

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

AUBAGIO 14 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 14 mg af teriflúnómíði.

Hjálparefni með þekktu verkun: hver tafla inniheldur 72 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 0,3 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Fölbláar til pastelbláar, fimmhyrndar filmuhúðaðar töflur með áletrun á annarri hliðinni („14“) og ígreypstu merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

AUBAGIO er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum, við kastaformi heila- og mænisiggs (MS). (Í kafla 5.1 eru mikilvægar upplýsingar um það þýði sem sýnt hefur verið fram á verkun hjá).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin og eftirlit haft með henni af lækni með reynslu af meðferð heila- og mænisiggs.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af teriflúnómíði er 14 mg einu sinni á sólarhring.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

AUBAGIO skal nota með varúð hjá sjúklingum 65 ára og eldri, þar sem ekki eru fyrirbyggjandi nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, sem ekki eru í skilunarmeðferð.

Sjúklingar með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi, sem voru í skilunarmeðferð, voru ekki rannsakaðir. Ekki má nota teriflúnómíð hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.3).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Teriflúnómíð er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun teriflúnómíðs hjá börnum á aldrinum 10 til yngri en 18 ára. Notkun á ekki við hjá börnum frá fæðingu að 10 ára aldri vegna meðferðar við heila- og mænisiggi. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Filmuhúðuðu töflurnar eru til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með nægilegu vatni. AUBAGIO má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
- Þungaðar konur, eða konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur og eftir að henni lýkur, á meðan plasmabéttni þess er hærri en 0,02 mg/l (sjá kafla 4.6). Útiloka verður þungun áður en meðferð hefst (sjá kafla 4.6).
- Konur með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).
- Ónæmisbrestur, t.d. alnæmi.
- Verulega skert beinmergsstarfsemi eða verulegt blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð.
- Sjúklingar með alvarlega, virka sýkingu mega ekki nota lyfið fyrir en sýkingin er gengin til baka (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, sem eru í skilunarmeðferð, mega ekki nota lyfið, þar sem klínísk reynsla hjá þessum sjúklingahópi er ekki nægileg.
- Alvarlegur skortur á próteini í blóði, t.d. ef um er að ræða nýrungaheilkenni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirlit

Áður en meðferð hefst

Áður en meðferð með teriflúnómíði hefst skal meta eftirfarandi:

- Blóðþrýsting
- Alanínámínótransferasa/glútamínþýruvíntransamínasa í sermi (ALAT/SGPT)
- Heildarblóðkornafjölda, þar með talin deilitalning hvítfrumna og blóðflagnatalning.

Meðan á meðferð stendur

Meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur skal fylgjast reglulega með eftirfarandi:

- Blóðþrýstingi
 - Athuga reglulega
- Alanínámínótransferasa/ glútamínþýruvíntransamínasa í sermi (ALAT/SGPT)
 - Mæla á lifrarendím á að a.m.k. fjögurra vikna fresti fyrstu sex mánuði meðferðar og með reglulegu millibili eftir það.
 - Íhuga á aukið eftirlit þegar AUBAGIO er gefið sjúklingum sem þegar eru með lifrarsjúkdóma, þegar lyfið er gefið ásamt öðrum lyfjum sem geta haft eitúráhrif á lifur eða eins og þörf krefur með tilliti til klínískra vísbendinga og einkenna t.d. óútskýrð ógleði, uppköst, kviðverkir, þreyta, lystarleysi eða gula og/eða dökkt þvag. Mæla á lifrarendím á tveggja vikna fresti fyrstu sex mánuði meðferðar og á að a.m.k. 8 vikna fresti eftir það í 2 ár hið minnsta frá upphafi meðferðar.
 - Við hækkun á ALAT (SGPT) sem er á bilinu 2- og 3-föld eðlileg efri mörk verður að hafa vikulegt eftirlit.

- Heildarblóðkornafjölda skal meta með hliðsjón af klínískum einkennum (t.d. sýkingar) sem koma fram meðan á meðferð stendur.

Aðferð til að hraða brotthvarfi

Brotthvarf teriflúnómíðs úr plasma er hægfara. Ef brotthvarfi er ekki hraðað líða að meðaltali 8 mánuðir þar til plasmabéttni þess er orðin lægri en 0,02 mg/l, en það getur þó tekið allt að 2 ár vegna breytileika á milli einstaklinga. Hraða má brotthvarfi hvenær sem er eftir að meðferð með teriflúnómíði er hætt (sjá nánari upplýsingar í köflum 4.6 og 5.2).

Áhrif á lifur

Hækkun á lifransímum hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu teriflúnómíð (sjá kafla 4.8). Þessi hækkun kom einkum fram innan fyrstu 6 mánaða meðferðar.

Lifarskemmdir af völdum lyfs (DILI) hafa komið fyrir við meðferð með teriflúnómíði, sem geta verið lífshættulegar. Tíminn fram að því að flest tilvik lifarskemmda af völdum lyfs komu fram voru nokkrar vikur eða nokkrir mánuðir eftir að meðferð með teriflúnómíði hófst en lifarskemmdir af völdum lyfs geta einnig komið fram við langvarandi notkun.

Hættan á hækkun á lifransímum og lifarskemmdum af völdum lyfs getur verið meiri hjá sjúklingum sem þegar eru með lifrarsjúkdóma, við samhliðameðferð með öðrum lyfjum sem geta haft eitiráhrif á lifur og/eða við neyslu talsverðs magns af alkóhóli. Því skal fylgjast vel með merkjum og einkennum um lifarskemmdir hjá sjúklingum.

Hætta á meðferð með teriflúnómíði og íhuga að hraða brotthvarfi ef grunur er um lifarskemmdir. Íhuga á að hætta meðferð með teraflúnómíði ef hækkun á lifransímum er (meira en 3-föld efri eðlileg mörk) staðfest.

Ef meðferð er hætt á að taka endurtekin lifrarpróf þangað til eðlilegum gildum transamínasa er náð.

Próteinskortur í blóði

Þar sem teriflúnómíð er mikið próteinbundið og þar sem bindingin er háð albúmínþéttni, má vænta þess að þéttni óbundins teriflúnómíðs í blóðvökva hækki hjá sjúklingum með próteinskort í blóði, t.d. ef um er að ræða nýrungaheilkenni. Ekki á að nota teriflúnómíð hjá sjúklingum með alvarlegan skort á próteini í blóði.

Blóðþrýstingur

Blóðþrýstingur getur hækkað meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur (sjá kafla 4.8). Mæla verður blóðþrýsting áður en meðferð með teriflúnómíði hefst og reglulega eftir það. Veita skal viðeigandi meðferð við blóðþrýstingshækkun, fyrir og meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur.

Sýkingar

Bíða skal með að hefja meðferð með teriflúnómíði hjá sjúklingum með alvarlega, virka sýkingu þar til hún er gengin til baka.

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom ekki fram aukning á alvarlegum sýkingum við notkun teriflúnómíðs (sjá kafla 4.8). Vegna ónæmistemprandi áhrifa teriflúnómíðs ætti þó að meta hvort hætta skuli meðferð með AUBAGIO ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu og endurmeta skal ávinning og áhættu áður en meðferð hefst að nýju. Vegna langs helmingunartíma má íhuga að hraða brotthvarfi með kólestryamíni eða lyfjakolum.

Sjúklingum sem fá meðferð með AUBAGIO skal gefin fyrirmæli um að tilkynna lækni um einkenni sýkinga. Sjúklingar með virka bráðasýkingar eða langvinnar sýkingar eiga ekki að hefja meðferð með AUBAGIO fyrr en sýkingin/sýkingarnar hafa gengið til baka.

Öryggi teriflúnómíðs hjá einstaklingum með dulda berklasýkingu er ekki þekkt, þar sem ekki var skimað kerfisbundið eftir berklum í klínískum rannsóknum. Sjúklinga, sem eru jákvæðir við berklaskimun, skal meðhöndla á hefðbundinn hátt, áður en meðferð með AUBAGIO hefst.

Viðbrögð í öndunarfærum

Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi með teriflúnómíði eftir markaðssetningu. Tilkynnt hefur verið um millivefslungnasjúkdóm og versnun á millivefslungnasjúkdómi sem fyrir er, við meðferð með leflúnómíði sem er móðurefni teriflúnómíðs. Hættan er aukin hjá sjúklingum sem eru með sögu um millivefslungnasjúkdóm meðan á meðferð með leflúnómíði stendur.

Bráð tilfelli millivefslungnasjúkdóms geta komið fram hvenær sem er meðan á meðferð stendur með mismunandi klínískum einkennum. Millivefslungnasjúkdómur getur verið banvænn. Ný einkenni eða versnun á einkennum frá lungum, svo sem stöðugur hósti og mæði, geta gefið ástæðu til að hætta meðferð og gera frekari rannsóknir, eins og við á. Ef nauðsynlegt er að hætta meðferð lyfsins á að íhuga meðferð til að hraða brotthvarfi.

Áhrif á blóð

Greint hefur verið frá meðallækkun, innan við 15% frá upphafsgildi á hvítfrumnafjölda (sjá kafla 4.8). Í varúðarskylni þurfa niðurstöður nýlegra heildarblóðkornatalningar, þar með talið deilitalningar hvítfrumna og blóðflagnatalningar að vera fyrirliggjandi áður en meðferð með AUBAGIO hefst og meta skal heildarblóðkornafjölda meðan á AUBAGIO meðferð stendur eftir því sem klínísk merki og einkenni (t.d. sýkingar) gefa tilefni til.

Hætta á blóðsjúkdómum er aukin hjá sjúklingum sem eru fyrir með blóðskort, hvítfrumnafæð og/eða blóðfagnafæð svo og hjá sjúklingum með skerta beinmergsstarfsemi eða þeim sem eiga á hættu að fá beinmergsbælingu. Ef vart verður við slík áhrif skal íhuga að hraða brotthvarfi (sjá hér fyrir ofan) til að draga úr styrk teriflúnómíðs í plasma.

Sé um alvarlegar eiturverkanir á blóð að ræða, þar með talið blóðfrumnafæð, verður að hætta meðferð með AUBAGIO og annarri samhliða meðferð með mergbælandi lyfjum og íhuga að hraða brotthvarfi teriflúnómíðs.

Húðviðbrögð

Tilvik alvarlegra, stundum banvænna, húðviðbragða þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis, TEN), og lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS) hafa verið tilkynnt vegna AUBAGIO.

Um leið og einkenni í húð og/eða slímhúð (munnbólga með sárum) sjást, sem vekja grunsemdir um alvarlegar, útbreiddar, meiri háttar húðbreytingar (Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju-Lyell's heilkenni, eða lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum) skal hætta meðferð með teriflúnómíði og annarri meðferð sem hugsanlega tengist þeim og hefja strax hröðun brotthvarfs. Í slíkum tilvikum má ekki gefa sjúklingum teriflúnómíð aftur (sjá kafla 4.3).

Greint hefur verið frá nýtilkomnum sóra (þ.m.t. graftarbólusóra) og versnun á sóra sem var áður til staðar meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur. Íhuga mætti að hætta meðferð og hefja hröðun á brotthvarfi með veikindi sjúklingsins og sjúkdómssögu hans í huga.

Úttaugakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum úttaugakvilla hjá sjúklingum sem fá AUBAGIO (sjá kafla 4.8). Hjá flestum sjúklinunum varð breyting til batnaðar eftir að meðferð með AUBAGIO var hætt. Þó voru málalok mjög breytileg, t.d. gekk taugakvillinn til baka hjá sumum sjúklingum og hjá sumum sjúklingum voru einkennin viðvarandi. Íhuga skal að hætta meðferð með AUBAGIO og veita meðferð til að hraða brotthvarfi, ef úttaugakvilli er er staðfestur hjá sjúklingi sem notar AUBAGIO.

Bólusetning

Tvær klínískar rannsóknir hafa sýnt öryggi og verkun við bólusetningu með deyddum mótefnavaka (fyrsta bólusetning) eða endurbólusetningu meðan á meðferð með AUBAGIO stendur. Notkun á veikluðum bóluefnum getur valdið hættu á sýkingum og skal því forðast.

Ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi meðferðir

Þar sem leflúnómíð er móðurefni teriflúnómíðs er ekki mælt með samhliða gjöf teriflúnómíðs og leflúnómíðs.

Samhliða notkun, með æxliseyðandi eða ónæmisbælandi lyfjum sem notuð eru til meðferðar við MS, hefur ekki verið metin. Öryggisrannsóknir, þar sem teriflúnómíð var gefið samhliða interferón beta eða með glatiramerasetati í allt að eitt ár leiddu ekki í ljós sérstök vandamál varðandi öryggi, en hærri tíðni aukaverkana kom fram í samanburði við lyfjagjöf með teriflúnómíði sem einlyfjameðferð. Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaöryggi þessara samsetninga í meðferð við heila- og mænusiggi.

Skipt úr eða í meðferð með AUBAGIO

Á grundvelli klínískra gagna sem tengjast samhliða gjöf teriflúnómíðs og interferón beta eða glatiramerasetats, þarf ekki að bíða áður en meðferð með teriflúnómíði hefst í kjölfar interferóns beta eða glatiramerasetats, eða þegar meðferð með interferón beta eða glatiramerasetati hefst í kjölfar teriflúnómíðs.

Vegna hins langa helmingunartíma natalízúmabs, getur orðið samhliða útsetning og af þeim sökum samhliða áhrif á ónæmiskerfið í allt að 2-3 mánuði eftir að notkun natalízúmabs er hætt, ef notkun AUBAGIO hefst strax. Því skal gæta varúðar þegar sjúklingar skipta úr natalízúmabi yfir í AUBAGIO.

Á grundvelli helmingunartíma fingolimods er 6 vikna hlé án meðferðar nauðsynlegt til að úthreinsun eigi sér stað úr blóðrásinni og 1-2 mánaða hlé er nauðsynlegt svo eitilfrumur nái eðlilegum fjölda eftir að meðferð með fingolimodi er hætt. Ef meðferð með AUBAGIO hefst á þessu tímabili veldur það samfylgdarútsetningu fyrir fingolimodi. Þetta getur valdið samlegðaráhrifum á ónæmiskerfið og því ber að gæta varúðar.

Hjá MS-sjúklingum var miðgildi t1/2z u.þ.b. 19 dagar eftir endurtekna 14 mg skammta. Ef ákvörðun er tekin um að hætta meðferð með AUBAGIO, verður samhliða útsetning fyrir AUBAGIO ef önnur meðferð hefst á tímabili sem nemur 5 helmingunartímum (u.þ.b. 3,5 mánuðir, þó það tímabil kunni að vera lengra hjá sumum sjúklingum). Þetta getur valdið samlegðaráhrifum á ónæmiskerfið og því ber að gæta varúðar.

Laktósi

Þar sem AUBAGIO töflur innihalda laktósa skulu sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, ekki taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Mæling á gildi kalsíumjóna getur verið trufluð

Mælingar gætu sýnt falskt lækkað gildi kalsíumjóna hjá þeim sem fá leflúnómíð og/eða teriflúnómíð (virka umbrotsefni leflúnómíðs) eftir því hvaða aðferðum er beitt við að mæla kalsíumjónir (t.d. blóðgasmælingar). Þess vegna er ástæða til að efast um trúverðugleika mælinga sem sýna lækkuð gildi kalsíumjóna hjá sjúklingum sem fá leflúnómíð eða teriflúnómíð. Ef um slíkar mælingar er að ræða er mælt með því að ákvarða heildarkalsíumgildi í sermi (leiðrétt fyrir albúmíni).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfafraðilegar milliverkanir annarra efna á teriflúnómíð

Helsta umbrotsferli teriflúnómíðs er vatnsrof ásamt minni háttar oxun.

Öflugir virkjar cýtókróm P450 (CYP) og ferja

Samhliða gjöf endurtekinnna skammta (600 mg einu sinni á sólarhring í 22 daga) af rifampicíni (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A virkir), sem og virkja útflæðisferjanna P-glykópróteins [P-gp] og BCRP [breast cancer resistant protein] með teriflúnómíði (70 mg stakur skammtur) leiddi til u.þ.b. 40% minnkunar á útsetningu fyrir teriflúnómíði. Rifampicín og aðra þekkta, öflugra virkja CYP og ferja, svo sem karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín og jóhannesarjurt skal nota með varúð meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur.

Kólestryramín eða lyfjakol

Mælt er með að sjúklingum sem fá teriflúnómíð sé ekki gefið kólestryramín eða lyfjakol samhliða, þar sem það dregur hratt og verulega úr plasmáþéttni, nema ætlunin sé að hraða brottvarfi. Talið er að sú virkni sé vegna truflunar á lifrar-þarma hringrás og/eða skilunar á teriflúnómíði í meltingarvegi.

Lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir teriflúnómíðs á önnur efni

Áhrif teriflúnómíðs á CYP2C8 hvarfefni: repaglíníð

Fram kom hækkun á meðaltali C_{max} og AUC (1,7 föld annars vegar og 2,4 föld hins vegar) repaglíníðs eftir endurtekna skammta teriflúnómíðs, sem gefur til kynna að teriflúnómíð sé hemill á CYP2C8 *in vivo*. Því skal nota lyf sem umbrotin eru af CYP2C8, s.s. repaglíníð, paclitaxel, píóglítazón eða rósíglítazón, af varúð meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur.

Áhrif teriflúnómíðs á getnaðarvarnartöflur til inntöku: 0,03 mg af etínýlestradíóli og 0,15 mg af levónorgestrelí

Fram kom hækkun á meðaltali C_{max} og AUC₀₋₂₄ (1,58 föld annars vegar og 1,54-föld hins vegar) etínýlestradíóls og C_{max} og AUC₀₋₂₄ (1,33 föld annars vegar og 1,41-föld hins vegar) fyrir levónorgestrel eftir endurtekna skammta teriflúnómíðs. Þó þess sé ekki vænst að þessi milliverkun teriflúnómíðs hafi neikvæð áhrif á verkun getnaðarvarnartafna til inntöku, skal hafa hana í huga við val eða aðlögun á meðferð með getnaðarvarnartöflum til inntöku sem notaðar eru samhliða teriflúnómíði.

Áhrif teriflúnómíðs á CYP1A2 hvarfefni: koffín

Endurteknir skammtar teriflúnómíðs lækkuðu meðaltal C_{max} og AUC koffíns (CYP1A2 hvarfefni) um 18% annars vegar og 55% hins vegar, sem gefur til kynna að teriflúnómíð sé veikur virki CYP1A2 *in vivo*. Því skal nota lyf sem umbrotin eru af CYP1A2 (s.s. duloxetín, alósetrón, teófyllín og tizanidín) af varúð meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur, þar sem það getur dregið úr verkun þessara lyfja.

Áhrif teriflúnómíðs á warfarín

Endurteknir skammtar teriflúnómíðs höfðu engin áhrif á lyfjahvörf S-warfaríns, sem bendir til þess að teriflúnómíð hvorki hamli né virkji CYP2C9. Þó kom fram 25% lækun í hámarks alþjólega stöðluðu hlutfalli (INR) þegar teriflúnómíð var gefið samhliða warfaríni í samanburði við warfarín eingöngu. Því er mælt með að fylgjast náið með INR og nánú eftirliti, þegar warfarín er gefið samtímis teriflúnómíði.

Áhrif teriflúnómíðs á hvarfefni ferjur neikvætt hlaðinna lífrænna jóna (OAT3)

Fram kom hækkun á meðaltali C_{max} og AUC (1,43 föld annars vegar og 1,54 föld hins vegar) cefaclors eftir endurtekna skammta teriflúnómíðs sem gefur til kynna að teriflúnómíð sé hemill á OAT3 *in vivo*. Því skal gæta varúðar þegar teriflúnómíð er gefið samhliða hvarfefnum OAT3, s.s. cefaclori, benzylopenisillíni, cíprófloxacíni, indómetacíni, ketóprófeni, fúrósemíði, címetidíni, metótrexati og zídóvúdíni.

Áhrif teriflúnómíðs á hvarfefni BCRP og /eða ferjufjölpéptíðanna B1 og B3 fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (OATP1B1/B3)

Fram kom hækkun á meðaltali C_{max} og AUC (2,65-föld annars vegar og 2,51-föld hins vegar) fyrir rósúvastatín eftir endurtekna skammta teriflúnómíðs. Þó voru engin augljós áhrif af þessari aukningu útsetningar fyrir rósúvastatíni í plasma á virkni HMG-CoA redúktasa. Mælt er með minnkun skammta rósúvastatíns um 50%, þegar það er gefið samhliða teriflúnómíði. Einnig skal gæta varúðar þegar önnur hvarfefni BCRP (t.d. metótrexat, tópotekan, súlfasalazín, daunórúbicín, doxórúbicín) og ferja neikvætt hlaðinna jóna (OATP), einkum HMG-Co redúktasahemlar (t.d. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, metótrexat, nateglíníð, repaglíníð, rifampicín) eru gefin samhliða teriflúnómíði. Fylgjast skal vandlega með merkjum og einkennum óhóflegrar útsetningar fyrir lyfjunum hjá sjúklingum og íhuga skal að minnka skammta þessara lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Notkun hjá körlum

Lítill hætta er talin á eiturverkunum á fósturvísa og fóstur vegna áhrifa sem geta borist frá karli, meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur (sjá kafla 5.3).

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun teriflúnómíðs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Teriflúnómíð getur valdið alvarlegum fæðingargöllum ef það er gefið á meðgöngu. Ekki má nota teriflúnómíð á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og eftir að meðferð lýkur, á meðan þéttni teriflúnómíðs í plasma er meiri en 0,02 mg/l. Á þessu tímabili ættu konur að ræða við lækinn hyggist þær hætta að nota, eða skipta um getnaðarvörn.

Ráðleggja skal sjúklingi að hafa samband við lækni til þess að gangast undir þungunarpróf ef einhver seinkun verður á tíðablæðingum eða ef af einhverjum öðrum ástæðum leikur grunur á þungun. Ef þungunarpróf er jákvætt eiga sjúklingur og læknir að ræða hugsanleg hættuleg áhrif á meðgönguna. Hugsanlegt er að hröð lækkun blóðþéttni teriflúnómíðs, um leið og seinkun verður á tíðablæðingum, með því að hraða brotthvarfi á þann hátt sem er lýst hér á eftir, geti dregið úr hættunni fyrir fóstrið. Ef konur sem eru á teriflúnómíðmeðferð óska eftir að verða þungaðar er mælt með að lyfjagjöf sé hætt og brotthvarfi hraðað, til þess að þéttni innan við 0,02 mg/l náist hraðar (sjá hér fyrir neðan).

Ef brotthvarfi er ekki hraðað má búast við að þéttni teriflúnómíðs í plasma verði yfir 0,02 mg/l í að meðaltali 8 mánuði, en það getur þó tekið suma sjúklinga allt að 2 ár að ná plasmáþéttni innan við 0,02 mg/l. Því skal mæla plasmáþéttni teriflúnómíðs áður en kona byrjar að reyna að verða þunguð. Þegar plasmáþéttni teriflúnómíðsmælist innan við 0,02 mg/l verður að mæla plasmáþéttni aftur eftir a.m.k. 14 daga. Ef plasmáþéttni er lægri en 0,02 mg/l í bæði skiptin er ekki búist við eiturverkunum á fóstur. Hafið samband við markaðsleyfishafa eða fulltrúa hans á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um rannsóknir sýna (sjá kafla 7).

Aðferðir til að hraða brotthvarfi

Eftir að meðferð með teriflúnómíði er hætt:

- Kólestryramín 8 g er gefið þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga, en einnig má gefa kólestryramín 4 g þrisvar sinnum á sólarhring, ef sjúklingur þolir ekki kólestryramín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring,
- Annar kostur er að gefa 50g lyfjakol, duft til inntöku á 12 klst. fresti í 11 daga.

Eftir hröðun brotthvarfs með annarri hvorri aðferðinni þarf þó staðfestingu með tveimur aðskildum prófum með að minnsta kosti 14 daga millibili og biðtíma í einn og hálfan mánuð frá því að plasmáþéttni mælist fyrst undir 0,02 mg/l þar til getnaður á sér stað. Bæði kólestryramín og lyfjakol í duftformi geta haft áhrif á frásog östrógens og prógesteróns, þannig að öryggi getnaðarvarnartafna til inntöku er ekki tryggt meðan á hröðun brotthvarfs með kólestryramíni eða lyfjakoladufti stendur. Því er notkun annarra getnaðarvarna ráðlögð á meðan.

Brjóstgjöf

Dýrarannsóknir sýna að teriflúnómíð skilst út í móðurmjólk. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota teriflúnómíð (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Niðurstöður dýrarannsóknna benda ekki til áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3). Þó að upplýsingar um menn skorti er ekki búist við áhrifum á frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

AUBAGIO hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ef fram koma aukaverkanir á borð við sundl, sem tilkynnt hefur verið um við notkun móðurefnisins leflúnómíðs, kann hæfni sjúklingsins til að einbeita sér og bregðast rétt við að skerðast. Í slíkum tilfellum ættu sjúklingar ekki að aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alls fengu 2.267 sjúklingar teriflúnómíð (1.155 fengu teriflúnómíð 7 mg og 1.112 fengu teriflúnómíð 14 mg) einu sinni á sólarhring í að miðgildi u.þ.b. 672 daga í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (1.045 og 1.002 sjúklingar með teriflúnómíð 7 mg og 14 mg, talið í sömu röð) og einni samanburðarrannsókn með virku lyfi (110 sjúklingar í hvorum teriflúnómíð-meðferðarhópi) á sjúklingum með MS með köstum (kastaform heila- og mænisiggs).

Teriflúnómíð er aðalumbrotsefni leflúnómíðs. Öryggi leflúnómíðs hjá sjúklingum sem eru með iktsýki eða sóraliðbólgu kann að skipta máli þegar MS-sjúklingum er ávísað teriflúnómíði.

Heildargreining samanburðarrannsókna með lyfleysu byggði á 2.047 sjúklingum með heila- og mænisiggs með köstum, sem fengu meðferð með teriflúnómíði einu sinni á sólarhring. Í þessum öryggishóp voru algengustu aukaverkanirnar hjá þeim sjúklingum sem fengu teriflúnómíð: höfuðverkur, niðurgangur, hækkað ALAT gildi, ógleði og hármisssir. Almennu voru höfuðverkurinn, niðurgangurinn, ógleðin og hármisssirinn væg til miðlungs alvarleg, skammvinn og leiddu sjaldan til þess að meðferð var hætt.

Listi yfir aukaverkanir tekinn saman í töflu

Aukaverkanir sem tilkynnt var um vegna AUBAGIO í rannsóknum með lyfleysu, tilkynnt fyrir teriflúnómíð 7 mg eða 14 mg $\geq 1\%$ oftari en fyrir lyfleysu, eru taldar upp hér fyrir neðan. Tíðni var skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki þekkt |
|--|--|---|---|-----------------|----------------------|---|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | | Inflúensa, sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýking, berkjubólga, skútabólga, kokkbólga, blöðrubólga, maga- og garnabólga af völdum veira, áblástur í munni, tannsyking, barkabólga, fótisveppir | | | | Alvarlegar sýkingar þ.m.t. sýklasótt ^a |
| Blóð og eitlar | | Daufkyrningafæð ^b , blóðleysi | Væg blóðflagnafæð (blóðflögur <100G/l) | | | |
| Ónæmiskerfi | | Væg ofnæmisviðbrögð | | | | Ofnæmisviðbrögð (bráð eða síðbúin) þ.m.t. bráða-ofnæmi og ofnæmisbjúgur |
| Geðræn vandamál | | Kviði | | | | |
| Taugakerfi | Höfuðverkur | Náladofi, settaugarbólga, heilkenni úlnliðsganga, | Ofskynnæmi (hyperaesthesia), taugaverkur, úttaugakvilli | | | |
| Hjarta | | Hjartsláttarónot | | | | |
| Æðar | | Háprýstingur ^b | | | | |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | | | | | | Millivefslungn a-sjúkdómur |
| Meltingarfæri | Niðurgangur, ógleði | Verkir í efri hluta kviðar, uppköst, tannverkur | | | | Brisbólga, munnbólga |
| Lifur og gall | Hækkun alanínámínó-transferasa (ALAT) ^b | Hækkun gammaglútamýl-transferasa (GGT) ^b Hækkun aspartatamínó-transferasa ^b | | Bráð lifrabólga | | Lifrarskemmdir af völdum lyfs |
| Efnaskipti og næring | | | | | | Truflun á blóðfitu |
| Húð og undirhúð | Hármissir | Útbrot, þrymlabólur | Naglaraskanir Alvarleg húðviðbrögð ^a | | | Sóri (graftarbólusóri þ.m.t) ^b |
| Stoðkerfi og bandvefur | | Verkir í stoðkerfi, vöðvaþrautir, liðverkir | | | | |

| Flokkun eftir líffærum | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar | Mjög sjaldgæfar | Koma örsjaldan fyrir | Tíðni ekki þekkt |
|---|---------------|---|---------------------|-----------------|----------------------|------------------|
| Nýru og þvagfæri | | Óeðlilega tíð þvaglát | | | | |
| Æxlunarfæri og brjóst | | Asatíðir | | | | |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | | Verkur, þróttleysi | | | | |
| Rannsóknaniðurstöður | | Þyngdartap, fækkun daufkyrninga ^b , fækkun hvítfrumna ^b , aukinn kreatínínasa í blóði | | | | |
| Áverkar og eitranir | | | Verkir eftir áverka | | | |

a: Sjá nánari lýsingu hér á eftir

b: Sjá kafla 4.4

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hármissir

Hármissir var tilkynntur sem hárbýnning, minnkaður þéttleiki hárs, háarlos, ýmist tengt breytingum í áferð hárs eða ekki hjá 13,9% sjúklinga sem fengu 14 g teriflúnómíð á móti 5,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Flestum tilfellum var lýst sem dreifðum eða almennum í hársverðinum (ekki var tilkynnt um algeran hármissi) og komu þau oftast fram á fyrstu 6 mánuðunum og gengu til baka hjá 121 af 139 (87,1%) sjúklingum á meðferð með teriflúnómíði 14 mg. Meðferð var hætt vegna hármisss hjá 1,3% í hópnum sem fékk teriflúnómíð 14 mg á móti 0,1% í lyfleysuhópnum.

Áhrif á lifur

Meðan á samanburðarrannsóknnum með lyfleysu stóð kom eftirfarandi fram:

| Hækkun ALAT (samkvæmt rannsóknarniðurstöðum) samkvæmt upphafsgildi - Öryggishópur í samanburðarrannsókn með lyfleysu | | |
|---|-----------------------------|--|
| | Lyfleysa (N=997) | Teriflúnómíð 14 mg (N=1002) |
| >3 ULN | 66/994 (6,6%) | 80/999 (8,0%) |
| >5 ULN | 37/994 (3,7%) | 31/999 (3,1%) |
| >10 ULN | 16/994 (1,6%) | 9/999 (0,9%) |
| >20 ULN | 4/994 (0,4%) | 3/999 (0,3%) |
| ALAT >3 ULN og TBILI >2 ULN | 5/994 (0,5%) | 3/999 (0,3%) |

Væg hækkun transamínasa, ALAT innan við eða jafnt og 3-föld ULN, komu oftast fram hjá hópnum sem fengu teriflúnómíð en lyfleysuhópnum. Tíðni hækkunar yfir 3-föld ULN eða meira var jöfn yfir meðferðarhópna. Þessar hækkunir á transamínasa kom einkum fram innan fyrstu 6 mánuða meðferðar og gengu til baka eftir að meðferð lauk. Breytilegt var hversu langan tíma það tók, allt frá mánuðum til ára.

Áhrif á blóðþrýsting

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu kom eftirfarandi fram:

- slagbilsþrýstingur var >140 mm Hg hjá 19,9% sjúklinga sem fengu 14 mg/sólarhring af teriflúnómíði í samanburði við 15,5% sem fengu lyfleysu;
- slagbilsþrýstingur var >160 mm Hg hjá 3,8% sjúklinga sem fengu 14 mg/sólarhring af teriflúnómíði í samanburði við 2,0% sem fengu lyfleysu;
- þanþrýstingur var >90 mm Hg hjá 21,4% sjúklinga sem fengu 14 mg/sólarhring af teriflúnómíði í samanburði við 13,6% sem fengu lyfleysu.

Sýkingar

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu sást ekki aukin tíðni sýkinga við notkun teriflúnómíðs 14 mg (2,7%) samanborið við lyfleysu (2,2%). Alvarlegar tækifærissýkingar komu fyrir hjá 0,2% í hvorum hópi fyrir sig. Alvarlegar sýkingar þ.m.t. sýklasótt, stundum banvæn, hafa verið tilkynntar eftir markaðssetningu.

Áhrif á blóðmynd

Meðalækkun kom fram sem hafði áhrif á fjölda hvítfrumna (<15% frá grunnlínu, aðallega daufkyrningar og eitilfrumur) í rannsóknum á Aubagio með samanburði við lyfleysu, þó að meiri lækkun hafi sést hjá sumum sjúklingum. Lækkun á meðalfjölda frá grunnlínu varð á fyrstu 6 vikum en síðan náðist stöðugleiki með tímanum, meðan á meðferðinni stóð, en með lækkuðum gildum (minni en 15% lækkun frá grunnlínu). Lækkun á fjölda rauðkorna (<2%) og fjölda blóðflagna (<10%) var ekki eins áberandi.

Úttaugakvilli

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni úttaugakvilla, þ.m.t. bæði fjöltaugakvilli og eintaugarkvilli (t.d. heilkenni úlnliðsganga) hærrí hjá sjúklingum sem fengu teriflúnómíð en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í lykilsamanburðarránsóknunum með lyfleysu var tíðni úttaugakvilla, sem staðfestur var með rannsóknum á taugaleiðni, 1,9% (17 sjúklingar af 898) hjá þeim sem fengu 14 mg af teriflúnómíði samanborið við 0,4% (4 sjúklingar af 898) hjá þeim sem fengu lyfleysu. Meðferð var hætt hjá 5 sjúklingum með úttaugakvilla sem fengu teriflúnómíð 14 mg. Greint var frá bata eftir að meðferð var hætt hjá fjórum þessara sjúklinga.

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

Miðað við reynslu í klínískum rannsóknum virðist ekki vera aukin hætta á illkynja sjúkdómum. Aukin hætta er á illkynja sjúkdómum, sérstaklega sjúkdómum með eitilfrumna fjölgun, við notkun sumra annarra lyfja sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (áhrif sem tengjast lyfjaflokknum).

Alvarleg húðviðbrögð

Tilvik alvarlegra húðviðbragða hafa verið tilkynnt eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4).

Þróttleysi

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu var tíðni þróttleysis 2,0% í lyfleysuhópnum, 1,6% í hópnum sem fékk 7 mg teriflúnómíð og 2,2% í hópnum sem fékk 14 mg teriflúnómíð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Einkenni

Engin reynsla er af ofskömmtn teriflúnómíðs eða eitrun hjá mönnum. Teriflúnómíð 70 mg á sólarhring var gefið heilbrigðum einstaklingum í allt að 14 daga. Aukaverkanirnar voru í samræmi við öryggi teriflúnómíðs hjá MS-sjúklingum.

Meðferð

Verði eitrun eða ofskömmtn, er mælt með gjöf kólestryamíns eða lyfjakola til þess að hraða brotthvarfi. Ráðlögð aðferð við hröðun brotthvarfs er kólestryamín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga. Ef sjúklingur þolir þennan skammt illa má gefa kólestryamín 4 g þrisvar sinnum á sólarhring í 11 daga. Ef kólestryamín er ekki aðgengilegt má einnig gefa lyfjakol 50 g tvisvar sinnum á sólarhring í 11 daga. Enn fremur þarf ekki að gefa kólestryamín eða lyfjakol samfelld á hverjum degi, ef nauðsynlegt er að gefa það, vegna óþols (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, sértæk ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: L04AA31

Verkunarháttur

Teriflúnómíð er ónæmistemprandi lyf með bólgueyðandi eiginleika sem hamlar sértækt og afturkræft hvatberaensíminu díhýdróórótat-dehýdrógenasa (DHO-DH), sem tengist verkunarlega öndunardeðjunni. Hömlunin leiðir til þess að teriflúnómíð dregur yfirleitt úr fjölgun frumna í hraðri skiptingu sem eru háðar nýmyndun pírimídíns til að fjölga sér. Nákvæm verkun teriflúnómíðs við meðferð MS er ekki að fullu þekkt, en þetta er háð fækkun T-eitilfruma.

Lyfhrif

Ónæmiskerfi

Áhrif á fjölda ónæmisfrumna í blóði: Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu olli teriflúnómíð 14 mg einu sinni á sólarhring vægri meðallækkun á fjölda eitilfrumna, sem nam innan við $0,3 \times 10^9/l$, sem átti sér stað á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og gildið hélst stöðugt þar til meðferð lauk.

Möguleg lenging QT bils

Í ítarlegri QT samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á heilbrigðum einstaklingum hafði meðalstyrkur teriflúnómíðs við jafnvægi enga tilhneigingu til að lengja QTcF-bilið, samanborið við lyfleysu: lengsti tímaparaði meðalmunurinn á teriflúnómíði og lyfleysu var 3,45 ms með efri mörk 90% öryggisbils 6,45 ms.

Áhrif á starfsemi nýrnapipla

Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu kom fram meðallækkun á þvagsýru í sermi á bilinu 20 til 30% hjá sjúklingum sem fengu teriflúnómíð, samanborið við lyfleysu. Meðallækkun fosfórs í sermi var um 10% í teriflúnómíð-hópnum, samanborið við lyfleysu. Þessi áhrif eru talin tengjast aukningu á úthreinsun um nýrnapiplur en ekki breytingum á starfsemi nýrahnoðra.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun AUBAGIO í tveimur samnburðarrannsóknunum með lyfleysu, TEMSO og TOWER, sem mátu skömmtun einu sinni á sólarhring með 7 mg og 14 mg af teriflúnómíði hjá sjúklingum með heila- og mænisigg með köstum.

Alls var 1088 sjúklingum með heila- og mænisigg með köstum slembraðað í TEMSO og fengu þeir 7 mg (n=366) eða 14 mg (n=359) af teriflúnómíði eða lyfleysu (n=363) í 108 vikur. Allir sjúklingar höfðu staðfesta greiningu á MS (byggt á mælikvarða McDonald (2001)), sýndu klínískt ferli með köstum, með eða án versunar og höfðu fengið a.m.k. 1 kast árið fyrir rannsóknina eða a.m.k. 2 köst á tveimur árum fyrir rannsóknina. Þegar rannsóknin hófst voru sjúklingarnir með fötlunarstig $\leq 5,5$ á EDSS-kvarðanum (Expanded Disability Status Scale).

Meðalaldur rannsóknarhópsins var 37,9 ár. Meirihluti sjúklinga var með heila- og mænisigg með köstum sem gengu til baka (91,5%), en undirhópur sjúklinga var með versun í kjölfarið (4,7%) eða versnandi heila- og mænisigg með köstum (3,9%). Meðalfjöldi kasta innan árs fyrir inntöku í rannsóknina var 1,4 og hjá 36,2% sjúklinga voru meinsemdir sem hlaða upp gadólíníum við grunnlínu. Miðgildi EDSS-stiga við grunnlínu var 2,50; 249 sjúklingar (22,9%) voru með $> 3,5$ EDSS-stig við grunnlínu. Meðaltími sem sjúkdómurinn hafði varað, eftir að fyrstu einkenni komu fram, var 8,7 ár. Meirihluti sjúklinga (73%) hafði ekki fengið sjúkdómstemprandi lyfjameðferð síðustu 2 ár áður en þeir tóku þátt í rannsókninni. Niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 1.

Niðurstöður langtíma eftirfylgni úr TEMSO langtíma framhaldsrannsókn á öryggi (heildar miðgildi meðferðarlengdar u.þ.b. 5 ár, hámarks meðferðarlengd u.þ.b. 8,5 ár) leiddu ekki í ljós neinar nýjar eða óvæntar niðurstöður hvað varðar öryggi.

Alls var 1.169 sjúklingar með heila- og mænisigg slembiraðað í TOWER-rannsóknina til að fá 7 mg (n=408) eða 14 mg (n=372) af teriflúnómíði eða lyfleysu (n=389) í mislangan meðferðartíma sem lauk 48 vikum eftir að síðasti sjúklingurinn var tekinn inn í rannsóknina. Allir sjúklingarnir voru með ákveðna sjúkdómsgreiningu MS (byggt á McDonald-greiningarviðmiðum (2005)), með klínísku ferli með köstum, með eða án versunar og höfðu fengið að minnsta kosti 1 kast árið áður en rannsóknin hófst eða köst að minnsta kosti 2 sinnum á síðustu 2 árum áður. Við inntöku í rannsóknina voru sjúklingarnir með $\leq 5,5$ EDSS-stig.

Meðalaldur rannsóknarþýðis var 37,9 ár. Meirihluti sjúklinga var með heila- og mænisigg með köstum sem gengu til baka (97,5%), en undirhópur sjúklinga var með versnun í kjölfarið (0,8%) eða versnandi heila- og mænisigg með köstum (1,7%). Meðalfjöldi kasta innan árs fyrir inntöku í rannsóknina var 1,4. Meinsemdir, sem hlaða upp gadólíníum, við grunnlínu: engar upplýsingar. Miðgildi EDSS-stiga við grunnlínu var 2,50. Tvö hundruð nítíu og átta sjúklingar (25,5%) voru með $> 3,5$ EDSS-stig við grunnlínu Meðaltími sem sjúkdómurinn hafði varað, eftir að fyrstu einkenni komu fram, var 8,0 ár. Meirihluti sjúklinga (67,2%) hafði ekki fengið sjúkdómstemplandi lyfjameðferð síðustu 2 ár áður en þeir tóku þátt í rannsókninni. Niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar í töflu 1.

Tafla 1 – Niðurstöður (ráðlagður skammtur, hópurinn sem áætlað var að veita meðferð (ITT))

| | TEMSO-rannsókn | | TOWER-rannsókn | |
|---|--------------------------|----------|--------------------------|----------|
| | Teriflúnómíð 14 mg | Lyfleysa | Teriflúnómíð 14 mg | Lyfleysa |
| N | 358 | 363 | 370 | 388 |
| Klínískir endapunktur | | | | |
| Meðalfjöldi kasta á ári | 0,37 | 0,54 | 0,32 | 0,50 |
| Áhættumunur (CI _{95%}) | -0,17 (-0,26, -0,08)*** | | -0,18 (-0,27, -0,09)**** | |
| Án kasta vika 108 | 56,5% | 45,6% | 57,1% | 46,8% |
| Áhættuhlutfall (CI _{95%}) | 0,72, (0,58, 0,89)** | | 0,63, (0,50, 0,79)**** | |
| Hlutfall 3 mánaða viðvarandi aukningar fötlunar við vika 108 | 20,2% | 27,3% | 15,8% | 19,7% |
| Áhættuhlutfall (CI _{95%}) | 0,70 (0,51, 0,97)* | | 0,68 (0,47, 1,00)* | |
| Hlutfall 6 mánaða viðvarandi aukningar fötlunar við vika 108 | 13,8% | 18,7% | 11,7% | 11,9% |
| Áhættuhlutfall (CI _{95%}) | 0,75 (0,50, 1,11) | | 0,84 (0,53, 1,33) | |
| MRI endapunktur | | | Ekki mælt | |
| Breyting í BOD vika 108 ⁽¹⁾ | 0,72 | 2,21 | | |
| Hlutfallsleg breyting miðað við lyfleysu | 67%*** | | | |
| Meðalfjöldi meinsemda sem hlaða upp gadólíníum í viku 108 | 0,38 | 1,18 | | |
| Hlutfallsleg breyting miðað við lyfleysu (CI _{95%}) | -0,80 (-1,20, -0,39)**** | | | |
| Fjöldi sérstæðra, virkra meinsemda í hverri skönnun | 0,75 | 2,46 | | |
| Hlutfallsleg breyting miðað við lyfleysu (CI _{95%}) | 69%, (59%; 77%)**** | | | |

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 samanborið við lyfleysu

(1) BOD: sjúkdómsbyrði: heildarrúmmál meinsemda (T2 og T1 segulskin) í ml

Verkun hjá sjúklingum með mikla sjúkdómsvirkni:

Samræmi kom fram í meðferðaráhrifum varðandi köst og tíma fram að 3-mánaða viðvarandi aukningu fötlunar í undirhópi sjúklinga með mikla sjúkdómsvirkni í TEMSO rannsókninni (n=127). Vegna hönnunar rannsóknarinnar var mikil sjúkdómsvirkni skilgreind sem kast tvisvar sinnum eða oftar á einu ári og ein eða fleiri meinsemd, sem hleður upp gadólíníum, samkvæmt segulómun á heila. Engar svipaðar greiningar voru gerðar á undirhópum í TOWER rannsókninni og engum upplýsingum úr segulómun var safnað. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga sem svöruðu ekki fullri viðeigandi meðferð (venjulega að minnsta kosti eins árs meðferð) með beta-interferoni, sem fengu að minnsta kosti 1 kast árið áður, meðan þeir voru á meðferð, og með að minnsta kosti 9 T2 meinsemdir með mikið segulskin samkvæmt segulómun á heila eða að minnsta kosti 1 meinsemd sem hleður upp gadólíníum, eða sjúklingar sem höfðu óbreytta eða aukna tíðni kasta árið áður samanborið fyrri 2 árin.

TOPIC var tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á 7 mg og 14 mg af teriflúnómíði einu sinni á sólarhring í allt að 108 vikur hjá sjúklingum með fyrsta klíniska tilvik afmýlingar (meðalaldur 32,1 ár). Aðalendapunktur var tími fram að öðru klínísku kasti. Alls var 618 sjúklingum slembiraðað og fengu 7 mg (n=205) eða 14 mg (n=216) af teriflúnómíði eða lyfleysu (n=197). Hættan á öðru klínísku kasti á tveimur árum var 35,9% hjá lyfleysuhópnum og 24,0% hjá sjúklingum í hópnum sem fékk 14 mg af teriflúnómíði (áhættuhlutfall: 0,57, 95% öryggisbil: 0,38 til 0,87, p=0,0087). Niðurstöður TOPIC rannsóknarinnar staðfestu verkun teriflúnómíðs við kastaformi heila- og mænusiggs (MS) (þ. m.t. kastaform heila- og mænusiggs (MS) með fyrsta klínísku tilvik afmýlingar og meinsemdir (MRI) dreifðar um líkamann á ólíkum tímamörum).

Verkun teriflúnómíðs var borin saman við verkun interferón beta-1a undir húð (með ráðlögðum skammti sem er 44 míkrogr þrisvar sinnum í viku) hjá 324 slembiröðuðum sjúklingum í rannsókn (TENERE) með 48 vikna lágmarkslengd meðferðar (hámark 114 vikur). Hætta á meðferðarbresti (staðfest kast eða varanleg stöðvun meðferðar, hvort heldur varð á undan) var aðalendapunktur. Fjöldi sjúklinga sem hættu á meðferð fyrir fullt og allt í hópnum sem fékk teriflúnómíð 14 mg var 22 af 111 (19,8%). Ástæðurnar voru aukaverkanir (10,8%), verkunarbrestur (3,6%), aðrar ástæður (4,5%) og að ekki tókst að fylgja þeim eftir (0,9%). Fjöldi sjúklinga sem hætti fyrir fullt og allt á meðferðinni í hópnum sem fékk interferon beta 1a var 30 af 104 (28,8%). Ástæðurnar voru aukaverkanir (21,2%), verkunarbrestur (1,9%), aðrar ástæður (4,8%) og léleg fylgni við rannsóknaráætlun (1%). Teriflúnómíð 14 mg/dag voru ekki betra en interferón beta-1a með tilliti til aðalendapunktar: áætlað hlutfall sjúklinga með meðferðarbrest eftir 96 vikur, samkvæmt Kaplan-Meier aðferðinni, 41,1% á móti 44,4% (hópurinn sem fékk teriflúnómíð 14 mg samanborið við hópinn sem fékk interferón beta-1a, p=0,5953).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á AUBAGIO hjá börnum frá fæðingu til innan við 10 ára með heila- og mænusigg (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á AUBAGIO hjá einum eða fleiri undirhópum barnar með heila- og mænusigg (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildi tíma að hámarksplasmaþéttni var á bilinu 1 til 4 klst. eftir lyfjagjöf eftir endurtekna inntöku teriflúnómíðs, með miklu aðgengi (u.þ.b. 100%).

Matur hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf teriflúnómíðs.

Samkvæmt meðalspágildum lyfjahvarfabreyta sem reiknuð eru út frá greiningu á lyfjahvörfum þýðis (population pharmacokinetic - PopPK) með gögnum um heilbrigða sjálfboðaliða og MS-sjúklinga, nálgast þéttin hægt stöðugt ástand (þ.e. u.þ.b. 100 dagar (3,5 mánuðir) þar til 95% af stöðugri þéttni er náð) og áætlað AUC uppsöfnunarhlutfall er u.þ.b. 34-falt.

Dreifing

Teriflúnómíð er að miklu leyti bundið plasmapróteinum (>99%), líklegast albúmíní og dreifist aðallega í plasma. Rúmmál dreifingar er 11 l eftir staka gjöf í bláæð. Þó er þetta líklegast vanmat þar sem umtalsverð dreifing í líffærum kom fram í rottum.

Umbrot

Teriflúnómíð umbrotnar miðlungi mikið og er eini þátturinn sem greinist í blóðvökva. Helsta umbrotsferli teriflúnómíðs er vatnsrof ásamt minni háttar oxun Minni háttar umbrotsleiðir fela í sér oxun, N-asetýleringu og súlfattengingu.

Brotthvarf

Teriflúnómíð skilst út í meltingarvegi, einkum með galli sem óbreytt lyf og líklegast með beinni seytingu. Teriflúnómíð er hvarfefni fyrir útlæðisferjuna BCRP, sem kann að taka þátt í beinni seytingu. Á 21 dags tímabili skiljast 60,1% skammtsins út með hægðum (37,5) og þvagi (22,6%). Eftir hröðun brotthvarfs með kólestryramíni komu 23,1% fram til viðbótar (einkum í hægðum). Á grundvelli einstaklingsbundinnar spár um lyfjahvarfagildi þar sem PopPK módelið fyrir teriflúnómíð í heilbrigðum sjálfboðaliðum og MS-sjúklingum var notað, var miðgildi $t_{1/2z}$ u.þ.b. 19 dagar eftir endurtekna 14 mg skammta. Eftir staka gjöf í bláæð var heildarúthreinsun teriflúnómíðs úr líkamanum 30,5 ml/klst.

Aðferðir við hröðun brotthvarfs: Kólestryramín og lyfjakol

Hægt er að hraða brotthvarfi teriflúnómíðs úr blóðrásinni með því að gefa kólestryramín eða lyfjakol, sem væntanlega trufla endurupptökufæri í meltingarvegi. Mælingar á þéttni teriflúnómíðs meðan á 11 daga meðferð til hröðunar brotthvarfs teriflúnómíðs stóð, með 8 g af kólestryramíni þrisvar sinnum á sólarhring, 4 g af kólestryramíni þrisvar sinnum á sólarhring eða 50 g af lyfjakolum tvisvar á sólarhring eftir að teriflúnómíðmeðferð var hætt, sýndu að þessarar aðferðir voru árangursríkar til hröðunar brotthvarfs teriflúnómíðs og leiddu til meira en 98% lækkunar á plasmabéttni teriflúnómíðs og að hröðun með kólestryramíni var meiri en með lyfjakolum. Eftir að meðferð með teriflúnómíði var hætt og 8 g af kólestryramíni voru gefin þrisvar sinnum á sólarhring, hafði plasmabéttni teriflúnómíðs lækkað um 52% í lok 1. dags, 91% í lok 3. dags, 99,2% í lok 7. dags og 99,9% í lok 11. dags. Valið milli þessara þriggja aðferða til hröðunar brotthvarfs skal byggja á þoli sjúklingsins. Ef sjúklingur þolir illa kólestryramín 8 g þrisvar sinnum á sólarhring má gefa kólestryramín 4 g þrisvar sinnum á sólarhring. Annars má einnig nota lyfjakol (dagarnir 11 þurfa ekki að vera samfelldir nema þörf sé á hraðri lækkun plasmabéttni teriflúnómíðs).

Línulegt/ólínulegt samband

Aaltæk útsetning eykst í hlutfalli við skammt eftir inntöku teriflúnómíðs frá 7 til 14 mg.

Einkenni í tilteknum sjúklingshópum

Kyn, aldraðir, börn

Ýmsar orsakir innri breytileika komu fram hjá heilbrigðum einstaklingum og MS-sjúklingum á grundvelli þýðisgreinigar á lyfjahvörfum: aldur, líkamsþyngd, kyn, kynþáttur og albúmín og bilirúbín gildi. Þrátt fyrir það eru áhrif þeirra takmörkuð ($\leq 31\%$).

Skert lifrarstarfsemi

Væg og miðlungsmikil skerðing á lifrarstarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahvörf teriflúnómíðs. Því er ekki gert ráð fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga og miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Þó er teriflúnómíð ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Veruleg skerðing á nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á lyfjahvörf teriflúnómíðs. Því er ekki gert ráð fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Endurtekin inntaka músa, rotta og hunda á teriflúnómíði í allt að 3, 6 og 12 mánuði, talið í sömu röð, leiddi í ljós að helstu marklíffæri eitrunar voru beinmergur, eitillíffæri (lympoid organs), munnhol/ meltingarvegur, æxlunarfæri og bris. Merki um oxunaráhrif á rauðfrumur komu einnig fram. Blóðleysi, blóðflagnafækkun og áhrif á ónæmiskerfið, þ.m.t. hvítfrumnafæð, eitilfrumnafæð og fylgisýkingar tengdust áhrifum á beinmerg og/eða eitillíffæri. Meirihluti áhrifanna endurspeglar grundvallar verkunarmáta lyfsins (hömlun frumuskiptinga). Dýr eru viðkvæmari en menn fyrir lyfhrifum, og þ.a.l. eiturverkun teriflúnómíðs. Af þeim sökum kom eiturverku fram í dýrum við útsetningu sem var jafngild eða minni en við meðferðarskammta fyrir menn.

Teriflúnómíð hafði hvorki stökkbreytandi áhrif *in vitro* né litningabrenlandi áhrif *in vivo*.

Litningabrenlanir sem komu fram *in vitro* voru taldar vera vegna óbeinna áhrifa sem tengjast ójafnvægi í framboði kirna, vegna lyfjafræðilegra áhrifa DHO-DH hömlunar. Minni háttar umbrotsefnið TFMA (4-tríflúormetýanílín) olli stökkbreytingum og litningabrenlun *in vitro* en ekki *in vivo*.

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rottum eða músunum.

Engin áhrif voru á frjósemi í rottum þrátt fyrir aukaverkanir teriflúnómíðs á æxlunarfæri karldýra, þ.m.t. fækkun sáðfruma. Engin ytri vansköpun kom fram hjá afkvæmum karlkyns rotta sem fengu teriflúnómíð fyrir æxlun við ómeðhöndlaðar kvenkyns rottur. Teriflúnómíð hafði eiturverkanir á fóstur og vanskapandi áhrif á rottur og kanínur í skömmtum sem samsvara meðferðarskömmtum hjá mönnum. Aukaverkanir á afkvæmi komu einnig fram þegar teriflúnómíð var gefið þunguðum rottum á meðgöngu og við mylkingu. Hættan á að eiturverkanir á fóstur geti borist frá karli til konu meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur er talin lítil. Gert er ráð fyrir að áætluð útsetning í plasma kvenna með sæði meðhöndlaðs sjúklings sé 100 sinnum minni en útsetning í plasma eftir inntöku 14 mg af teriflúnómíði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

laktósaeinhýdrat
maíssterkja
örkristallaður sellulósi
natríumsterkjuglýkólat (gerð A)
hýdroxýprópýlsellulósi
magnésíumsterat

Töfluhúð

hýprómellósi
títantvíoxíð (E171)
talkúm
makrógól 8000
indigo karmín (E132)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Polyamíð/ál/poly(vinylklóríð) -ál þynnur í vasa (14 og 28 filmuhúðaðar töflur) pakkað í öskju sem inniheldur 14,28, 84 (3 vasar með 28), og 98 (7 vasar með 14) filmuhúðum töflum

Hvert vasi er í hlífðarhulstri

Polyamíð/ál/poly(vinylklóríð)-ál rifgötuð stakskammtaþynna í öskju sem inniheldur 10x1 filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. ágúst 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. maí 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi fá samþykki viðkomandi yfirvalda fyrir fræðsluefni áður en lyfið er sett á markað.

Markaðsleyfishafi skal tryggja, eftir umræður og samþykki viðkomandi yfirvalda í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem AUBAGIO er markaðssett, að allt heilbrigðisstarfsfólk sem gert er ráð fyrir að noti AUBAGIO fái eftirfarandi upplýsingar:

- Samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC)
- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk
- Fræðslukort fyrir sjúklinga

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk inniheldur eftirfarandi lykilatriði:

1. Heilbrigðisstarfsfólk á að ræða við sjúklinga sérstök öryggisatriði varðandi AUBAGIO sem talin eru upp hér að neðan, m.a. rannsóknir og varúðarreglur sem eru nauðsynlegar til þess að tryggja örugga notkun:

- Hætta á áhrifum á lifur
 - Lifrarpóf eru nauðsynleg fyrir meðferð og reglulega meðan á henni stendur
 - Fræða skal sjúklinga um einkenni lifrarsjúkdóma og nauðsyn þess að tilkynna þá heilbrigðisstarfsfólki
- Hætta á vansköpun
 - Athuga skal mögulega þungun áður en meðferð hefst
 - Fræða skal konur á barneignaraldri um nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn áður en meðferð með teriflúnómíði hefst og meðan á henni stendur
 - Upplýsa skal lækninn tafarlaust ef notkun getnaðarvarna er hætt og áður en skipt er um getnaðarvarnir
 - Ef þungun verður þrátt fyrir notkun getnaðarvarna skal hætta notkun teriflúnómíðs og hafa tafarlaust samband við lækninn sem:
 - Íhuga og ræðir við sjúklinginn um aðgerðir til að flýta brotthvarfi
 - Hvetur sjúklinga til að taka þátt í skráningu á upplýsingum um notkun á meðgöngu (the Pregnancy Registry) (í þeim löndum þar sem slík skráning fer fram)
 - Hefur samband við umsjónaraðila landsgagnagrunns í viðkomandi landi sem sér um öflun sjúklinga í skráningu á upplýsingum um notkun á meðgöngu (í þeim löndum þar sem slík skráning fer fram).
- Hætta á háum blóðþrýstingi
 - Athuga skal hvort saga er um háan blóðþrýsting og hvort fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi sé náð meðan á meðferðinni stendur
 - Nauðsynlegt er að mæla blóðþrýsting fyrir meðferð og reglulega meðan á henni stendur
- Hætta á áhrifum á blóðmynd
 - Ræða skal hættuna á lækun í fjölda blóðkorna (hefur aðallega áhrif á hvítu blóðkornin) og nauðsyn heildarblóðkornatalningar áður en meðferð hefst og reglulega á meðan henni stendur, háð teiknum og einkennum.
- Hætta á sýkingum/alvarlegum sýkingum
 - Ræða nauðsyn þess að hafa samband við lækninn við einkenni sýkingar eða ef önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið eru notuð. Ef alvarleg sýking kemur upp skal íhuga að hraða brotthvarfi.

2. Áminning þess efnis að útvega sjúklingum fræðslukort fyrir sjúklinga, m.a. að fylla inn í samskiptaupplýsingar og að útvega nýtt fræðslukort þegar þess gerist þörf.

3. Áminning þess efnis að ræða reglulega efni fræðslukorts fyrir sjúklinga í hverri læknisheimsókn að minnsta kosti árlega á meðan meðferð stendur;

4. Hvetja sjúklinga til þess að hafa samband við lækninn sem sér um MS meðferðina og/eða heimilislækni ef vart verður einkenna sem talin eru upp á fræðslukorti fyrir sjúklinga.

5. Upplýsingar um valkvæða þjónustu sem sjúklingum stendur til boða í gegnum MS One to One vefsíðuna, sem felst í því að minna reglulega á notkun öruggra getnaðarvarna meðan á meðferð stendur.

6. Þegar lyfseðill er endurnýjaður skal athuga með aukaverkanir, viðvarandi áhættuþættir og forvarnir gegn þeim skulu ræddir og skoðun skal fara fram til að tryggja að fullnægjandi eftirliti sé sinnt.

Fræðslukort fyrir sjúklinga inniheldur eftirfarandi lykilatriði:

1. Áminning fyrir sjúklinga og það heilbrigðisstarfsfólk sem kemur að meðferðinni þess efnis að sjúklingurinn sé á meðferð með teriflúnómíði sem:

- Krefst samhliða notkunar öflugra getnaðarvarna hjá konum á barneignaraldri
- Krefst þess að þungunarpróf sé gerð áður en meðferð hefst
- Hefur áhrif á lifrarstarfsemi
- Hefur áhrif á fjölda blóðfrumna og á ónæmiskerfið

2. Upplýsingar til að fræða sjúklinginn og:

- Kenna þeim að fylgjast með einkennum sem geta bent til lifrarsjúkdóms eða sýkingar og að hafa tafarlaust samband við lækinn/heilbrigðisstarfsfólk ef slík einkenni koma fram.
- Upplýsa um að þörf sé á rannsóknum áður en meðferð með teriflúnómíði hefst og meðan á henni stendur. Að teknar verði blóðprufur, lifrarpróf framkvæmd og blóðþrýstingur mældur áður en meðferð hefst og reglulega eftir það.
- Minna konur á að láta lækinn vita ef þær eru með barn á brjósti
- Fyrir konur á barneignaraldri
 - Leggja áherslu á notkun öruggra getnaðarvarna meðan á meðferð með teriflúnómíði stendur
 - Hætta meðferð með teriflúnómíði tafarlaust ef grunur leikur á þungun og hafa tafarlaust samband við lækinn
- Minna sjúklinga á að framvísa fræðslukorti fyrir sjúklinga hjá læknum/heilbrigðisstarfsfólki sem kemur að meðferðinni (sérstaklega í neyðartilvikum og/eða ef nýir lækna/heilbrigðisstarfsfólk kemur að meðferðinni)
- Skrá dagsetningu fyrstu ávísunar lyfsins og samskiptaupplýsingar um lækinn sem ávísaði lyfinu

3. Hvetja sjúklinga til þess að lesa fylgiseðilinn gaumgæfilega

4. Ef konur verða þungaðar:

- Minna sjúklinga og heilbrigðisstarfsfólk á aðgerðir til að flýta brotthvarfi
- Minna sjúklinga og heilbrigðisstarfsfólk á skrá um notkun á meðgöngu (the Pregnancy Registry) (í þeim löndum þar sem slík skráning fer fram).

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

AUBAGIO 14 mg filmhúðaðar töflur
teriflunomíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 14 mg teriflunomíð.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: laktósa og natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur
28 filmhúðaðar töflur
84 (3 vasar með 28) filmhúðaðar töflur
98 (7 vasar með 14) filmhúðaðar töflur
10x1 filmhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

AUBAGIO

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HLÍÐARHULSTUR UTAN UM VASA

1. HEITI LYFS

AUBAGIO 14 mg filmuhúðaðar töflur
teriflunomíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 14 mg teriflunomíð.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: laktósa og natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

13. LOTUNÚMÉR<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á ekki við.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

VASI

1. HEITI LYFS

AUBAGIO 14 mg filmuhúðaðar töflur
teriflunomíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 14 mg teriflunomíð.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: laktósa og natríum. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Vikudagar

Mán

Þri

Mið

Fim

Fös

Lau

Sun

Vika 1 (vasi með 14 og 28)

Vika 2 (vasi með 14 og 28)

Vika 3 (vasi með 28)

Vika 4 (vasi með 28)

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚDARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 París
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á ekki við.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
STAKSKAMMTA ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

AUBAGIO 14 mg töflur
teriflunomíð

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

sanofi-aventis groupe

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR VASA**

1. HEITI LYFS

AUBAGIO 14 mg

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

AUBAGIO 14 mg filmuhúðaðar töflur teriflúnómíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um AUBAGIO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota AUBAGIO
3. Hvernig nota á AUBAGIO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á AUBAGIO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um AUBAGIO og við hverju það er notað

Upplýsingar um AUBAGIO

AUBAGIO inniheldur virka efnið teriflúnómíð sem er ónæmistemprandi lyf sem dregur úr áhrifum ónæmiskerfsins á taugakerfið.

Við hverju er AUBAGIO notað

AUBAGIO er notað hjá fullorðnum til meðferðar á heila- og mænusiggi (MS) með köstum sem ganga til baka.

Hvað er heila- og mænusigg

MS er langvinnur sjúkdómur sem hefur áhrif á miðtaugakerfið. Miðtaugakerfið samanstendur af heila og mænu. Í tilfalli heila- og mænusiggs eyðileggja bólgur varnarslíðrið (sem kallast mýelín) umhverfis taugarnar í miðtaugakerfinu. Þessi skemmd á mýelíninni kallast afmýling. Þetta kemur í veg fyrir að taugarnar geti starfað eðlilega.

Einstaklingar með heila- og mænusigg með köstum fá endurtekin köst líkamlegra einkenna sem orsakast af því að taugarnar starfa ekki eðlilega. Þessi einkenni eru breytileg á milli sjúklinga en fela venjulega í sér:

- erfiðleika við gang
- sjóntruflanir
- jafnvægistruflanir.

Einkenni kunna að hverfa að fullu þegar kasti líkur, en eftir því sem tíminn líður geta sum einkennin orðið viðvarandi á milli kasta. Þetta getur valdið líkamlegri fötlun sem getur haft áhrif á athafnir daglegs lífs.

Hvernig verkar AUBAGIO

AUBAGIO hjálpar til við að vernda miðtaugakerfið gegn árásum frá ónæmiskerfinu með því að takmarka fjölgun sumra hvíttra blóðkorna (eítílfrumur). Þetta takmarkar bólgu sem leiðir til taugaskemmda í MS.

2. Áður en byrjað er að nota AUBAGIO

Ekki má nota AUBAGIO:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir teriflúnómíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef þú hefur einhvern tíma fengið alvarleg húðviðbrögð eða húðflögnun, blöðrumyndun og/eða sár í munnf eftir að hafa fengið teriflúnómíð eða leflúnómíð,
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm,
- ef þú ert þunguð, grunar að þú gætir verið þunguð eða ert með barn á brjósti,
- ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (t.d. alnæmi),
- ef þú ert með alvarlegan sjúkdóm í beinmerg, eða ert með of fá rauð eða hvít blóðkorn í blóðinu eða blóðflagnafækkun,
- ef þú ert með alvarlega sýkingu,
- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm sem krefst skilunarmeðferðar,
- ef þú hefur mjög lítið magn próteins í blóðinu (blóðpróteinskort),

Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú byrjar að nota lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings áður en AUBAGIO er notað ef:

- þú ert með lifrarsjúkdóm og/eða ef þú drekkur verulegt magn af alkóhóli. Læknirinn mun gera blóðrannsóknir fyrir og meðan á meðferð stendur til að athuga hversu vel lifrin starfar. Ef rannsóknarniðurstöðurnar benda til þess að lifrin starfi ekki eðlilega er hugsanlegt að læknirinn stöðvi meðferð með AUBAGIO. Vinsamlegast lestu kafla 4.
- þú ert með háan blóðþrýsting (háþrýsting) hvort sem hann er meðhöndlaður með lyfjum eða ekki. AUBAGIO getur valdið hækkun blóðþrýstings. Læknirinn mælir blóðþrýstinginn áður en meðferð hefst og reglulega eftir það. Vinsamlegast lestu kafla 4.
- þú ert með sýkingu. Áður en þú notar AUBAGIO mun læknirinn ganga úr skugga um að þú hafir nægilegt magn hvítra blóðkorna og blóðflagna í blóðinu. Þar sem Aubagio dregur úr fjölda hvítra blóðkorna í blóðinu getur það valdið skertri hæfni til að takast á við sýkingar. Hugsanlegt er að læknirinn geri blóðrannsóknir til að athuga hvort þú sért með sýkingu. Vinsamlegast lestu kafla 4.
- þú ert með veruleg húðviðbrögð.
- þú ert með einkenni frá öndunarfærum.
- þú finnur fyrir máttleysi, dofa og verkjum í höndum og fótum.
- þú ert að fara í bólusetningu.
- þú tekur leflúnómíð samhliða AUBAGIO.
- þú skiptir í eða úr AUBAGIO.
- þú ert með laktósaþol.
- þú átt að fara í blóðprufu (kalsíumgildi mæld). Kalsíumgildi gæti ranglega mælst of lágt.

Börn og unglingar

AUBAGIO má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára. Ástæðan er að verkun lyfsins á þennan aldurshóp eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða AUBAGIO

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Sérstaklega skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef eitthvert eftirfarandi lyfja eru notuð:

- * leflúnómíð, metótrexat og önnur lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (oft kölluð ónæmisbælandi eða ónæmistemprandi lyf)
- * rífampísín (lyf til meðhöndlunar við berklum og öðrum sýkingum)
- * karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín við flogaveiki
- * jóhannesarjurt (St John's Wort, jurtalyf við þunglyndi)
- * repagliníð, píóglítazón, nateglíníð eða rósíglítazón við sykursýki
- * daunorubicín, doxorubicín, paklitaxel eða topotecan við krabbameini
- * duloxetín við þunglyndi, þvagleka eða við nýrnasjúkdómi vegna sykursýki
- * alósetrón til meðferðar á slæmum niðurgangi
- * teófillín við astma

- * tizanidín, vöðvaslakandi lyf
- * warfarín, svokallað segavarnarlyf sem notað er til að þynna blóðið (þ.e. gera það meira fljótandi) til að koma í veg fyrir að blóðkekkir myndist
- * getnaðarvarnir til inntöku (etinýlestradíól og levónorgestrel)
- * cefaclor, benzylpenisillín (penisillín G), cíprófloxacín við sýkingum
- * indómetacín, ketóprófen við verkjum eða bólgu
- * fúrósemíð við hjartasjúkdómum
- * címetidín til að draga úr magasýru
- * zidóvúdín við eyðni
- * rosuvastatín, simvastatín, atorvastatín, pravastatín við kólesterólhækkun.
- * sulfasalazín við garnabólgujúkdómum eða iktsýki
- * cholestyramín við háu kólesteróli eða við kláða vegna lifrarsjúkdóms
- * lyfjakol til að draga úr upptöku lyfja eða annarra efna

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má nota AUBAGIO ef þú ert þunguð eða grunar að þú gætir verið **þunguð**. Ef þú ert þunguð eða verður þunguð meðan á meðferð með AUBAGIO stendur er aukin hætt á að barnið fái meðfæddan galla. Konur á barneignaraldri mega ekki taka þetta lyf án þess að nota örugga getnaðarvörn.

Láttu lækinn vita ef þú ætlar að verða þunguð eftir að meðferð með AUBAGIO lýkur, þar sem tryggja verður að lyfið sé að mestu farið úr blóðinu áður en þú reynir að verða þunguð. Brotthvarf virka efnisins getur tekið allt að 2 árum með náttúrulegum hætti. Hægt er að stytta þennan tíma í nokkrar vikur með því að taka ákveðin lyf sem hraða brotthvarfi AUBAGIO úr líkamanum.

Hvort heldur sem er verður að staðfesta með blóðprufu hvort virka efnið hefur skilist nægilega vel úr líkamanum og þú verður að fá staðfestingu frá meðferðarlæknum á því að styrkur AUBAGIO í blóðinu sé nægilega lágur til að þér sé óhætt að verða þunguð.

Hafðu samband við lækinn ef þú þarft frekari upplýsingar um rannsóknirnar.

Ef þú grunar að þú sért þunguð á meðan þú tekur AUBAGIO eða í tvö ár eftir að meðferð er hætt, skalt þú **strax** hafa samband við lækinn til þess að láta gera þungunarpróf. Sýni prófið að þú sért þunguð kann lækinn að ráðleggja meðferð með ákveðnum lyfjum til að fjarlægja AUBAGIO hratt og á fullnægjandi hátt úr líkamanum, þar sem það getur dregið úr hættu á að barnið verði fyrir skaða.

Getnaðarvarnir

Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með AUBAGIO stendur og eftir að henni lýkur. Teriflúnómíð er til staðar í blóðinu löngu eftir að notkun þess er hætt. Haltu áfram að nota örugga getnaðarvörn eftir að meðferð lýkur.

- Gerðu það þar til magn AUBAGIO í blóðinu er nægilega lágt - lækinn mun ganga úr skugga um það.
- Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best og hvort þú þurfir hugsanlega að skipta um getnaðarvörn.

Ekki taka AUBAGIO á meðan þú ert með barn á brjósti, þar sem teriflúnómíð skilst út í brjóstamjól.

Akstur og notkun véla

AUBAGIO kann að valda sundli sem getur dregið úr hæfni þinni til að einbeita þér og bregðast við. Finnir þú fyrir slíku skaltu hvorki aka né nota vélar.

AUBAGIO inniheldur laktósa

AUBAGIO inniheldur laktósa (ákveðna gerð sykurs). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

AUBAGIO inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á AUBAGIO

Meðferð með AUBAGIO verður undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð heila- og mænisiggs.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er ein filmuhúðuð tafla (14 mg) á sólarhring.

Íkomuleið/aðferð við lyfjagjöf

AUBAGIO er til inntöku. AUBAGIO er tekið á hverjum degi í stökum skammti, hvenær sem er dagsins. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með nægilegu vatni. AUBAGIO má taka með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið of mikið af AUBAGIO skaltu strax hafa samband við læknum. Þú gætir fundið fyrir aukaverkunum líkt og þeim sem lýst er í kafla 4 hér að aftan.

Ef gleymist að taka AUBAGIO

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka. Taktu næsta skammt á áætluðum tíma.

Ef hætt er að nota AUBAGIO

Ekki skal hætta að nota AUBAGIO eða breyta skammtastærð án þess að ræða fyrst við læknum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Lyfið getur valdið eftirfarandi aukaverkunum.

Alvarlegar aukaverkanir

Látið læknum tafarlaust vita ef vart verður einhverra eftirtalinna, alvarlegra aukaverkana:

- ofnæmisviðbrögð sem gætu einkennst af útbrotum, ofsakláða, bólgu á vörum, tungu eða andliti eða skyndilegum erfiðleikum við öndun
- alvarleg húðviðbrögð sem gætu einkennst af húðútbrotum, blöðrumyndun, hita, eða sárum í munni
- alvarlegar sýkingar eða sýklasótt (mögulega lífshættuleg gerð af sýkingu) sem gæti einkennst af háum hita, skjálfta, kuldahrolli, minnkuðu þvagflæði eða ringlun
- alvarlegur lifrarsjúkdómur sem gæti einkennst af gulnun húðar eða hvítu í augum, dekkra þvagi en venjulega, óútskýrðri ógleði og uppköstum eða kviðverkjum
- bólga í lungum sem gæti einkennst af mæði eða viðvarandi hósta
- bólga í brisi sem gæti einkennst af alvarlegum verkjum ofarlega í kvið og sem gæti líka fundist í baki, ógleði eða uppköst

Aðrar aukaverkanir geta komið fyrir með eftirfarandi tíðni:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur
- Niðurgangur, ógleði
- Hækkun ALAT (aukning á magni ákveðinna lifrarsníma í blóði) sem kemur fram í rannsóknum
- Hárþynning

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Inflúensa, sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýking, berkjubólga, bólga í ennis- og kinnholum, særingi í hálsi og óþægindi við kyngingu, blóðrubólga, maga- og garnabólga vegna veirusýkingar, áblástur í munni, tannskýking, barkakýlisbólga, sveppasýking á fæti
- Rannsóknargildi: fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), breytingum í lifur og niðurstöðum á rannsóknnum á hvítum blóðkornum (sjá kafla 2), sem og aukning á vöðvaensímum (kreatínínasa) hafa komið fram
- Væg ofnæmisviðbrögð
- Kvíðatilfinning
- Náladofi, þróttleysi, dofi, stingir eða verkur í neðri hluta baks eða fótlegg (settaugarbólga); dofi, sviði, stingir eða verkur í höndum og fingrum (heilkenni úlnliðsganga)
- Finna fyrir hjartslætti
- Hækkaður blóðþrýstingur
- Ógleði (uppköst), tannverkur, verkir í efri hluta kviðar
- Útbrot, þrymlabólur
- Verkur í sinum, liðamótum, beinum, vöðvaverkur (verkur í stoðkerfi og bandvef)
- Þörf fyrir að hafa þvaglát oft en venjulega
- Miklar tíðablæðingar
- Verkur
- Þróttleysi eða slappleiki
- Þyngdartap

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Fækkun blóðflagna (væg blóðflagnafæð)
- Aukin tilfinning eða viðkvæmni, einkum í húð; stingandi verkur eða verkur með slætti í einni eða fleiri taugum, kvillar í taugum í hand- eða fótleggjum (útlægur taugakvilli)
- Naglaraskanir, veruleg húðviðbrögð
- Verkur eftir áverka

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Bólga í lifur eða lifrarskemmdir

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Alvarlegar sýkingar (m.a. sýklasótt)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (m.a. bráðaofnæmi)
- Áhrif á lungu (millivefslungnasjúkdómur)
- Bólga í lifur, brisi eða munni/vörum
- Óeðlilegt magn fitu (lípíða í blóði)
- Sóri

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á AUBAGIO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni, hlífðarhulstrinu og veskinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

AUBAGIO inniheldur

- Virka innihaldsefnið er teriflúnómíð. Hver tafla inniheldur 14 mg af teriflúnómíði.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeynhýdrat, maíssterkja, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat (gerð A), hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíumsterat, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), talkúm, makrógól 8000, indigo karmín (E132).

Lýsing á útliti AUBAGIO og pakkingastærðir

AUBAGIO 14 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru fölbláar til pastelbláar, fimmhyrndar filmuhúðaðar töflur með áletrun á annarri hliðinni („14“) og ígreypu merki fyrirtækisins á hinni hliðinni.

AUBAGIO er fáanlegt í pappöskjum sem innihalda:

- * 14, 28, 84 og 98 töflur í vasa sem inniheldur álþynnur,
- * 10x1 tafla í rifgötuðum stakskammta álþynnnum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

SANOFI BULGARIA EOOD
тел: +359 2 9705300

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvia

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.