál a humán terápiás tartományba eső dózisokban. Az utódokon jelentkező nemkívánatos hatásokat olyankor is megfigyeltek, amikor teriflunomidot adtak patkányoknak a vemhesség, illetve a szoptatás alatt. A teriflunomid-kezeléséből

származó, férfiak által mediált embryo-foetalis toxicitás kockázata alacsonynak tekinthető. Kezelt férfi beteg ondójától származó becsült plazmaexpozíció a nőben várhatóan 100-szor alacsonyabb, mint 14 mg orális teriflunomid plazmaexpozíciója.

#### Juvenilis toxicitás

Fiatal patkányoknál, az elválasztástól az ivarérettségig 7 hétig, szájon át adott teriflunomid, nem gyakorolt kedvezőtlen hatást a növekedésre, a fizikai vagy neurológiai fejlődésre, a tanulásra és a memóriára, a lokomotoros aktivitásra, a szexuális fejlődésre vagy a fertilitásra. A kedvezőtlen hatások a következők voltak: anaemia, a lymphoid reakciókészség csökkenése, a T-sejt dependens antitestválasz dóziszfüggő csökkenése és az IgM és IgG koncentráció nagymértékű csökkenése, amelyek általában egybeestek a felnőtt patkányokkal végzett, ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban megfigyelttel. Ugyanakkor, a fiatal patkányoknál megfigyelt B-sejt emelkedést a felnőtt patkányoknál nem figyelték meg. Ezen különbség jelentősége nem ismert. A többi megfigyelés többsége teljesen reverzibilis volt. Az állatok nagy teriflunomid-érzékenysége miatt, a fiatal patkányoknál alkalmazott adagok alacsonyabbak voltak, mint a gyermekeknél és serdülőknél javasolt maximális humán dózisok (MRHD).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tabletta mag:

laktóz-monohidrát  
kukoricakeményítő  
mikrokristályos cellulóz  
nátrium-keményítő-glikolát („A” típus)  
hidroxipropilcellulóz  
magnézium-sztearát

#### Tabletta bevonat\*

*7 mg filmtabletta*  
hipromellóz  
titán-dioxid (E171)  
talkum  
makrogol 8000  
indigókármin alumínium lakk (E132)  
sárga vas-oxid (E172)

*14 mg filmtabletta*  
hipromellóz  
titán-dioxid (E171)  
talkum  
makrogol 8000  
indigókármin alumínium lakk (E132)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

### AUBAGIO 7 mg filmtabletta

Poliamid/alumínium/polivinil klorid -alumínium buborékcsoomagolások levélben (28 filmtabletta), a levél pedig 28 filmtablettát tartalmazó dobozokban.

### AUBAGIO 14 mg filmtabletta

Poliamid/alumínium/polivinil klorid -alumínium buborékcsoomagolások levelekben (14 és 28 filmtabletta), a levelek pedig 14, 28, 84 (3 db 28 tablettát tartalmazó levél) és 98 (7 db 14 tablettát tartalmazó levél) filmtablettát tartalmazó dobozokban.

Poliamid/alumínium/polivinil klorid -alumínium adagonként perforált buborékcsoomagolások, 10 × 1 filmtablettát tartalmazó dobozokban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franciaország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

### AUBAGIO 7 mg filmtabletta

EU/1/13/838/006 28 tabletta

### AUBAGIO 14 mg filmtabletta

EU/1/13/838/001 14 tabletta  
EU/1/13/838/002 28 tabletta  
EU/1/13/838/003 84 tabletta  
EU/1/13/838/004 98 tabletta  
EU/1/13/838/005 10×1 tabletta

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. augusztus 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. május 28.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján ([http://  
http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**



## **A. A VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

AUBAGIO 7 mg filmtabletta

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

AUBAGIO 14 mg filmtabletta

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

#### • **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A bevezetést megelőzően a forgalomba hozatali engedély (MAH) jogosultja minden Tagállamban megegyezik az oktató programot illetően az illetékes nemzeti hatósággal.

A MAH gondoskodik arról, hogy az illetékes nemzeti hatóságokkal történt megbeszélést és megegyezést követően minden olyan Tagállamban, ahol az AUBAGIO forgalomba kerül, a bevezetéskor és a bevezetést követően minden orvos számára, aki várhatóan alkalmazni fogja az AUBAGIO-t, a következő dokumentumokat biztosítja:

- Alkalmazási előírás
- Orvosoknak szóló oktatási anyag
- Betegeknél szóló oktató kártya

Az Orvosoknak szóló oktatási anyag a következő fontos elemeket fogja tartalmazni:

1. Az első felírásakor és azt követően rendszeresen, az orvosnak részletesen meg kell beszélnie a betegével az AUBAGIO használata során felmerülhető biztonságossági aggályokat, beleértve az elvégzendő tesztek és óvintézkedéseket a biztonságos használat érdekében:
  - Hepatikus hatások kockázata
    - Májfunkciós tesztek elvégzése szükséges a terápia megkezdése előtt és megfelelő időközönként utána
    - Meg kell tanítani a betegnek a májbetegség klinikai jeleit és tüneteit, valamint azt, hogy ezek közül bármi is jelentkezik, jelentenie kell az orvosnak.
  - A teratogenitás lehetséges kockázata
    - A fogamzóképes nők, köztük a serdülők/szüleik-gondviselőik emlékeztetése arra vonatkozóan, hogy az AUBAGIO várandós nőknél ellenjavallt és arra, hogy a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és után
    - A terhesség lehetőségének rendszeres értékelése nőknél, ideértve a 18 évesnél fiatalabb betegeket is
    - A lánygyermeknek és/vagy a lánygyermek szüleinek/gondviselőinek el kell mondani, hogy tájékoztatniuk kell a kezelőorvost arról, ha az AUBAGIO-val kezelt lánygyermek először menstruálni kezd. A fogamzóképesé vált nőbeteggel meg kell beszélni a fogamzásgátlás módjait és a magzatra gyakorolt esetleges kockázatokat.
    - A terápia megkezdése előtt a terhesség lehetőségének vizsgálata
    - A fogamzóképes fiatal nőbetegeket meg kell tanítani a teriflunomid alkalmazása alatti és utáni, megfelelő fogamzásgátlás fontosságára
    - Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha abbahagyja a fogamzásgátlást, vagy a fogamzásgátlási módszer megváltoztatása előtt
    - Ha a nőbeteg annak ellenére terhes lesz, hogy fogamzásgátló módszert használt, az AUBAGIO alkalmazását abba kell hagynia, és azonnal az orvosához kell fordulnia, aki a következőket kell tegye:
      - Meg kell fontolni és meg kell beszélni a beteggel a gyorsított eliminációs eljárás lehetőségét
      - Bízgatni kell a betegeket, hogy jelentkezzenek a terhességi regiszterbe (azokban az országokban, ahol van terhességi regiszter)

- Fel kell vennie a kapcsolatot az adott ország nemzeti regiszter koordinátorával, aki a terhességi regiszterbe történő felvételt intézi (azokban az országokban, ahol van terhességi regiszter).
  - Magas vérnyomás kockázata
    - Az anamnézis ellenőrzése magas vérnyomás irányában, és hogy a kezelés ideje alatt a vérnyomást ennek megfelelően kezelni kell
    - A vérnyomás ellenőrzésének szükségessége a terápia megkezdése előtt és megfelelő időközönként az alkalmazás során
  - Hematológiai kockázatok
    - Fel kell hívni a figyelmet a vörsejtszám (főként a fehérvérsejteket érintő) csökkenésének kockázatára és a teljes vérkép vizsgálatának szükségességére a kezelés megkezdése előtt és megfelelő időközönként a terápia alatt, a klinikai jelek és tünetek függvényében.
  - Fertőzések/Súlyos fertőzések kockázata
    - Fel kell hívni a beteg figyelmét arra, hogy fertőzés jeleinek/tüneteinek jelentkezésekor vagy ha a beteg másik, immunrendszert befolyásoló gyógyszert szed, forduljon orvosához. Súlyos fertőzés jelentkezése esetén megfontolandó a gyorsított eliminációs eljárás.
2. Egy emlékeztetőt arra vonatkozóan, hogy a betegnek/törvényes képviselőnek oda kell adni a Betegeknek szóló oktató kártyát, amelyet ki kell tölteni az elérhetőségeivel, és azt, hogy szükség esetén a Betegeknek szóló oktató kártyát pótolni kell.
  3. Egy emlékeztetőt arra vonatkozóan, hogy a kezelés alatt rendszeresen, minden vizit alkalmával, de legalább évente, beszélje át a beteggel/törvényes képviselővel a Betegeknek szóló oktató kártya tartalmát.
  4. Fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy keresse fel kezelőorvosát/háziorvosát, ha a Betegkártyán szereplő klinikai jelek és tünetek bármelyikét tapasztalja.
  5. A beteget informálni kell egy opcionális lehetőségről: kérése estén az „smutitars” weboldalon keresztül, lehetséges egy időközönkénti emlékeztető kérése, amely a folyamatos fogamzásgátlás szükségességére emlékezteti a kezelés ideje alatt.
  6. A gyógyszer ismételt felírásakor ellenőrzik a nemkívánatos eseményeket, megbeszélik a folyamatosan fennálló kockázatokat és azok megelőzését, és tesztek végeznek a megfelelő ellenőrzés lefolytatásának biztosítására.

A Betegeknek szóló oktató kártya összhangban van a kísérőiratokkal és a következő fontos elemeket tartalmazza:

1. Egy emlékeztető a beteg és a kezelésében résztvevő minden orvos számára, hogy a beteget teriflunomiddal kezelik, egy olyan gyógyszerrel, amely:
  - Várandós nőknél ellenjavallt
  - Fogamzóképes nőbetegeknél egyidejűleg alkalmazott, hatékony fogamzásgátlást igényel
  - Egy terhességi teszt elvégzését igényli a terápia megkezdése előtt
  - Hat a májfunkciókra
  - A vörsejtek számát és az immunrendszert befolyásolja
2. Információk a beteg oktatásához a fontos mellékhatásokkal kapcsolatban:
  - Amely felhívja a figyelmet a májbetegség vagy fertőzés bizonyos klinikai jeleire és tüneteire, és ha ezek közül bármelyik is jelentkezik, azonnal keresse fel kezelőorvosát
  - Egy emlékeztető nőbetegek számára, hogy tájékoztassák kezelőorvosukat arról, ha szoptatnak
  - Emlékeztető a fogamzóképes nőbetegek részére, ideértve a lánygyermekeket és szüleiket/gondviselőiket, arról, hogy
    - Hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni a teriflunomid-kezelés ideje alatt és után
    - A kezelőorvos tájékoztatni fogja őket a magzatra gyakorolt esetleges kockázatokról és a hatékony fogamzásgátlás szükségességéről.
    - A teriflunomid szedését azonnal abba kell hagyni és azonnal fel kell keresni a kezelőorvost, ha a terhesség gyanúja felmerül.
  - Emlékeztető szülőknek/gondviselőknek vagy lánygyermekeknek arról, hogy:

- Azonnal vegyék fel a kapcsolatot a kezelőorvossal, ha a lánygyermek először menstruálni kezd, hogy tájékoztatást kapjanak a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokról és a fogamzásgátlás szükségességéről.
  - Terhesség esetén:
    - Emlékeztető a beteg és a kezelőorvos számára a gyorsított eliminációs eljárásról.
    - Emlékeztető a beteg és a kezelőorvos számára a terhességi regiszterről (azokban az országokban, ahol van terhességi regiszter).
  - Emlékeztető a beteg számára, hogy a Betegeknek szóló oktató kártyát mutassa meg kezelése során az orvosoknak (különösen sürgősségi ellátáskor, vagy, ha új orvosok kezelik)
  - A kezelés kezdetének első napját valamint a felíró orvos elérhetőségi adatait szükséges feljegyezni
3. Felhívás a beteg számára, hogy a betegtájékoztatót figyelmesen olvassa végig

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 7 mg filmtabletta  
teriflunomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7 mg teriflunomid filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

#### 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/838/006 28 tableta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTŰNTETETT INFORMÁCIÓK**

AUBAGIO 7 MG

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



## A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### GYÓGYSZERLEVÉL

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 7 mg filmtabletta  
teriflunomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7 mg teriflunomid filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

##### Naptári napok:

Hét  
Ke  
Sze  
Csü  
Pén  
Szo  
Vas

További információ az Aubagio-ról

QR kód helye + [www.qr-aubagio-sanofi.eu](http://www.qr-aubagio-sanofi.eu)

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS A LEVÉLHEZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

AUBAGIO 7 mg filmtabletta

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 14 mg filmtabletta  
teriflunomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

14 mg teriflunomid filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta  
28 filmtabletta  
84 (3 db 28 tablettát tartalmazó levél) filmtabletta  
98 (7 db 14 tablettát tartalmazó levél) filmtabletta  
10 x 1 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AUBAGIO 14 MG

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÖZBENSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### LEVÉL

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

AUBAGIO 14 mg filmtabletta  
teriflunomid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

14 mg teriflunomid filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta  
28 filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra

##### Naptári napok

Hét  
Ke  
Sze  
Csü  
Pén  
Szo  
Vas

További információ az Aubagio-ról  
QR kód helye + [www.qr-aubagio-sanofi.eu](http://www.qr-aubagio-sanofi.eu)

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franciaország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**EGYSÉGADAGOS BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

AUBAGIO 14 mg tableta  
teriflunomid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS A LEVÉLHEZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

AUBAGIO 14 mg

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### AUBAGIO 7 mg filmtabletta AUBAGIO 14 mg filmtabletta teriflunomid

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az AUBAGIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AUBAGIO alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az AUBAGIO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AUBAGIO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az AUBAGIO és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az AUBAGIO hatóanyaga a teriflunomid. Ez egy úgy nevezett immunmoduláns szer, az immunrendszer szabályozása által korlátozza annak az idegrendszer ellen irányuló támadását.

#### **Milyen betegségek esetén alkalmazható az AUBAGIO?**

Az AUBAGIO relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben (RRSM) szenvedő felnőtt és (10 éves és idősebb) gyermek és serdülőkorú betegek kezelésére szolgál.

#### **Mi a szklerózis multiplex?**

A szklerózis multiplex (rövidítve: SM) hosszan tartó betegség, amely a központi idegrendszerre van hatással. A központi idegrendszer az agyból és a gerincvelőből áll. A szklerózis multiplexben kialakuló gyulladás károsítja a központi idegrendszer idegeit körülvevő hüvelyt (az úgynevezett mielint). A mielin elvesztését demielinizációnak nevezik. Ennek hatására az idegek nem fognak megfelelően működni.

Relapszáló szklerózis multiplexnek nevezik a betegségnek azt a formáját, amikor a beteg állapota időnként rosszabbodik, vagyis a nem megfelelően működő idegek miatt súlyosbodnak a testi tünetei. Ezek a tünetek betegenként eltérhetnek, de általában köztük vannak az alábbiak:

- járási nehézség
- látászavarok
- egyensúly problémák.

A relapszusok (visszaesések) elmúltával a tünetek teljesen eltűnhetnek, de egy idő után néhány tünet már a relapszusok között is megmarad. Ez olyan testi akadályozottságot okozhat, amely megnehezítheti a napi életvitelt.

#### **Hogyan hat az AUBAGIO?**

Az AUBAGIO segít megvédeni a központi idegrendszert az immunrendszer okozta támadásoktól azáltal, hogy korlátozza a fehérvérsejtek (limfociták) növekedését. Ez gátolja a SM-ben kialakuló, idegsejt-károsodást okozó gyulladást.

## 2. Tudnivalók az AUBAGIO alkalmazása előtt

### Ne szedje az AUBAGIO-t:

- ha allergiás a teriflunomidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha teriflunomid- vagy leflunomid-kezelés után jelentkezett már Önnél súlyos bőrkiütés vagy bőrhámlás, hólyagképződés és/vagy szájfekélyek,
- ha súlyos májproblémái vannak,
- ha Ön **terhes** vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége,
- ha egy súlyos problémája van, amely hatással van az immunrendszerére pl. szerzett immunhiányos szindróma (AIDS),
- ha súlyos csontvelő-problémája van, vagy ha vérében túl kevés a vörösvértest, a fehérvérsejt vagy a vérlemezke (trombocita),
- ha valamilyen súlyos fertőzése van,
- ha súlyos veseproblémái vannak, amely művesekezelést igényel,
- ha vérében nagyon kevés a fehérje (hipoproteinémia),

Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AUBAGIO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha májproblémái vannak és/vagy nagy mennyiségű alkoholt fogyaszt. Kezelőorvosa vérvételt kérhet annak ellenőrzésére, hogy mennyire jól működik az Ön mája; erre sor kerülhet a kezelés előtt és alatt is. Ha a vérvétel azt mutatja, hogy májbetegsége van, akkor kezelőorvosa leállíthatja az AUBAGIO-kezelést. Kérjük, olvassa el a 4. pontot.
- ha magas a vérnyomása (hipertónia), függetlenül attól, hogy gyógyszerrel karbantartott-e a vérnyomása vagy sem. Az AUBAGIO kissé megnövelheti a vérnyomást. Kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt, majd ezt követően rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását. Kérjük, olvassa el a 4. pontot.
- ha fertőzése van. Az AUBAGIO szedésének megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy elegendő fehérvérsejt és vérlemezke (trombocita) van-e az Ön vérében. Az AUBAGIO csökkenti a fehérvérsejtek számát a vérében, amely befolyásolhatja a fertőzésekkel szembeni védekezési képességét. Kezelőorvosa olyankor is vérvételt fog kérni a fehérvérsejtek számának ellenőrzésére, ha Ön úgy érzi, hogy elkapott valamilyen fertőzést. Kérjük, olvassa el a 4. pontot.
- ha súlyos bőrreakciója van.
- ha légzőszervi panaszai vannak.
- ha gyengeség, zsibbadás és fájdalom van a kezeiben és lábaiban.
- ha oltást fog kapni.
- ha leflunomidot szed az AUBAGIO-val együtt.
- ha most áll át az AUBAGIO-ra vagy fordítva.
- ha egy specifikus vérvizsgálatra (kalciumszint-meghatározás) vár. Előfordulhat a kalciumszint tévesen alacsony értéke.

### Légzőszervi reakciók

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha megmagyarázhatatlan köhögés vagy nehézlégzés (légszomj) jelentkezik Önnél. Kezelőorvosa további vizsgálatokat írhat elő.

### Gyermekek és serdülők

Az AUBAGIO nem alkalmazható 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mivel ilyen korcsoportú SM betegeknél nem végeztek vizsgálatokat.

A fent felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések a gyermekekre és a serdülőkre is vonatkoznak. A következő információk a gyermeknek és gondviselőiknek fontosak:

- a hasnyálmirigy gyulladását figyelték meg teriflunomiddal kezelt betegeknél. A kezelőorvos vérvizsgálatokat rendelhet gyermekénél a hasnyálmirigygyulladás gyanúja esetén.

### Egyéb gyógyszerek és az AUBAGIO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a recept nélkül kapható készítményekre is vonatkozik.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi hatóanyagok valamelyikét szedi:

- leflunomid, metotrexát, valamint más gyógyszerek, amelyek hatással vannak az immunrendszerre (ezeket általában immunszuppresszív gyógyszereknek vagy immunszuppresszánsoknak, immunmodulánsoknak nevezik)
- rifampicin – tuberkulózis vagy más fertőzések kezelésére
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin – epilepszia kezelésére
- közöséges orbáncfű (gyógynövénytartalmú gyógyszer – depresszió kezelésére)
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid vagy roziglitazon – cukorbetegség kezelésére
- daunorubicin, doxorubicin, paklitaxel vagy topotekán – rákbetegség kezelésére
- duloxetin – depresszió kezelésére, húgyúti inkontinencia vagy cukorbeteg vesebetegségének kezelésére
- aloszetron – súlyos hasmenés kezelésére
- teofillin – asztma kezelésére
- tizanidin – izomlazító
- warfarin – vérhígító (antikoaguláns) vérrögképződés megelőzésére
- szájon át szedett fogamzásgátlók (etinilösztadiol, levonorgesztrel)
- cefaklór, benzilpenicillin (penicillin G), ciprofloxacín – fertőzések kezelésére
- indometacin, ketoprofen – fájdalomcsillapításra vagy gyulladás csökkentésére
- furoszemid – szívbetegek kezelésére
- cimetidin – gyomorsav csökkentésére
- zidovudin – AIDS kezelésére
- rozuvasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin – magas koleszterinszint ellen
- szulfaszalazin – gyulladásos bélbetegség vagy reumás ízületi gyulladás kezelésére
- kolesztiramin magas koleszterinszint kezelésére vagy májbetegség esetén a viszketés enyhítésére
- orvosi szén a gyógyszerek vagy más anyagok felszívódásának csökkentésére

### **Terhesség és szoptatás**

**Ne szedje az AUBAGIO-t, ha Ön terhes, vagy azt hiszi, hogy terhes lehet.** Ha az AUBAGIO-t terhesen kezdi szedni, vagy a szedése közben teherbe esik, megnő annak valószínűsége, hogy születendő gyermekénél rendellenességek lesznek. Fogamzóképes nők kizárólag úgy szedhetik ezt a gyógyszert, ha közben megbízható fogamzásgátló módszert alkalmaznak.

Ha az AUBAGIO-kezelésben részesülő lánygyermeké először kezd menstruálni, Önnek tájékoztatnia kell erről a kezelőorvost, aki ismertetni fogja a fogamzásgátló módszereket és a terhesség esetén fennálló, magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokat.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha azt tervezi, hogy az AUBAGIO-kezelés befejezése után gyermeket szeretne, mert ilyenkor vérvétellel ellenőrizni kell majd, hogy a vérből kiürült-e már ez a gyógyszer, mielőtt megpróbál teherbe esni. A hatóanyag kiürülése természetes úton akár 2 évig is eltarthat. Ez a kiürülési folyamat lecsökkenthető néhány hét időtartamra bizonyos gyógyszerek szedésével, amelyek felgyorsítják az AUBAGIO-nak a szervezetből való távozását.

Mindkét esetben vérvétellel kell ellenőrizni, hogy a hatóanyag megfelelő mértékben kiürült-e az Ön szervezetéből, vagyis a vérben már olyan kevés AUBAGIO maradt, hogy biztonságosan teherbe eshet; ehhez kezelőorvosától jóváhagyást kell kérnie.

A laboratóriumi vizsgálatokkal kapcsolatos további információkért forduljon kezelőorvosához.

Ha az AUBAGIO-kezelés alatt, illetve a kezelés vége utáni két évben azt gyanítja, hogy terhes, akkor abba kell hagynia az AUBAGIO szedését és **azonnal** fel kell keresnie kezelőorvosát egy terhességi teszt érdekében. Ha a teszt azt mutatja, hogy Ön terhes, akkor kezelőorvosa valószínűleg javasolni fog bizonyos gyógyszereket, amelyek gyorsan és hatékonyan kiürítik az AUBAGIO-t az Ön szervezetéből, és így kisebb lesz a születendő gyermekét fenyegető kockázat.

### Fogamzásgátlás

Az AUBAGIO-kezelés alatt végig és a kezelés után is hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. A teriflunomid még sokáig a vérében marad azután is, hogy már nem szedi. Ezért a kezelés vége után is folytatni kell a hatékony fogamzásgátlást.

- Ezt mindaddig be kell tartani, amíg a vérében lévő AUBAGIO elég alacsony szintre nem csökken – ezt kezelőorvosa fogja ellenőrizni.
- Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyik a legalkalmasabb fogamzásgátlási módszer az Ön számára; és olyankor is beszéljen vele, ha valamilyen oknál fogva változtatni kell a fogamzásgátlási módszeren.

Ne szedje az AUBAGIO-t, amíg szoptat, mert a teriflunomid bekerül az anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AUBAGIO szédülést okozhat, ami ronthatja az Ön koncentráció- és a reakcióképességét. Ha ilyen mellékhatást észlel, ne vezessen járművet és ne kezeljen gépet.

### **Az AUBAGIO laktózt tartalmaz**

Az AUBAGIO laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa már korábban figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **Az AUBAGIO nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni az AUBAGIO-t?**

Az AUBAGIO-kezelést szklerózis multiplex kezelésében jártas orvos fogja felügyelni.

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

### **Felnőttek**

A készítmény ajánlott adagja naponta egy 14 mg-os tablettá.

### **Gyermekek és serdülők (10 éves vagy idősebb)**

Az adag a testtömegtől függ:

- 40 kg testtömeg feletti gyermekeknél és serdülőknél: naponta egy 14 mg-os tablettá
- 40 kg vagy ennél alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél: naponta egy 7 mg-os tablettá

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknek a testtömege stabilan 40 kg felett van, a kezelőorvos napi 14 mg-os adagot ír elő.

### **Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja**

Az AUBAGIO-t szájon át kell bevenni. Az AUBAGIO-t naponta egyszer kell bevenni, egy adagban, bármely napszakban.

A tablettát egészben kell lenyelni egy kis vízzel.

Az AUBAGIO étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

### **Ha az előírtnál több AUBAGIO-t vett be**

Ha túl sok AUBAGIO-t vett be, azonnal hívja fel kezelőorvosát. A 4. pontban leírt mellékhatásokhoz hasonlókat tapasztalhat.

### **Ha elfelejtette bevenni az AUBAGIO-t**

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Vegye be a következő adagot a tervezett időpontban.

## **Ha idő előtt abbahagyja az AUBAGIO szedését**

Kezelőorvosával való előzetes megbeszélés nélkül ne hagyja abba az AUBAGIO szedését, és ne is módosítsa az adagolást.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ez a gyógyszer a következő mellékhatásokat okozhatja.

### **Súlyos mellékhatások**

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek vagy súlyossá válhatnak. **Azonnal szójjon kezelőorvosának**, ha a ezek bármelyikét észleli.

### **Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a hasnyálmirigy gyulladása, amelynek tünete lehet a hasi fájdalom, hányinger és hányás (gyakorisága gyermekeknél és serdülőknél gyakori, felnőtteknél nem gyakori).

### **Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- allergiás reakciók, melyek tüneteinek közé tartozhatnak a bőrkiütés, csalánkiütés, az ajak, a nyelv és az arc duzzanata vagy légzési nehézség
- súlyos bőrreakciók, melyek tüneteinek közé tartozhatnak a bőrkiütés, hólyagképződés, láz, vagy fekélyek az Ön szájában
- súlyos fertőzések vagy szepszis (vérmérgezés) (egy potenciálisan életet veszélyeztető fertőzés típus) melyek tüneteinek között szerepelhetnek a magas láz, reszketés, hidegrázás, csökkent vizeletürítés vagy zavartság
- tüdőgyulladás, melynek tüneteinek közé tartozik a légszomj vagy a tartós köhögés

### **Nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- súlyos májbetegség, melynek a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése, a normálnál sötétebb színű vizelet, a megmagyarázhatatlan hányinger vagy hányás, illetve hasi fájdalom lehetnek a tüneteinek.

### **Egyéb mellékhatások** a következő gyakorisággal fordulhatnak elő

#### **Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás
- Hasmenés, hányinger
- Vérvizsgálat által kimutatott, emelkedett GPT (ALAT) -érték (bizonyos májenzimek emelkedett szintje a vérben)
- A haj elvékonyodása

#### **Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Influenza, felső légúti fertőzés, húgyúti fertőzés, hörgőgyulladás, arcüreggyulladás, torokfájás, nyelési nehézség, hólyaghurut, vírusos gyomor- és bélfertőzés, ajakherpesz, fogfertőzés, gégegyulladás, gombás fertőzés a lábon
- Vérvizsgálat által kimutatott: csökkent vörösvértestek száma (vérszegénység), eltérések a májenzimszintekben és a fehérvérsejtszámban (lásd 2. pont), valamint az izom enzim (kreatin foszfokináz) szintjének megemelkedése
- Enyhe allergiás reakciók
- Szorongás
- Bizsergés; gyengeség, zsibbadás, bizsergés vagy fájdalom a derékban vagy a lábszárbán (isiász); zsibbadás, égető érzés, bizsergés vagy fájdalom a kézben és az ujjakban (kéztőalagút szindróma);

- Szívdobogásérzés
- Vérnyomás-emelkedés
- Hányás, fogfájás, felhasi fájdalom
- Bőrkiütések, faggyúmirigy-gyulladás
- Fájdalom az inakban, ízületekben, csontokban vagy izmokban (muszkuloszkeletális fájdalom)
- A szokottnál gyakoribb vizelési inger
- Erős menstruációs vérzés
- Fájdalom
- Erőtlenség vagy gyengeség (aszténia)
- Fogyás

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A vérlemezkek számának csökkenése (enyhe trombocitopénia)
- Fokozott érzékelés vagy érzékenység, főként a bőrön; szúró vagy lüktető fájdalom egy vagy több ideg mentén, a kar vagy láb idegeiben jelentkező probléma (perifériás neuropátia)
- Körömrendellenességek, súlyos bőrreakciók
- Poszttraumás fájdalom
- Pikkelysömör (pszoriázis)
- A száj/ajkak gyulladása
- Nem megfelelő vérzsír (lipid) szintek
- Vastagbélgyulladás (kólitisz)

**Ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Májgyulladás vagy májkárosodás

**Nem ismert** (a rendelkezésre álló adatokból az előfordulás gyakorisága nem állapítható meg)

- Magas vérnyomás a tüdőben

**Gyermekek és serdülők (10 éves és idősebb)**

A fent felsorolt mellékhatások a gyermekekre és a serdülőkre is vonatkoznak. A következő kiegészítő információ a gyermeknek, serdülőknél és gondviselőiknek fontosak:

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A hasnyálmirigy gyulladása

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az AUBAGIO-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a gyógyszerlevélen feltüntetett lejárati idő („Felh.:” és „Felhasználható:”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.



## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az AUBAGIO

A készítmény hatóanyaga a teriflunomid.

#### AUBAGIO 7 mg filmtabletta

- 7 mg teriflunimid filmtablettánként
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát („A” típusú), hidroxipropilcellulóz, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), talkum, makrogol 8000, indigókármin alumínium lakk (E132), és sárga vas-oxid (E172) (lásd 2 pont „Az Aubagio laktózt tartalmaz”).

#### AUBAGIO 14 mg filmtabletta

- 14 mg teriflunimid filmtablettánként
- Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, mikrokristályos cellulóz, nátrium-keményítő-glikolát („A” típusú), hidroxipropilcellulóz, magnézium-sztearát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), talkum, makrogol 8000, indigókármin alumínium lakk (E132) (lásd 2 pont „Az Aubagio laktózt tartalmaz”).

### Milyen az AUBAGIO külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az AUBAGIO 7 mg filmtabletta (tabletta)

A filmtabletta nagyon halvány zöldes-kékes szürke vagy halvány zöldeskék, hatszögű, 7,5 mm-es filmtabletta, egyik oldalán mélynyomással („7”), másik oldalán pedig vésett cégemlékével.

Az AUBAGIO 7 mg filmtabletta dobozokban kerül forgalomba, melyek tartalma: 28 tablettát tartalmazó levél, integrált buboréksomagolásban.

Az AUBAGIO 14 mg filmtabletta (tabletta)

A filmtabletta halvány kék– pasztell kék, ötszögű filmtabletta, egyik oldalán mélynyomással („14”), másik oldalán pedig vésett cégemlékével.

Az AUBAGIO 14 mg filmtabletta dobozokban kerül forgalomba, melyek tartalma:

- 14, 28, 84 vagy 98 tablettát tartalmazó levél, integrált buboréksomagolásban;
- 10 × 1 filmtabletta adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franciaország

### **Gyártó:**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztatót és a biztonságossági információkat tartalmazó betegkártyát a lenti QR-kód leolvasásával is elérheti.

QR kód helye + [www.qr-aubagio-sanofi.eu](http://www.qr-aubagio-sanofi.eu)