

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUBAGIO 14 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 14 mg teriflunomīda (*teriflunomidum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 72 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 0,3 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Blāvi zilas līdz pastelzilas krāsas piecstūrainas apvalkotās tabletes ar iespaidumu vienā pusē (14) un iegravētu uzņēmuma logotipu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

AUBAGIO ir indicēts pieaugušu pacientu ar recidivējošu remitējošu multiplo sklerozi (MS) ārstēšanai (svarīgu informāciju par populāciju, kurai pierādīta efektivitāte, lūdzu, skatīt 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi multiplās sklerozes ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā teriflunomīda deva ir 14 mg vienreiz dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

AUBAGIO jālieto piesardzīgi 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, jo nav pietiekamu datu par drošumu un efektivitāti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem netiek veikta dialīze, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek veikta dialīze, netika novērtēti.

Teriflunomīds šai populācijai ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Teriflunomīds ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Teriflunomīda drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 10 līdz 18 gadiem vēl nav noteikta. Teriflunomīds nav piemērots lietošanai bērniem no dzimšanas līdz 10 gadu vecumam multiplās sklerozes ārstēšanai. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Apvalkotās tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. AUBAGIO var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).

Grūtnieces vai sievietes ar reproduktīvo potenciālu, kuras ārstēšanas laikā ar teriflunomīdu vai pēc tam, kamēr tā līmenis plazmā ir augstāks nekā 0,02 mg/l, nelieto drošu kontracepcijas līdzekli (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas sākuma jāpārlicinās par grūtniecības neesamību (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sievietes, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pacienti ar smagu imūndeficītu, piemēram, iegūtā imūndeficīta sindromu (AIDS).

Pacienti ar nozīmīgiem kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai nozīmīgu anēmiju, leukopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju.

Pacienti ar smagu aktīvu infekciju, kamēr tā nav izārstēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek veikta dialīze, jo nav pietiekamas klīniskās pieredzes par šo pacientu grupu.

Pacienti ar smagu hipoproteinēmiju, piemēram, nefrotisko sindromu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kontrole

Pirms ārstēšanas

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar teriflunomīdu jānovērtē:

- asinsspiediens;
- alanīna aminotransferāze/seruma glutamīna-piruvāta transamināze (ALAT/SGPT);
- pilna asinsaina, tai skaitā leikocitārā formula un trombocītu skaits.

Ārstēšanas laikā

Ārstēšanas laikā ar teriflunomīdu jākontrolē:

- asinsspiediens
 - jāpārbauda periodiski;
- alanīna aminotransferāze/seruma glutamīn-piruvāta transamināze (ALAT/SGPT)
 - aknu enzīmi pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos jāizvērtē vismaz ik pēc četrām nedēļām un pēc tam regulāri;
 - apsvērt papildu uzraudzību, ja AUBAGIO lieto pacientiem ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem, to lieto kopā ar citām potenciāli hepatotoksiskām zālēm vai pēc klīniskām pazīmēm un simptomiem, tādiem kā neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija vai dzelte un/vai tumšs urīns. Aknu

- enzīmi pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos jāizvērtē ik pēc divām nedēļām un pēc tam mazākais ik pēc 8 nedēļām vismaz 2 gadus pēc ārstēšanas uzsākšanas;
- ja ALAT (SGPT) paaugstinās, 2 līdz 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu, kontrole jāveic katru nedēļu;
- pilna asinsaina jānosaka, pamatojoties uz klīniskajām pazīmēm un simptomiem (piemēram, infekcijām) ārstēšanas laikā.

Paātrinātas eliminācijas procedūra

Teriflunomīds no plazmas eliminējas lēnām. Ja netiek veikta paātrinātas eliminācijas procedūra, ir nepieciešami vidēji 8 mēneši, lai koncentrācija plazmā kļūtu mazāka nekā 0,02 mg/l, lai gan, ņemot vērā vielas klīrensa individuālās atšķirības, tam var būt nepieciešami pat 2 gadi. Pēc teriflunomīda lietošanas pārtraukšanas paātrinātas eliminācijas procedūru var veikt jebkurā laikā (sīkāku informāciju par procedūru skatīt 4.6. un 5.2. apakšpunktā).

Ietekme uz aknām

Pacientiem, kuri lieto teriflunomīdu, ir novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākoties šī līmeņa paaugstināšanās notika pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā.

Ārstēšanas laikā ar teriflunomīdu ir novēroti zāļu izraisītu aknu bojājumu (*drug-induced liver injury*, DILI) gadījumi, kas dažkārt ir bīstami dzīvībai. Lielākā daļa DILI gadījumu sākās vairākas nedēļas vai vairākus mēnešus pēc ārstēšanas ar teriflunomīdu uzsākšanas, taču DILI var rasties arī ilgstoši lietojot.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un DILI risks, lietojot teriflunomīdu, var būt augstāks pacientiem ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem, vienlaicīgu ārstēšanu ar citām hepatotoksiskām zālēm un/vai ievērojamu alkohola patēriņu. Tādēļ pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās aknu bojājumu pazīmes un simptomi.

Teriflunomīda terapija jāpārtrauc un jāapsver paātrināta eliminācijas procedūra, ja ir aizdomas par aknu bojājumu. Jāapsver teriflunomīda terapijas pārtraukšana, ja tiek apstiprināts paaugstināts aknu enzīmu līmenis (vairāk nekā 3 reizes lielāks nekā ANR).

Ārstēšanas pārtraukšanas gadījumā jāveic aknu testi, līdz normalizējas transamināžu līmenis.

Hipoproteinēmija

Tā kā teriflunomīds lielā mērā saistās ar olbaltumvielām un saistīšanās ir atkarīga no albumīna koncentrācijas, paredzams, ka nesaisītā teriflunomīda koncentrācija plazmā pacientiem ar hipoproteinēmiju, piemēram, nefrotisko sindromu, būs palielināta. Teriflunomīdu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu hipoproteinēmiju.

Asinsspiediens

Ārstēšanas laikā ar teriflunomīdu var paaugstināties asinsspiediens (skatīt 4.8. apakšpunktu). Asinsspiediens ir jāpārbauda pirms ārstēšanas ar teriflunomīdu uzsākšanas un periodiski pēc tam. Pirms ārstēšanas ar teriflunomīdu un tās laikā paaugstināts asinsspiediens ir atbilstoši jāārstē.

Infekcijas

Ārstēšanas ar teriflunomīdu uzsākšana jāatliek pacientiem ar smagu aktīvu infekciju, kamēr tā nav izārstēta.

Placebo kontrolētos pētījumos, lietojot teriflunomīdu, nopietnu infekciju biežuma palielināšanos nenovēroja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Taču, pamatojoties uz teriflunomīda imūnmodulējošo ietekmi, ja pacientam attīstās nopietna infekcija, jāapsver AUBAGIO terapijas pārtraukšana, un pirms terapijas atsākšanas atkārtoti jāpārvērtē ieguvumi un riski. Pagarinātā eliminācijas pusperioda dēļ var apsvērt paātrinātu elimināciju ar holestiramīnu vai aktivēto ogli.

Pacientiem, kuri lieto AUBAGIO, jānorāda ziņot ārstam par infekciju simptomiem. Pacientiem ar aktīvām akūtām vai hroniskām infekcijām ārstēšanu ar AUBAGIO nedrīkst sākt, kamēr infekcija(-as) nav izārstēta(-as).

Teriflunomīda drošums pacientiem ar latentu tuberkulozes infekciju nav zināms, jo klīniskajos pētījumos netika veikts sistemātisks tuberkulozes skrīnings. Pacienti, kuriem tuberkulozes skrīningā konstatēts pozitīvs rezultāts, pirms terapijas ar AUBAGIO jāārstē atbilstoši standarta medicīniskai praksei.

Elpceļu reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par intersticiālu plaušu slimību (IPS) saistībā ar teriflunomīdu. Par IPS un iepriekš esošas IPS pasliktināšanos ziņots terapijas laikā ar teriflunomīda pamatsavienojumu leflunomīdu. Risks ir paaugstināts pacientiem, kuriem anamnēzē ārstēšanas laikā ar leflunomīdu ir bijusi IPS.

IPS var rasties akūti jebkurā terapijas laikā ar mainīgu klīnisko izpausmi.

IPS var būt letāla. Jaunu pulmonālu simptomu, tādu kā pastāvīga klepus un aizdusas sākšanās vai pasliktināšanās, var būt par iemeslu terapijas pārtraukšanai un papildu izmeklēšanai, ja nepieciešams. Ja nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana, jāapsver paātrinātas eliminācijas procedūras sākšana.

Hematoloģiskā ietekme

Novērota vidēji par 15 % mazāka leukocītu skaita samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā pirms terapijas uzsākšanas ar AUBAGIO jābūt pieejamai informācijai par nesenu veiktu pilnu asins ainu, ieskaitot leukocitāro formulu un trombocītu skaitu, un pilna asins aina terapijas laikā ar AUBAGIO jānosaka atbilstoši klīniskajām pazīmēm un simptomiem (piemēram, infekcijas).

Hematoloģisku traucējumu risks ir paaugstināts pacientiem ar iepriekš esošu anēmiju, leikopēniju un/vai trombocitopēniju, kā arī pacientiem ar kaulu smadzeņu darbības traucējumiem vai tiem, kuriem ir kaulu smadzeņu nomākuma risks. Ja rodas šāda ietekme, jāapsver paātrinātas eliminācijas procedūra (skatīt augstāk), lai pazeminātu teriflunomīda līmeni plazmā.

Smagu hematoloģisku reakciju, ieskaitot pancitopēniju, gadījumos ārstēšana ar AUBAGIO un jebkurām citām vienlaicīgi lietotām kaulu smadzeņu darbību nomācošām zālēm jāpārtrauc un jāapsver teriflunomīda paātrinātas eliminācijas procedūra.

Ādas reakcijas

Lietojot AUBAGIO, ziņots par nopietnu, dažkārt letālu ādas reakciju gadījumiem, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un zāļu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

Ja novēro ādas un/vai gļotādu reakcijas (čūlaino stomatītu), kas rada aizdomas par smagām ģeneralizētām ādas reakcijām (Stīvensa-Džonsona sindromu, toksisku epidermas nekrolīzi — Laiela sindromu vai zāļu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem), ārstēšana ar teriflunomīdu un visu citu iespējami saistīto zāļu lietošana ir jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk paātrinātas eliminācijas procedūra. Šādos gadījumos pacientiem nedrīkst atkārtoti lietot teriflunomīdu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Teriflunomīda lietošanas laikā ziņots par pirmreizēju psoriāzi (tai skaitā pustulozu psoriāzi) un esošas psoriāzes pastiprināšanos. Ņemot vērā pacienta slimību un medicīnisko anamnēzi, var apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu un paātrinātas eliminācijas procedūras uzsākšanu.

Perifēriskā neiropātija

Pacientiem, kuri lieto AUBAGIO, ir ziņots par perifēriskās neiropātijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajai daļai pacientu stāvoklis uzlabojās pēc AUBAGIO lietošanas

pārtraukšanas. Tomēr galīgais iznākums bija ļoti dažāds, t.i., dažiem pacientiem neiropātija izzuda, bet dažiem pacientiem bija pastāvīgi simptomi. Ja pacientam, kurš lieto AUBAGIO, attīstās apstiprināta perifēriskā neiropātija, jāapsver AUBAGIO terapijas pārtraukšana un paātrinātas eliminācijas procedūras veikšana.

Vakcinācija

Divos klīniskos pētījumos pierādīts, ka vakcinācija ar inaktivētu neoantigēnu (pirmā vakcinācija) vai atbildes antigēnu (atkārtota ievadīšana) ārstēšanas ar AUBAGIO laikā bija droša un efektīva. Dzīvu novājinātu ierosinātāju vakcīnu lietošana var radīt infekcijas risku, un tādēļ no to lietošanas jāizvairās.

Imūnsupresīvā vai imūnmodulējošā terapija

Tā kā leflunomīds ir teriflunomīda pamatsavienojums, nav ieteicama leflunomīda un teriflunomīda vienlaicīga lietošana.

Vienlaicīga lietošana ar pretaudzēju vai imūnsupresīvu terapiju, ko izmanto MS ārstēšanai, nav novērtēta. Drošuma pētījumos, kuros teriflunomīdu līdz vienam gadam ilgi lietoja vienlaicīgi ar bēta interferonu vai glatiramēra acetātu, neradās nekādas īpašas ar drošumu saistītas bažas, bet novēroja augstāku nevēlamo blakusparādību rādītāju salīdzinājumā ar teriflunomīda monoterapiju. Šo kombināciju drošums ilgtermiņā, ārstējot multiplo sklerozi, nav noteikts.

Terapijas maiņa uz vai no AUBAGIO

Pamatojoties uz klīniskajiem datiem, kas saistīti ar teriflunomīda vienlaicīgu lietošanu ar bēta interferonu vai glatiramēra acetātu, sākot teriflunomīda terapiju pēc bēta interferona vai glatiramēra acetāta lietošanas vai sākot bēta interferona vai glatiramēra acetāta lietošanu pēc teriflunomīda terapijas, nogaidīšanas periods nav nepieciešams.

Tā kā natalizumabam ir ilgs eliminācijas pusperiods, vienlaicīga iedarbība un tādējādi vienlaicīga imūnā ietekme var rasties 2-3 mēnešu laikā pēc natalizumaba lietošanas pārtraukšanas, ja AUBAGIO sāk lietot nekavējoties. Tāpēc, mainot terapiju no natalizumaba uz AUBAGIO, jāievēro piesardzība.

Pamatojoties uz fingolimoda eliminācijas pusperiodu, zāļu izvadišanai no asinsrites nepieciešams 6 nedēļu ilgs starplaiks bez terapijas, un normāls limfocītu skaits pēc fingolimoda lietošanas pārtraukšanas atjaunojas 1-2 mēnešu laikā. Ja AUBAGIO sāk lietot šajā intervālā, notiks vienlaicīga fingolimoda iedarbība. Tas var izraisīt papildu ietekmi uz imūno sistēmu, un tāpēc jāievēro piesardzība.

MS (multiplās sklerozes) pacientiem $t_{1/2z}$ mediāna pēc atkārtotām 14 mg devām bija aptuveni 19 dienas. Ja tiek pieņemts lēmums pārtraukt ārstēšanu ar AUBAGIO, sākot citu terapiju 5 eliminācijas pusperiodu laikā (aptuveni 3,5 mēneši, lai gan dažiem pacientiem tas var būt ilgāks), būs vienlaicīga AUBAGIO iedarbība. Tas var izraisīt papildu ietekmi uz imūno sistēmu, tāpēc jāievēro piesardzība.

Laktoze

Tā kā AUBAGIO tabletes satur laktozi, šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Mijiedarbība, nosakot jonizētā kalcija līmeni

Ārstējot ar leflunomīdu un/vai teriflunomīdu (leflunomīda aktīvo metabolītu), jonizētā kalcija līmeņa mērījumos atkarībā no izmantotā jonizētā kalcija analizatora veida (piemēram, asins gāzu analizators)

var tikt uzrādītas kļūdaini pazeminātas vērtības. Tāpēc novērotā pazeminātā jonizētā kalcija līmeņa ticamība pacientiem, kurus ārstē ar leflunomīdu vai teriflunomīdu, ir apšaubāma. Šaubīgu rezultātu gadījumā ir ieteicams pārbaudīt kopējo atbilstoši albumīnam korigēto kalcija koncentrāciju serumā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu vielu farmakokinētiska mijiedarbība ar teriflunomīdu

Teriflunomīda primārais biotransformācijas ceļš ir hidrolīze, bet oksidācija ir mazāk nozīmīgs ceļš.

Spēcīgi citohroma P450 (CYP) un transportvielu induktori

Rifampicīna (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A induktors), kā arī izplūdes transportvielas P-glikoproteīna [P-gp] un krūts vēža rezistences proteīna [BCRP] induktora atkārtotu devu (600 mg vienreiz dienā 22 dienas) lietošana vienlaicīgi ar teriflunomīdu (vienreizēja 70 mg deva) izraisīja teriflunomīda iedarbības samazināšanos par aptuveni 40 %. Rifampicīns un citi zināmi spēcīgi CYP un transportvielu induktori, tādi kā karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns un divšķautņu asinszāle, ārstēšanas ar teriflunomīdu laikā jālieto piesardzīgi.

Holestiramīns vai aktivētā ogle

Pacientus, kuri lieto teriflunomīdu, nav ieteicams ārstēt ar holestiramīnu vai aktivēto ogli, jo tas izraisa ātru un nozīmīgu koncentrācijas samazināšanos plazmā, ja vien nav vēlams teriflunomīda paātrināta eliminācija. Uzskata, ka mehānisma pamatā ir teriflunomīda enterohepatiskās cirkulācijas un/vai gastrointestinālās dialīzes pārtraukšana.

Teriflunomīda farmakokinētiska mijiedarbība ar citām vielām

Teriflunomīda ietekme uz CYP2C8 substrātu: repaglinīds

Pēc atkārtotu teriflunomīda devu lietošanas palielinājās repaglinīda vidējā C_{max} un vidējais AUC (attiecīgi 1,7 un 2,4 reizes), kas liecina, ka teriflunomīds *in vivo* ir CYP2C8 inhibitors. Tādēļ CYP2C8 metabolizētās zāles, tādas kā repaglinīds, paklitaksels, pioglitazons vai rosiglitazons, ārstēšanas laikā ar teriflunomīdu jālieto piesardzīgi.

Teriflunomīda ietekme uz iekšķīgi lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem: 0,03 mg etinilestradiola un 0,15 mg levonorgestrela

Pēc atkārtotu teriflunomīda devu lietošanas palielinājās etinilestradiola vidējā C_{max} un vidējais AUC_{0-24} (attiecīgi 1,58 un 1,54 reizes), kā arī levonorgestrela C_{max} un AUC_{0-24} (attiecīgi 1,33 un 1,41 reizi). Lai gan nav sagaidāms, ka šai teriflunomīda mijiedarbībai būs nevēlama ietekme uz iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, tas jāņem vērā, izvēloties vai pielāgojot iekšķīgi lietojamo kontracepciju, ko lieto kombinācijā ar teriflunomīdu.

Teriflunomīda ietekme uz CYP1A2 substrātu: kofeīns

Teriflunomīda atkārtotas devas samazināja kofeīna (CYP1A2 substrāta) vidējo C_{max} un AUC attiecīgi par 18 % un 55 %, kas liecina, ka teriflunomīds *in vivo* var būt vājš CYP1A2 induktors. Tādēļ CYP1A2 metabolizētās zāles (tādas kā duloksetīns, alosetrons, teofilīns un tizanidīns) ārstēšanas ar teriflunomīdu laikā jālieto piesardzīgi, jo tas var izraisīt šo zāļu efektivitātes samazināšanos.

Teriflunomīda ietekme uz varfarīnu

Teriflunomīda atkārtotu devu lietošana neietekmēja S-varfarīna farmakokinētiku, kas liecina, ka teriflunomīds nav CYP2C9 inhibitors vai induktors. Tomēr, lietojot teriflunomīdu vienlaicīgi ar varfarīnu, novēroja maksimālā starptautiskā standartizētā koeficienta (INR) samazināšanos par 25 %, salīdzinot ar gadījumiem, kad lietots tikai varfarīns. Tāpēc, lietojot varfarīnu vienlaicīgi ar teriflunomīdu, ieteicama rūpīga INR uzraudzība un kontrole.

Teriflunomīda ietekme uz organiskās anjonus transportvielas 3 (OAT3) substrātiem

Pēc atkārtotu teriflunomīda devu lietošanas palielinājās cefaklora vidējā C_{max} un AUC (attiecīgi 1,43 un 1,54 reizes), kas liecina, ka teriflunomīds *in vivo* ir OAT3 inhibitors. Tāpēc, ja teriflunomīdu lieto

vienlaicīgi ar OAT3 substrātiem, tādiem kā cefaklors, benzilpenicilīns, ciprofloksacīns, indometacīns, ketoprofēns, furosemīds, cimetidīns, metotreksāts vai zidovudīns, ieteicams ievērot piesardzību.

Teriflunomīda ietekme uz BCRP un/vai organiskā anjonu transportpolipeptīda B1 un B3 (OATP1B1/B3) substrātiem

Pēc teriflunomīda devu atkārtotas lietošanas palielinājās rosuvastatīna vidējā C_{max} un AUC (attiecīgi 2,65 un 2,51 reizi). Taču šis rosuvastatīna daudzuma plazmā palielinājums neradīja redzamu ietekmi uz HMG CoA reduktāzes aktivitāti. Lietojot vienlaicīgi ar teriflunomīdu, rosuvastatīna devu ieteicams samazināt par 50 %. Arī vienlaicīgi ar citiem BCRP substrātiem (piemēram, metotreksātu, topotekānu, sulfasalazīnu, daunorubicīnu, doksorubicīnu) un OATP saimes substrātiem, īpaši HMG-Co reduktāzes inhibitoriem (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, metotreksātu, nateglinīdu, repaglinīdu, rifampicīnu) teriflunomīds jālieto piesardzīgi. Rūpīgi jāuzrauga, vai pacientiem nerodas zāļu pārmērīgas iedarbības pazīmes un simptomi, un jāapsver šo zāļu devas samazināšana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Lietošana vīriešiem

Ārstēšanas ar teriflunomīdu izraisītais embrija-augļa toksicitātes risks, kas saistīts ar zāļu lietošanu vīriešiem, ir uzskatāms par zemu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par teriflunomīda lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja teriflunomīdu lieto grūtniecības laikā, tas var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Teriflunomīds ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas beigām, kamēr teriflunomīda koncentrācija plazmā ir virs 0,02 mg/l, jālieto efektīva kontracepcijas metode. Šajā laikā sievietēm jebkurš plāns par kontracepcijas lietošanas pārtraukšanu vai kontracepcijas metodes maiņu, ir jāapspriež ar ārstējošo ārstu.

Pacientēm jāiesaka, ka gadījumos, kad aizkavējas menstruālā cikla sākums vai ir kāds cits iemesls, kas rada aizdomas par grūtniecību, nekavējoties jādūdz ārstam veikt grūtniecības testu, un, ja tas ir pozitīvs, ārstam un pacientei ir jāpārrunā grūtniecībai radītais risks. Iespējams, ka, pirmā menstruālā cikla kavējuma gadījumā, strauji pazeminot teriflunomīda līmeni asinīs ar zemāk aprakstīto paātrinātas eliminācijas procedūru, var pazemināt auglim radīto risku.

Sievietēm, kuras tiek ārstētas ar teriflunomīdu un plāno grūtniecību, zāļu lietošana ir jāpārtrauc un ieteicams veikt paātrinātas eliminācijas procedūru, lai ātrāk sasniegtu koncentrāciju zem 0,02 mg/l (skatīt zemāk).

Ja netiek veikta paātrinātas eliminācijas procedūra, paredzams, ka teriflunomīda līmenis plazmā būs virs 0,02 mg/l vidēji 8 mēnešus, taču dažām pacientēm var būt nepieciešami 2 gadi, lai sasniegtu koncentrāciju plazmā zem 0,02 mg/l. Tāpēc teriflunomīda koncentrācija plazmā ir jānosaka, pirms sieviete plāno grūtniecību. Tiklīdz konstatēts, ka teriflunomīda koncentrācija plazmā ir zem 0,02 mg/l, koncentrācija plazmā jānosaka atkārtoti pēc vismaz 14 dienām. Ja abos gadījumos koncentrācija plazmā ir zem 0,02 mg/l, risks auglim nav paredzams.

Lai iegūtu papildinformāciju par paraugu testēšanu, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku vai tā vietējo pārstāvi (skatīt 7. apakšpunktu).

Paātrinātas eliminācijas procedūra

Pēc ārstēšanas ar teriflunomīdu pārtraukšanas:

- holestiramīna 8 g devu lieto 3 reizes dienā 11 dienas; vai var lietot holestiramīna 4 g devu trīsreiz dienā, ja holestiramīna 8 g devai trīsreiz dienā nav laba panesamība;
- alternatīvi var lietot 50 g aktivētās ogles pulvera ik pēc 12 stundām 11 dienas.

Tomēr arī pēc jebkuras paātrinātas eliminācijas procedūras ir nepieciešams apstiprinājums, veicot 2 atsevišķus testus ar vismaz 14 dienu starplaiku, un no brīža, kad koncentrācija plazmā pirmo reizi ir mazāka nekā 0,02 mg/l, līdz apaugļošanai jāievēro pusotru mēnesi ilgs nogaidīšanas periods. Gan holestiramīns, gan aktivētās ogles pulveris var ietekmēt estrogēnu un progestagēnu absorbciju tā, ka paātrinātās eliminācijas procedūras laikā ar holestiramīnu vai aktivētās ogles pulveri nevar garantēt drošu kontracepciju ar iekšķīgi lietojamajiem kontracepcijas līdzekļiem. Ieteicams izmantot alternatīvas kontracepcijas metodes.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka teriflunomīds izdalās pienā. Teriflunomīds ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti neliecina par ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lai gan trūkst datu par cilvēkiem, nav paredzama ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AUBAGIO neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādu nevēlamu blakusparādību gadījumā kā reibonis, par ko ir ziņots saistībā ar pamatsavienojumu leflunomīdu, var būt traucēta pacienta spēja koncentrēties un atbilstoši reaģēt. Šādos gadījumos pacientiem ir jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā 2267 pacienti lietoja teriflunomīdu (1155 — 7 mg teriflunomīda un 1112 — 14 mg teriflunomīda) vienreiz dienā ar mediāno ilgumu apmēram 672 dienas četros placebo kontrolētos pētījumos (1045 un 1002 pacienti saņēma attiecīgi 7 mg un 14 mg teriflunomīda) un vienā aktīvā salīdzinājuma pētījumā (110 pacienti katrā teriflunomīda ārstēšanas grupā) pacientiem ar recidivējošu MS veidu (RMS).

Teriflunomīds ir leflunomīda galvenais metabolīts. Leflunomīda drošuma profils pacientiem ar reimatoīdo artrītu vai psoriātisko artrītu var būt jāņem vērā, parakstot teriflunomīdu MS pacientiem.

Placebo kontrolēto pētījumu kopējā analīze pamatojās uz 2047 pacientiem ar recidivējošu multiplo sklerozi, kuri ārstēti ar teriflunomīdu vienreiz dienā. Šajā drošuma populācijā ar teriflunomīdu ārstētajiem pacientiem visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija: galvassāpes, caureja, paaugstināts ALAT līmenis, slikta dūša un alopēcija. Kopumā galvassāpes, caureja, slikta dūša un alopēcija bija vieglas vai vidēji smagas, pārejošas, un to dēļ ārstēšana bija jāpārtrauc reti.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Zemāk norādītas placebo kontrolētos pētījumos saistībā ar AUBAGIO ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot 7 mg vai 14 mg lielu teriflunomīda devu, kuru rādītājs par $\geq 1\%$ lielāks nekā pēc placebo lietošanas. Biežums norādīts saskaņā ar šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas		Gripa, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, bronhīts, sinusīts, faringīts, cistīts, vīrusu gastroenterīts, mutes dobuma herpes infekcija, zobu infekcija, laringīts, <i>tinea pedis</i>				Smagas infekcijas, ieskaitot sepsi ^a
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija ^b , anēmija	Viegla trombocitopēnija (trombocīti <100 G/l)			
Imūnās sistēmas traucējumi		Vieglas alerģiskas reakcijas				Paaugstinātas jutības reakcijas (tūlītējas vai vēlīnas), ieskaitot anafilaksi un angioedēmu
Psihiskie traucējumi		Nemiers				
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Parestēzijas, išiass, karpālā kanāla sindroms	Hiperestēzija, neiralģija, perifēriskā neiropātija			
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves				
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija ^b				
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības						Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, slikta dūša	Sāpes vēdera augšdaļā, vemšana, zobu sāpes				Pankreatīts, stomatīts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Alanīna amino-transferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās ^b	Gamma glutamil-transferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanās ^b , aspartātamino-transferāzes līmeņa paaugstināšanās ^b		Akūts hepatīts		Zāļu izraisīts aknu bojājums (DILI)
Vielmaiņas un uztures traucējumi						Dislipidēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija	Izsitumi, pinnes	Nagu bojājumi, smagas ādas reakcijas ^a			Psoriāze (tai skaitā pustuloza psoriāze) ^b
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Skeleta-muskuļu sāpes, muskuļu sāpes, locītavu sāpes				
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Pollakiūrija				
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Menorāģija				
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Sāpes, astēnija ^a				
Izmeklējumi		Ķermeņa masas samazināšanās, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās ^b , balto asins šūnu skaita samazināšanās ^b , paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs				
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Pēctraumatiskas sāpes			

^a: skatīt apakšpunktu ar detalizētu aprakstu.

^b: skatīt 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Alopēcija

Par alopēciju ziņots kā par matu plānumu, matu biezuma samazināšanos, matu izkrišanu, kas ir vai nav saistīta ar matu struktūras izmaiņām, 13,9 % pacientu, kuri ārstēti ar 14 mg teriflunomīda, salīdzinot ar 5,1 % pacientu, kuri ārstēti ar placebo. Lielākā daļa gadījumu aprakstīti kā difūzi vai ģeneralizēti pa

visu galvas mataino daļu (nav ziņots par pilnīgu matu zudumu) un kas visbiežāk radās pirmo 6 mēnešu laikā un izzuda 121 no 139 (87,1 %) pacientiem, kurus ārstēja ar 14 mg teriflunomīda. Alopēcijas dēļ terapiju pārtrauca 1,3 % pacientu teriflunomīda 14 mg devas grupā, salīdzinot ar 0,1 % placebo grupā.

Ietekme uz aknām

Placebo kontrolētos pētījumos konstatēja šādus faktus:

ALAT koncentrācijas paaugstināšanās (pamatojoties uz laboratoriskiem datiem) atbilstoši sākotnējam stāvoklim — drošuma populācija placebo kontrolētos pētījumos		
	Placebo (N=997)	Teriflunomīds 14 mg (N=1002)
>3 ANR	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
>5 ANR	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
>10 ANR	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
>20 ANR	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALAT >3 ANR un TBILI >2 ANR	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

Ar teriflunomīdu ārstētajās grupās salīdzinājumā ar placebo biežāk novēroja nedaudz paaugstinātu transamināzes ALAT līmeni, kas mazāk nekā vai tieši 3 reizes pārsniedz ANR. Paaugstināšanās, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz ANR, biežums bija līdzsvarots starp ārstēšanas grupām. Šī transamināzes līmeņa paaugstināšanās visbiežāk radās pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos un izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Normalizēšanās laiks bija no dažiem mēnešiem līdz gadiem.

Ietekme uz asinsspiedienu

Placebo kontrolētos pētījumos konstatēja šādus faktus:

- sistoliskais asinsspiediens >140 mmHg bija 19,9 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda dienā, salīdzinot ar 15,5 % pacientu, kuri saņēma placebo;
- sistoliskais asinsspiediens >160 mmHg bija 3,8 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda dienā, salīdzinot ar 2,0 % pacientu, kuri saņēma placebo;
- diastoliskais asinsspiediens >90 mmHg bija 21,4 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda dienā, salīdzinot ar 13,6 % pacientu, kuri saņēma placebo.

Infekcijas

Placebo kontrolētos pētījumos, lietojot 14 mg teriflunomīda (2,7 %), nopietnu infekciju pieaugumu, salīdzinot ar placebo (2,2 %), nekonstatēja. Nopietnas oportūnistiskas infekcijas radās 0,2 % pacientu katrā grupā. Pēcregistrācijas periodā ir ziņots par smagām infekcijām, ieskaitot sepsi, kas dažkārt bijusi letāla.

Hematoloģiskā ietekme

Placebo kontrolētos pētījumos, lietojot AUBAGIO, novēroja leukocītu vidējā skaita samazināšanos (<15 % no sākotnējā līmeņa, galvenokārt samazināts neitrofilo leukocītu un limfocītu skaits), lai gan dažiem pacientiem novēroja lielāku samazinājumu. Vidējā skaita samazināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo skaitu notika pirmo 6 nedēļu laikā, tad, laika gaitā, turpinot ārstēšanu, tas stabilizējās, bet zemākā līmenī (samazināšanās par mazāk nekā 15 % no sākotnējā skaita). Ietekme uz eritrocītu (<2 %) skaitu un trombocītu skaitu (<10 %) bija mazāk izteikta.

Perifēriskā neiropātija

Placebo kontrolētos pētījumos par perifērisko neiropātiju, tai skaitā gan par polineuropātiju, gan mononeuropātiju (piemēram, karpālā kanāla sindromu) pacientiem, kuri lieto teriflunomīdu, ziņots biežāk nekā pacientiem, kuri lieto placebo. Pivotalos, placebo kontrolētajos pētījumos ar nervu vadītspējas izmeklējumiem apstiprinātas perifēriskās neiropātijas sastopamība, lietojot 14 mg teriflunomīda, bija 1,9 % (17 pacientiem no 898) salīdzinājumā ar 0,4 % (4 pacientiem no 898) pacientiem, kuri saņēma placebo. Ārstēšanu pārtrauca 5 pacientiem ar perifērisko neiropātiju, kuri lietoja 14 mg teriflunomīda. Par izveseļošanos pēc terapijas pārtraukšanas ziņots 4 no šiem pacientiem.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Klīniskajos pētījumos ar teriflunomīdu iegūtā pieredze neliecina par paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku. Ļaundabīgu audzēju, īpaši limfoproliferatīvu slimību risks ir paaugstināts, lietojot dažas citas imūno sistēmu ietekmējošas zāles (grupai raksturīga ietekme).

Smagas ādas reakcijas

Teriflunomīda pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par smagu ādas reakciju gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Astēnija

Placebo kontrolētos pētījumos astēnijas biežums bija attiecīgi 2,0%, 1,6% un 2,2% placebo grupā, teriflunomīda 7 mg un teriflunomīda 14 mg grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Pieredzes par teriflunomīda pārdozēšanu vai saindēšanos cilvēkiem nav. Teriflunomīdu 70 mg dienā veselām pētāmām personām lietoja līdz 14 dienām ilgi. Nevēlamās blakusparādības atbilda MS pacientiem novērotajam teriflunomīda drošuma profilam.

Ārstēšana

Nozīmīgas pārdozēšanas vai toksicitātes gadījumā ieteicams lietot holestiramīnu vai aktivēto ogli, lai paātrinātu elimināciju. Ieteicamā eliminācijas procedūra ir 8 g holestiramīna trīsreiz dienā 11 dienas. Ja panesība nav laba, var lietot 4 g holestiramīna trīsreiz dienā 11 dienas. Ja holestiramīns nav pieejams, alternatīvi var lietot arī 50 g aktivētās ogles divreiz dienā 11 dienas. Turklāt panesības apsvērumu dēļ holestiramīnu vai aktivēto ogli var nelietot katru dienu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvi imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AA31.

Darbības mehānisms

Teriflunomīds ir imūnmodulējošs līdzeklis ar pretiekaisuma īpašībām, kas selektīvi un atgriezeniski inhibē mitohondriālo enzīmu dihidroorotāta dehidrogenāzi (DHO-DH), kas funkcionāli savienojas ar respiratoro ķēdi. Inhibīcijas rezultātā teriflunomīds parasti mazina ātri dalošos šūnu proliferāciju, kas atkarīga no pirimidīna *de novo* sintēzes, lai paplašinātos. Precīzs mehānisms, kā teriflunomīds īsteno savu terapeitisko ietekmi MS gadījumā, nav pilnībā izprasts, bet šīs ietekmes vidutājs ir samazināts T-limfocītu skaits.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imūnā sistēma

Ietekme uz imūno šūnu skaitu asinīs: placebo kontrolētos pētījumos 14 mg teriflunomīda vienreiz dienā izraisīja nelielu vidējā limfocītu skaita samazināšanos par mazāk nekā $0,3 \times 10^9/l$, kas radās pirmo 3 ārstēšanas mēnešu laikā, un šāds līmenis saglabājās līdz ārstēšanas beigām.

Spēja pagarināt QT intervālu

Placebo kontrolētā, pilnīgā QT pētījumā, kas veikts veselīgiem indivīdiem, teriflunomīdam vidējā līdzsvara stāvokļa koncentrācijā nekonstatēja spēju pagarināt QTcF intervālu salīdzinājumā ar placebo: ilgākais laiks, kas atbilda vidējai starpībai starp teriflunomīdu un placebo, bija 3,45 ms ar 90 % TI augšējo robežu 6,45 ms.

Ietekme uz nieru kanāliņu funkcijām

Placebo kontrolētos pētījumos ar teriflunomīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo novēroja vidējo urīnskābes līmeņa pazemināšanos serumā diapazonā no 20 līdz 30 %. Fosfora līmeņa vidējā pazemināšanās serumā bija aptuveni 10 % teriflunomīda grupā salīdzinājuma ar placebo. Uzskata, ka šī ietekme ir saistīta ar nieru tubulārās izvadīšanas palielināšanos un nav saistīta ar glomerulāro funkciju izmaiņām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

AUBAGIO efektivitāti pierādīja divos placebo kontrolētos pētījumos, TEMSO un TOWER, kuros vērtēja vienreiz dienā lietotas teriflunomīda 7 mg un 14 mg devas pacientiem ar RMS.

TEMSO pētījumā randomizēja kopumā 1088 pacientus ar RMS teriflunomīda 7 mg (n=366) vai 14 mg (n=359) devu vai placebo (n=363) lietošanai 108 nedēļas. Visiem pacientiem bija noteikta MS diagnoze (pēc MakDonalda kritērijiem (2001)), slimībai bija recidivējoša klīniskā norise ar vai bez progresēšanas, un visiem bija vismaz 1 recidīvs gada laikā pirms pētījuma vai vismaz 2 recidīvi 2 gadu laikā pirms pētījuma. Iesaistoties pētījumā, pacientu Paplašinātās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale - EDSS*) rādītājs bija $\leq 5,5$.

Pētījumā iesaistītās populācijas vidējais vecums bija 37,9 gadi. Lielākajai daļai pacientu bija recidivējoša-remitējoša multiplā skleroze (91,5 %), bet pacientu apakšgrupā bija iekļauti pacienti ar sekundāri progresējošu (4,7 %) vai progresējošu recidivējošu multiplo sklerozi (3,9 %). Vidējais recidīvu skaits gada laikā pirms iekļaušanas pētījumā 36,2 % pacientiem ar gadolīniju uzkrājošiem bojājumiem sākuma stāvoklī bija 1,4. EDSS punktu skaita mediāna sākuma stāvoklī bija 2,50; 249 pacientiem (22,9 %) EDSS punktu skaits sākuma stāvoklī bija $> 3,5$. Slimības vidējais ilgums kopš pirmo simptomu rašanās bija 8,7 gadi. Lielākā daļa pacientu (73 %) nebija saņēmuši slimību modificējošu terapiju 2 gadu laikā pirms iekļaušanas pētījumā. Pētījuma rezultāti norādīti 1. tabulā.

Ilgtermiņa novērošanas rezultāti, kas iegūti TEMSO ilgtermiņa pagarinājuma drošuma pētījumā (vispārējā ārstēšanas ilguma mediāna apmēram 5 gadi, maksimālais ārstēšanas ilgums apmēram 8,5 gadi), nesniedza nekādas jaunas vai negaidītas atrades attiecībā uz drošumu.

TOWER pētījumā randomizēja kopumā 1169 pacientus ar RMS teriflunomīda 7 mg (n=408) vai 14 mg (n=372) devu vai placebo (n=389) lietošanai ar dažādu ārstēšanas ilgumu, kas beidzās 48 nedēļas pēc pēdējā pacienta randomizācijas. Visiem pacientiem bija noteikta MS diagnoze (pēc MakDonalda kritērijiem (2005)), slimībai bija recidivējoša klīniskā norise ar vai bez progresēšanas, un visiem bija vismaz 1 recidīvs gada laikā pirms pētījuma vai vismaz 2 recidīvi 2 gadu laikā pirms pētījuma. Iesaistoties pētījumā, pacientu Paplašinātās invaliditātes statusa skalas (EDSS) rādītājs bija $\leq 5,5$.

Pētījumā iesaistītās populācijas vidējais vecums bija 37,9 gadi. Lielākajai daļai pacientu bija recidivējoša-remitējoša multiplā skleroze (97,5 %), bet pacientu apakšgrupā bija iekļauti pacienti ar sekundāri progresējošu (0,8 %) vai progresējošu recidivējošu multiplo sklerozi (1,7 %). Vidējais recidīvu skaits gada laikā pirms iekļaušanas pētījumā bija 1,4. Gadolīniju uzkrājoši bojājumi sākuma stāvoklī: nav datu. EDSS punktu skaita mediāna sākuma stāvoklī bija 2,50; 298 pacientiem (25,5 %) EDSS punktu skaits sākuma stāvoklī bija $> 3,5$. Slimības vidējais ilgums kopš pirmo simptomu

rašanās bija 8,0 gadi. Lielākā daļa pacientu (67,2 %) nebija saņēmuši slimību modificējošu terapiju 2 gadu laikā pirms iekļaušanas pētījumā. Pētījuma rezultāti norādīti 1. tabulā.

1. tabula. Galvenie rezultāti (apstiprinātajai devai, ITT populācijai)

	TEMZO pētījums		TOWER pētījums	
	Teriflunomīds 14 mg	Placebo	Teriflunomīds 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Klīniskie iznākumi				
Ilggadējais recidīvu rādītājs	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Riska atšķirība (TI₉₅ %)</i>	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Recidīva neesamība līdz 108. nedēļai	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Riska attiecība (TI ₉₅ %)	0,72, (0,58; 0,89)**		0,63, (0,50; 0,79)****	
3 mēnešu pastāvīga invaliditātes progresēšana 108. nedēļā	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
<i>Riska attiecība (TI₉₅ %)</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)*	
6 mēnešu pastāvīga invaliditātes progresēšana 108. nedēļā	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>Riska attiecība (TI₉₅ %)</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
MRI mērķa kritēriji			Nav noteikts	
BOD izmaiņas ⁽¹⁾ 108. nedēļā	0,72	2,21		
<i>Izmaiņa salīdzinājumā ar placebo</i>	67 %***			
Gd uzkrājošu bojājumu vidējais skaits 108. nedēļā	0,38	1,18		
<i>Izmaiņa salīdzinājumā ar placebo (TI₉₅ %)</i>	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Unikālu aktīvu bojājumu skaits vienā skenējumā	0,75	2,46		
<i>Izmaiņa salīdzinājumā ar placebo (TI₉₅ %)</i>	69 %, (59 %; 77 %)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05, salīdzinot ar placebo.

(1) BOD: slimības radītais slogs: kopējais bojājumu tilpums (T2 un T1 hipointensīvā režīmā) ml.

Efektivitāte pacientiem ar ļoti aktīvu slimību

TEMZO pētījuma apakšgrupā pacientiem ar ļoti aktīvu slimību (n=127) novēroja vienādu ārstēšanas ietekmi uz recidīviem un laiku līdz 3 mēnešu pastāvīgai invaliditātes progresēšanai. Pētījuma plānojuma dēļ slimību uzskatīja par ļoti aktīvu, ja bija 2 vai vairāk recidīvi viena gada laikā un galvas smadzeņu MRI bija viens vai vairāki Gd uzkrājoši bojājumi. Līdzīgu apakšgrupas analīzi TOWER pētījumā neveica, jo nebija iegūti MRI dati.

Nav pieejami dati par pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija uz pilnu un atbilstošu bēta interferona kursu (parasti vismaz vienu gadu ilga ārstēšana), kuriem bijis vismaz 1 recidīvs iepriekšējā gadā ārstēšanas laikā un kuriem ir vismaz 9 T2 hiperintensīvi bojājumi kraniālā MRI vai vismaz 1 Gd uzkrājošs bojājums, vai par pacientiem, kuriem iepriekšējā gadā salīdzinājumā ar 2 iepriekšējiem gadiem recidīvu biežums nav mainījies vai ir palielinājies.

TOPIC pētījums bija dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, lai novērtētu 7 mg un 14 mg teriflunomīda lietošanu vienu reizi dienā līdz 108 nedēļām pacientiem (vidējai vecums 32,1 gads) ar pirmreizējiem klīniskiem demielinizējošiem traucējumiem. Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz otrajam klīniskajam gadījumam (recidīvam). Kopumā 618 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 7 mg

(n=205) vai 14 mg (n=216) teriflunomīda vai placebo (n=197). Recidīva risks 2 gadu laikā bija 35,9 % placebo grupā un 24,0 % 14 mg teriflunomīda ārstēšanas grupā (risks attiecība: 0,57, 95 % ticamības intervāls: 0,38 līdz 0,87, p= 0,0087). TOPIC pētījuma rezultāti apstiprināja teriflunomīda efektivitāti RRMS gadījumā (ieskaitot agrīnu RRMS ar pirmo klīnisko demielinizācijas gadījumu un MRI atklātiem bojājumiem dažādās vietās un laikā).

Teriflunomīda efektivitāti ar subkutāni ievadīta bēta-1a interferona efektivitāti (lietojot ieteicamo devu 44 µg trīsreiz nedēļā) 324 randomizētiem pacientiem salīdzināja pētījumā (TENERE) ar minimālo ārstēšanas ilgumu 48 nedēļas (maksimāli 114 nedēļas). Primārais mērķa kritērijs bija neveiksmes risks (apstiprināts recidīvs vai pilnīga ārstēšanas pārtraukšana atbilstoši tam, kurš rodas pirmais).

Teriflunomīda 14 mg grupā ārstēšanu pilnībā pārtrauca 22 no 111 pacientiem (19,8 %) nevēlamu blakusparādību (10,8 %), zāļu neefektivitātes (3,6 %), citu iemeslu (4,5 %) dēļ un tādēļ, ka pacients bija zudis novērošanai (0,9 %). Subkutāni ievadīta bēta-1a interferona grupā ārstēšanu pilnībā pārtrauca 30 no 104 (28,8 %) pacientiem nevēlamu blakusparādību (21,2 %), zāļu neefektivitātes (1,9 %), citu iemeslu (4,8 %) un sliktas protokola ievērošanas (1 %) dēļ. Teriflunomīds, lietojot pa 14 mg dienā, nebija pārāks par bēta-1a interferonu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju: izmantojot Kaplana-Meijera metodi, novērtētais procentuālais pacientu īpatsvars, kam pēc 96 nedēļām ārstēšana ir neveiksmīga, bija 41,1 %, salīdzinot ar 44,4 % (14 mg teriflunomīda grupā salīdzinājumā ar bēta-1a interferona grupu, p=0,595).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par AUBAGIO bērniem no dzimšanas brīža līdz 10 gadu vecumam multiplās sklerozes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par AUBAGIO vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās multiplās sklerozes gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Mediānais laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā, lietojot teriflunomīdu ar lielu biopieejamību (aptuveni 100 %) perorāli vairākas reizes, ir no 1 līdz 4 stundām.

Pārtikai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz teriflunomīda farmakokinētiku.

Vidējie paredzamie farmakokinētiskās rādītāji, kas aprēķināti populācijas farmakokinētikas (PopPK) analīzē, izmantojot datus par veselīgiem brīvprātīgajiem un MS pacientiem, liecina, ka līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta lēnām (t.i., aptuveni 100 dienas (3,5 mēneši), lai sasniegtu 95 % no līdzsvara koncentrācijas), un novērtētā AUC akumulācijas attiecība ir aptuveni 34 reizes.

Izkliede

Teriflunomīds plaši piesaistās plazmas olbaltumvielām (>99 %), iespējams, albumīnam, un izkļiedējas galvenokārt plazmā. Izkliedes tilpums pēc vienreizējas intravenozas (i.v.) ievadīšanas ir 11 l. Tomēr tas visdrīzāk ir nepietiekami novērtēts, jo žurkām novēroja plašu izkļiedi orgānos.

Biotransformācija

Teriflunomīds tiek vidēji metabolizēts un ir vienīgais komponents, kas noteikts plazmā. Teriflunomīda primārais biotransformācijas ceļš ir hidrolīze, bet oksidācija ir mazāk nozīmīgs ceļš. Sekundārais ceļš ietver oksidāciju, N-acetilēšanu un sulfātu konjugāciju.

Eliminācija

Teriflunomīds tiek izvadīts kuņģa-zarnu traktā galvenokārt ar žulti, neizmainītā veidā un visticamāk tiešas sekrēcijas ceļā. Teriflunomīds ir substrāts izplūdes transportvielai *BCRP*, kas var būt iesaistīta tiešā sekrēcijā. 21 dienas laikā 60,1 % ievadītās devas tiek izvadīti ar fecēm (37,5 %) un urīnu (22,6 %). Pēc ātras eliminācijas procedūras ar holestiramīnu papildus tika izvadīts 23,1 % lietotās devas (galvenokārt fecēs). Pamatojoties uz individuālu farmakokinētikas rādītāju prognozi, izmantojot teriflunomīda PopPK modeli veseliem brīvprātīgajiem un MS pacientiem, pēc 14 mg devas atkārtotas lietošanas $t_{1/2z}$ mediāna bija aptuveni 19 dienas. Pēc vienreizējas intravenozas devas ievadīšanas kopējais teriflunomīda klīrenss ir 30,5 ml/h.

Paātrinātas eliminācijas procedūra: holestiramīns un aktivētā ogle

Teriflunomīda elimināciju no asinsrites var paātrināt, lietojot holestiramīnu vai aktivēto ogli, iespējams, pārtraucot atkārtotas absorbcijas procesus zarnu līmenī. Teriflunomīda koncentrācija, kas mērīta 11 dienu procedūras laikā, kas veikta, lai paātrinātu teriflunomīda elimināciju, lietojot 8 g holestiramīna trīsreiz dienā, 4 g holestiramīna trīsreiz dienā vai 50 g aktivētās ogles divreiz dienā pēc ārstēšanas ar teriflunomīdu pārtraukšanas, liecina, ka šīs shēmas efektīvi paātrināja teriflunomīda elimināciju, teriflunomīda koncentrāciju plazmā samazinot par vairāk nekā 98 %; holestiramīns koncentrāciju samazināja ātrāk nekā aktivētā ogle. Pēc teriflunomīda lietošanas pārtraukšanas un holestiramīna 8 g devu lietošanas trīsreiz dienā teriflunomīda koncentrācija plazmā samazinājās par 52 % 1. dienas beigās, par 91 % 3. dienas beigās, par 99,2 % 7. dienas beigās un par 99,9 % 11. dienas beigās. Vienas no 3 eliminācijas procedūrām izvēlei jābūt atkarīgai no tā, kā pacients to panes. Ja holestiramīna 8 g devai trīsreiz dienā nav laba panesamība, var lietot 4 g holestiramīna trīsreiz dienā. Alternatīvi var arī lietot aktivēto ogli (nav jālieto 11 dienas pēc kārtas, ja vien nav strauji jāsamazina teriflunomīda koncentrācija plazmā).

Linearitāte/nelinearitāte

Sistēmiskā iedarbība pēc iekšķīgas teriflunomīda lietošanas devā no 7 līdz 14 mg palielinās devai proporcionālā veidā.

Raksturojums īpašās pacientu grupās

Dzimums, gados vecāki pacienti, bērni

Pamatojoties uz PopPK analīzi, veseliem indivīdiem un MS pacientiem konstatēja vairākus būtiskus mainīguma avotus: vecums, ķermeņa masa, dzimums, rase un albumīna un bilirubīna līmenis. Tomēr to ietekme ir ierobežota (≤ 31 %).

Aknu darbības traucējumi

Viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nebija ietekmes uz teriflunomīda farmakokinētiku. Tādēļ pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav paredzama. Tomēr teriflunomīds ir kontraindicētas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Smagiem nieru darbības traucējumi nebija ietekmes uz teriflunomīda farmakokinētiku. Tādēļ pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav paredzama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Teriflunomīda atkārtota iekšķīga lietošana pelēm, žurkām un suņiem attiecīgi līdz 3, 6 un 12 mēnešiem ilgi liecināja, ka galvenie toksicitātes mērķa orgāni bija kaulu smadzenes, limfoīdie orgāni, mutes dobums/kuņģa-zarnu trakts, reproduktīvie orgāni un aizkuņģa dziedzeris. Novēroja arī oksidatīvu ietekmi uz eritrocītiem. Anēmija, samazinātais trombocītu skaits un ietekme uz imūno sistēmu, tai skaitā leukopēnija, limfopēnija un sekundāras infekcijas, bija saistīti ar ietekmi uz kaulu smadzenēm un/vai limfoīdiem orgāniem. Lielākā daļa ietekmes veidu atspoguļo savienojuma darbības

pamatveidu (aktīvo šūnu dalīšanās inhibīcija). Dzīvnieki ir jutīgāki nekā cilvēki pret teriflunomīda farmakoloģisko iedarbību un līdz ar to pret toksicitāti. Rezultātā dzīvniekiem toksicitāti konstatēja pie iedarbības līmeņa, kas ir līdzvērtīgs vai zemāks nekā cilvēka terapeitiskais līmenis.

Teriflunomīds nebija mutagēns *in vitro* vai klastogēns *in vivo*. *In vitro* novēroto klastogenitāti uzskatīja par netiešu ietekmi, kas saistīta ar nukleotīdu nelīdzsvarotību, ko izraisa DHO-DH inhibīcija ar zālēm. Otršķirīgais metabolīts TFMA (4-trifluormetilānilīns) izraisīja mutagenitāti un klastogenitāti *in vitro*, bet ne *in vivo*.

Žurkām un pelēm nenovēroja kancerogenitāti.

Neraugoties uz teriflunomīda nelabvēlīgo ietekmi uz vīrišķajiem reproduktīvajiem orgāniem, tai skaitā samazināto spermatozoīdu skaitu, ietekmes uz žurku fertilitāti nebija. Nekonstatēja arī ārīgas anomālijas to vīriešu dzimuma žurku pēcnācējiem, kuriem pirms pārošanās ar neārstētām sievietēm dzimuma žurkām lietoja teriflunomīdu. Teriflunomīds bija embriotoksisks un teratogēns žurkām un trušiem, lietojot cilvēku terapeitiskā diapazona devas. Nevēlamu ietekmi uz pēcnācējiem konstatēja arī, lietojot teriflunomīdu grūsnām žurkām grūsnības un zīdīšanas laikā. Toksiskas ietekmes uz embriju-augli risks, ko rada vīrietis, lietojot teriflunomīdu, ir uzskatāms par zemu. Novērtētā zāļu iedarbība sievietes plazmā pēc saskares ar ārstēta vīrieša spermā paredzama 100 reizes mazāka nekā to iedarbība plazmā pēc 14 mg teriflunomīda iekšķīgas lietošanas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Hidroksiopropilceluloze

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Talks

Makrogols 8000

Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Poliamīda/alumīnija/polivinilhlorīda-alumīnija blisteri, kas ievietoti maciņos (14 un 28 apvalkotās tabletes) un iepakoti kartona kastītēs ar 14, 28, 84 (3 maciņi ar 28 tabletēm) un 98 (7 maciņi ar 14 tabletēm) apvalkotām tabletēm.

Katrs maciņš ir ievietots aizsargfutrālī.

Poliamīda/alumīnija/polivinilhlorīda-alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri kartona kastītēs ar 10 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013. gada 26. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 28. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjauninātā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) pirms zāļu laišanas apgrozībā katrā dalībvalstī ar nacionālo kompetento iestādi jāaskaņo izglītojoša programma.

RAĪ jānodrošina, lai pēc apspriešanas un saskaņošanas ar nacionālām kompetentām iestādēm katrā dalībvalstī, kurā tirgo AUBAGIO, uzsākot tā tirdzniecību un pēc tam, visi veselības aprūpes speciālisti, kas varētu lietot AUBAGIO, būtu saņēmuši:

- zāļu aprakstu (ZA);
- veselības aprūpes speciālistiem paredzētu izglītojošu materiālu;
- pacientu izglītojošo kartīti.

Veselības aprūpes speciālistiem (VAS) paredzētajā izglītojošajā materiālā būs iekļauta šāda būtiska informācija.

1. VAS ar pacientiem jāpārrunā specifiskas, zemāk izklāstītas, ar AUBAGIO saistītas bažas par drošību, tai skaitā arī informācija par pārbaudēm un piesardzības pasākumiem, kādi nepieciešami drošai lietošanai:
 - ietekmes uz aknām risks
 - aknu funkcionālie testi nepieciešami pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanas laikā,
 - pacients jāizglīto par aknu slimības pazīmēm un simptomiem un nepieciešamību informēt VAS, ja rodas kāds no šiem simptomiem;
 - iespējams teratogenitātes risks
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas jāpārbauda grūtniecības statuss,
 - pacientes ar reproduktīvo potenciālu jāizglīto par nepieciešamību lietot efektīvu kontracepciju pirms ārstēšanas ar teriflunomīdu un tās laikā,
 - pārtraucot kontracepcijas lietošanu vai pirms kontracepcijas līdzekļa maiņas pacientēm nekavējoties jāinformē ārsts,
 - ja, neraugoties uz kontracepcijas līdzekļu lietošanu, pacientei iestājas grūtniecība, viņai jāpārtrauc teriflunomīda lietošana un nekavējoties jāsaazinās ar ārstu, kuram:
 - jāapsver un jāpārrunā ar pacientu paātrinātas eliminācijas procedūra;
 - jāiedrošina paciente iesaistīties grūtniecības reģistrā (valstīs, kurās ir grūtniecības reģistrs),
 - jāsaazinās ar attiecīgās valsts Nacionālā reģistra koordinātoru, kas pārzina pacientu iekļaušanu grūtniecības reģistrā (valstīs, kurās ir grūtniecības reģistrs);
 - hipertensijas risks
 - jāpārbauda, vai anamēzē nav hipertensijas, un ārstēšanas laikā atbilstoši jākontrolē asinsspiediens,
 - asinsspiediens jāpārbauda pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanas laikā;
 - hematoloģiskas ietekmes risks
 - jāpārrunā samazināta asins šūnu skaita risks (skar galvenokārt baltās asins šūnas) un nepieciešamība noteikt pilnu asins šūnu skaitu pirms ārstēšanas un periodiski ārstēšanas laikā, pamatojoties uz pazīmēm un simptomiem;
 - infekciju/nopietnu infekciju risks
 - jāpārrunā nepieciešamība sazināties ar ārstu infekcijas pazīmju/simptomu gadījumā vai ja pacients lieto citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu. Ja rodas nopietna infekcija, jāapsver paātrinātas eliminācijas procedūra.
2. Atgādinājums izsniegt pacientiem Pacientu izglītojošo kartīti, kā arī norādīt kontaktinformāciju un nepieciešamības gadījumā izsniegt vēl vienu Pacientu izglītojošo kartīti.
3. Atgādinājums regulāri apspriest Pacienta izglītojošās kartītes saturu ar pacientu katras konsultācijas laikā vismaz reizi gadā ārstēšanas laikā.
4. Pacienti jāmudina sazināties ar savu MS ārstu un/vai ģimenes ārstu, ja viņiem rodas kāda no Pacientu izglītojošā kartītē minētajām pazīmēm vai kāds no simptomiem.
5. Informācija par izvēles pakalpojumu MS *Viens pret vienu* tīmekļa vietnē pacientiem periodiski atgādināt par nepieciešamību ārstēšanas laikā nepārtraukti lietot efektīvu kontracepciju.
6. Receptu atjaunināšanas laikā tiek pārbaudīti nevēlami notikumi, apspriesti esošie riski un to novēršana, un veiktas pārbaudes atbilstošas kontroles nodrošināšanai.

Pacientiem paredzētajā izglītojošajā kartītē būs iekļauta šāda būtiska informācija.

1. Atgādinājums gan pacientiem, gan visiem viņu ārstēšanā iesaistītajiem VAS, ka pacients tiek ārstēts ar teriflunomīdu, zālēm:
 - kuru lietošanas laikā sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīva kontracepcija;
 - pirms kuru lietošanas jāpārbauda grūtniecības statuss;
 - kas ietekmē aknu darbību;
 - kas ietekmē asins šūnu skaitu un imūno sistēmu.
2. Informācija pacienta izglītošanai:
 - jāpievērš uzmanība noteiktām pazīmēm un simptomiem, kas varētu liecināt par aknu slimību vai infekciju, un ja rodas kāda no šīm pazīmēm, nekavējoties jāsazinās ar ārstu/VAS;
 - pirms ārstēšanas ar teriflunomīdu un tās laikā jāveic noteiktas procedūras/pārbaudes. Pirms ārstēšanas sākuma un regulāri pēc tam tiks veiktas asins analīzes, pārbaudīti aknu funkciju rādītāji un noteikts asinsspiediens;
 - atgādinājums, ka pacientēm jāpastāsta ārstam, ja viņas baro bērnu ar krūti;
 - sievietēm ar reproduktīvo potenciālu:
 - jāakcentē nepieciešamība ārstēšanas laikā ar teriflunomīdu lietot efektīvu kontracepciju;
 - ja rodas aizdomas par iespējamu grūtniecību, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar teriflunomīdu un jāsazinās ar ārstu;
 - atgādinājums, ka pacientiem jāparāda Pacientu izglītojošā kartīte viņu medicīniskajā aprūpē iesaistītajiem ārstiem/VAS (īpaši medicīniski neatliekamā situācijā un/vai ja ārstēšanā iesaistās jauni ārsti/VAS);
 - jāreģistrē pirmās parakstīšanas datums un zāļu parakstītāja kontaktinformācija.
3. Pacienti jāmudina kārtīgi izlasīt LI.
4. Ja iestājas grūtniecība:
 - atgādinājums gan pacientēm, gan VAS par paātrinātas eliminācijas procedūru;
 - atgādinājums gan pacientēm, gan VAS par grūtniecības reģistru (valstīs, kurās ir grūtniecības reģistrs).

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUBAGIO 14 mg apvalkotās tabletes
teriflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 14 mg teriflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un nātriju. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
84 (3 maciņi ar 28 tabletēm) apvalkotās tabletes
98 (7 maciņi ar 14 tabletēm) apvalkotās tabletes
10 x1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

AUBAGIO

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

AIZSARGFUTRĀLIS AR MACIŅU

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUBAGIO 14 mg apvalkotās tabletes
teriflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 14 mg teriflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un nātriju. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nav piemērojams.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUBAGIO 14 mg apvalkotās tabletes
teriflunomidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 14 mg teriflunomīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi un nātriju. Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Kalendāra dienas

P
O
T
C
Pk
S
Sv

1. nedēļa (maciņi ar 14 un 28 tabletēm)
2. nedēļa (maciņi ar 14 un 28 tabletēm)
3. nedēļa (maciņi ar 28 tabletēm)
4. nedēļa (maciņi ar 28 tabletēm)

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Nav piemērojams.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
DOZĒJUMA VIENĪBU BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUBAGIO 14 mg tabletes
teriflunomidum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

sanofi-aventis groupe

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERS MACIŅAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AUBAGIO 14 mg

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

AUBAGIO 14 mg apvalkotās tabletes

Teriflunomidum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir AUBAGIO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms AUBAGIO lietošanas
3. Kā lietot AUBAGIO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt AUBAGIO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir AUBAGIO un kādam nolūkam to lieto

Kas ir AUBAGIO

AUBAGIO satur aktīvo vielu teriflunomīdu, kas ir imūnmodulējošs līdzeklis un pielāgo imūno sistēmu, lai ierobežotu tās uzbrukumu nervu sistēmai.

Kādam nolūkam lieto AUBAGIO

AUBAGIO lieto pieaugušajiem recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai.

Kas ir multiplā skleroze

MS ir ilgstoša slimība, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu (CNS). CNS veido galvas un muguras smadzenes. Multiplās sklerozes gadījumā iekaisums iznīcina aizsargapvalku (sauc par mielīnu) ap CNS nerviem. Šo mielīna zudumu dēvē par demielinizāciju. Tas pārtrauc pilnvērtīgu nervu darbību.

Cilvēkiem ar recidivējošu multiplo sklerozi ir fizisko simptomu atkārtotas lēkmes (recidīvi), ko izraisa nervu darbības traucējumi. Šie simptomi pacientiem atšķiras, bet parasti ietver:

- apgrūtinātu staigāšanu;
- redzes traucējumus;
- līdzsvara traucējumus.

Pēc recidīva beigšanās simptomi var izzust pilnībā, bet laika gaitā dažas problēmas recidīvu starplaikā var saglabāties. Tas var izraisīt fizisku invaliditāti, kas var traucēt ikdienas aktivitātēm.

Kā AUBAGIO darbojas

AUBAGIO palīdz pasargāt centrālo nervu sistēmu no imūnās sistēmas uzbrukuma, ierobežojot dažu balto asins šūnu (limfocītu) skaita palielināšanos. Tas ierobežo iekaisumu, kas izraisa nervu bojājumu MS gadījumā.

2. Kas Jums jāzina pirms AUBAGIO lietošanas

Nelietojiet AUBAGIO šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret teriflunomīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja pēc teriflunomīda vai leflunomīda lietošanas Jums kādreiz ir bijuši smagi izsitumi uz ādas vai ādas lobīšanās, pūslīšu veidošanās un/vai čūlas mutē;

- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja esat **grūtniece**, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir nopietni traucējumi, kas ietekmē imūno sistēmu, piemēram, iegūtā imūndeficīta sindroms (AIDS);
- ja Jums ir nopietni kaulu smadzeņu darbības traucējumi vai mazs sarkano vai balto asins šūnu skaits asinīs, vai samazināts trombocītu skaits;
- ja Jums ir nopietna infekcija;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi, kuru dēļ jāveic dialīze;
- ja Jums asinīs ir ļoti zems olbaltumvielu līmenis (hipoproteinēmija).

Ja neesat pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms AUBAGIO lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir aknu darbības traucējumi un/vai Jūs lietojat daudz alkohola; Jūsu ārsts pirms ārstēšanas un ārstēšanas laikā veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, kā darbojas Jūsu aknas. Ja pārbaucē rezultāti liecina par aknu darbības traucējumiem, ārsts var pārtraukt ārstēšanu ar AUBAGIO. Lūdzu, izlasiet 4. punktu;
- Jums ir augsts asinsspiediens (hipertensija), neatkarīgi no tā, vai tas ir/nav kontrolēts ar zālēm; AUBAGIO var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos. Jūsu ārsts pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam pārbaudīs asinsspiedienu. Lūdzu, izlasiet 4. punktu;
- Jums ir infekcija. Pirms AUBAGIO lietošanas ārsts pārliecināsies, vai Jūsu asinīs ir pietiekami daudz balto asins šūnu un trombocītu. Tā kā AUBAGIO samazina balto asins šūnu skaitu asinīs, tas var ietekmēt Jūsu spēju cīnīties ar infekciju. Ja Jums ir aizdomas par infekciju, ārsts var veikt asins analīzes, lai noteiktu balto asins šūnu skaitu. Lūdzu, izlasiet 4. punktu;
- Jums ir smagas ādas reakcijas;
- Jums ir elpošanas simptomi;
- Jums ir vājums, nejutīgums un sāpes rokās un kājās;
- Jums ir plānota vakcinācija;
- Jūs lietojat leflunomīdu kopā ar AUBAGIO;
- Jūs pārejat uz AUBAGIO lietošanu vai no tās;
- Jums ir laktozes nepanesība;
- Jums jāveic specifiska asins analīze (kalcija līmenim). Var tikt noteikts kļūdaini pazemināts kalcija līmenis.

Bērni un pusaudži

AUBAGIO nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam, jo zāļu ietekme šajā vecuma grupā nav zināma.

Citas zāles un AUBAGIO

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

It īpaši informējiet ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- leflunomīds, metotreksāts un citas zāles, kas ietekmē imūno sistēmu (bieži tiek sauktas par imūnsupresantiem vai imūnmodulatoriem);
- rifampicīns (zāles, ko lieto tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai);
- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns epilepsijas ārstēšanai;
- divšķautņu asinszāle (augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai);
- repaglinīds, pioglitazons, nateglinīds vai rosiglitazons cukura diabēta ārstēšanai;
- daunorubicīns, doksorubicīns, paklitaksels vai topotekāns vēža ārstēšanai;
- duloksetīns, ko lieto, lai ārstētu depresiju, urīna nesaturēšanu vai nieru slimību cukura diabēta slimniekiem;
- alosetrons smagas caurejas ārstēšanai;
- teofilīns astmas ārstēšanai;
- tizanidīns — miorelaksants;
- varfarīns — antikoagulants, ko lieto, lai padarītu asinis šķidrākas asins recekļu veidošanās novēršanai;
- iekšķīgi lietojami kontracepcijas līdzekļi (kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu);

- cefaklors, benzilpenicilīns (penicilīns G), ciprofloksacīns infekciju ārstēšanai;
- indometacīns, ketoprofēns sāpju mazināšanai vai iekaisumu ārstēšanai;
- furosemīds sirds slimību ārstēšanai;
- cimetidīns kuņģa skābes mazināšanai;
- zidovudīns HIV infekcijas ārstēšanai;
- rosuvastatīns, simvastatīns, atorvastatīns, pravastatīns hiperholesterinēmijas (paaugstināta holesterīna līmeņa) ārstēšanai;
- sulfasalazīns iekaisīgas zarnu slimības vai reimatoīdā artrīta ārstēšanai;
- holestiramīns paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai vai niezes mazināšanai aknu slimības gadījumā;
- aktivētā ogle zāļu vai citu vielu uzsūkšanās mazināšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet AUBAGIO, ja esat **grūtniece** vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība. Ja esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība, lietojot AUBAGIO, jaundzimušajam ir paaugstināts iedzimtu defektu risks. Sievietes ar reproduktīvo potenciālu nedrīkst lietot šīs zāles, ja netiek izmantoti uzticami kontracepcijas līdzekļi.

Pastāstiet ārstam, ja plānojat grūtniecību pēc AUBAGIO terapijas pārtraukšanas, jo Jums ir jānodrošina, lai pirms grūtniecības plānošanas lielākā daļa šo zāļu būtu izdalījusies no organisma. Dabīgā veidā aktīvās vielas eliminācija var ilgt pat 2 gadus. Šo laiku var samazināt līdz dažām nedēļām, lietojot noteiktas zāles, kas paātrina AUBAGIO izvadīšanu no organisma. Jebkurā gadījumā ar asins analīzēm ir jāapstiprina, ka aktīvā viela ir pietiekami izvadīta no organisma, un Jums ir nepieciešams apstiprinājums no ārstējošā ārsta, ka AUBAGIO līmenis asinīs ir pietiekami zems, lai varētu plānot grūtniecību.

Lai uzzinātu vairāk par laboratoriskajām pārbaudēm, lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir aizdomas par grūtniecību AUBAGIO lietošanas laikā vai divu gadu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas, **nekavējoties** informējiet ārstu, lai veiktu grūtniecības testu. Ja tests apstiprina grūtniecību, ārsts var ieteikt ārstēšanu ar noteiktām zālēm, lai ātri un pietiekami izvadītu AUBAGIO no organisma, jo tas var pazemināt risku Jūsu bērnam.

Kontracepcija

Ārstēšanas laikā ar AUBAGIO un pēc tam Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Teriflunomīds ilgu laiku pēc tā lietošanas pārtraukšanas saglabājas asinīs. Pēc terapijas pārtraukšanas turpiniet lietot efektīvu kontracepcijas līdzekli.

- Lietojiet to, līdz AUBAGIO līmenis asinīs ir pietiekami zems — Jūsu ārsts to pārbaudīs.
- Konsultējieties ar ārstu par Jums vislabāko kontracepcijas metodi un iespējamo kontracepcijas metodes maiņu.

Nelietojiet AUBAGIO, ja barojat bērnu ar krūti, jo teriflunomīds nonāk mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

AUBAGIO var izraisīt reiboni, kas var traucēt spēju koncentrēties un reaģēt. Ja Jums ir šādi simptomi, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus.

AUBAGIO satur laktozi

AUBAGIO satur laktozi (cukura veidu). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, sazinieties ar ārstu.

AUBAGIO satur nātriju

Zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot AUBAGIO

Ārstēšanu ar AUBAGIO uzraudzīs ārsts, kuram ir pieredze multiplās sklerozes ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva ir viena apvalkotā tablete (14 mg) dienā.

Ievadīšanas ceļš/lietošanas veids

AUBAGIO ir paredzētas iekšķīgai lietošanai. AUBAGIO lieto katru dienu vienas dienas devas veidā jebkurā dienas laikā.

Tablete jānorij vesela, uzdzertot ūdeni.

AUBAGIO var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja esat lietojis AUBAGIO vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz AUBAGIO, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Jums var rasties zemāk 4. punktā aprakstītām nevēlamām blakusparādībām līdzīgas reakcijas.

Ja esat aizmirsis lietot AUBAGIO

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti. Lietojiet nākamo devu iepļānotajā laikā.

Ja pārtraucat lietot AUBAGIO

Nepārtrauciet AUBAGIO lietošanu un nemainiet devu, ja pirms tam neesat konsultējies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot šīs zāles, var rasties šādas nevēlamās blakusparādības.

Nopietnas nevēlamās blakusparādības

Ja pamanāt kādu no šādām nopietnām nevēlamām blakusparādībām, nekavējoties informējiet par to ārstu:

- alerģiskas reakcijas, kas var ietvert tādus simptomus kā izsitumi, nātrene, pietūkušas lūpas, mēle vai seja vai pēkšņa apgrūtināta elpošana;
- smagas ādas reakcijas, kas var ietvert tādus simptomus kā ādas izsitumi, čūlošanās, drudzis vai čūlas mutē;
- smagas infekcijas vai sepsi (potenciāli dzīvībai bīstams infekcijas veids), kas var ietvert tādus simptomus kā stiprs drudzis, trīce, drebuļi, samazināta urīna plūsma vai apjukums;
- nopietnu aknu slimību, kas var ietvert tādus simptomus kā ādas vai acu baltuma dzeltēšana, tumšāks urīns nekā parasti vai neizskaidrota slikta dūša un vemšana;
- plaušu iekaisumu, kas var ietvert tādus simptomus kā elpas trūkums vai pastāvīgs klepus;
- aizkuņģa dziedzera iekaisumu, kas var ietvert tādus simptomus kā stipras sāpes vēdera augšdaļā, kas var būt arī jūtamas mugurā, slikta dūša vai vemšana.

Var būt citas nevēlamās blakusparādības ar šādu biežumu.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- galvassāpes;
- caureja, slikta dūša;
- analizēs konstatēta ALAT koncentrācijas paaugstināšanās (noteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs);
- matu biežuma samazināšanās.

Bieži (var skart līdz 1 cilvēkam no 10):

- gripa, augšējo elpceļu infekcija, urīnceļu infekcija, bronhīts, sinusīts, rīkles iekaisums un nepatīkama sajūta rīšanas laikā, cistīts, vīrusu gastroenterīts, mutes dobuma herpes infekcija, zobu infekcija, laringīts, pēdu sēnišu infekcija;
- laboratoriskie rādītāji: ir novērota eritrocītu skaita samazināšanās (anēmija), aknu darbības analīžu rezultātu un leikocītu skaita pārmaiņas (skatīt 2. punktu) un muskuļu enzīma kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās;
- vieglas alerģiskas reakcijas;
- nemiers;
- notirpums, vājuma sajūta, nejutīgums, tirpšana vai sāpes muguras lejasdaļā vai kājās (išiass), nejutīguma sajūta, dedzinoša sajūta, tirpšana vai sāpes plaukstās un pirkstos (karpālā kanāla sindroms);
- sirdsklauves;
- asinsspiediena paaugstināšanās;
- vemšana, zobu sāpes, sāpes vēdera augšdaļā;
- izsitumi, pinnes;
- sāpes cīpslās, locītavās, kaulos, muskuļos (skeleta-muskuļu sāpes);
- nepieciešamība urinēt biežāk nekā ierasts;
- spēcīgas menstruācijas;
- sāpes;
- enerģijas trūkums vai vājuma sajūta (astēnija);
- ķermeņa masas samazināšanās.

Retāk (var skart līdz 1 cilvēkam no 100):

- trombocītu skaita samazināšanās (viegla trombocitopēnija);
- pastiprināta jušana vai jutīgums, īpaši ādas jutība; durstošas vai pulsējošas sāpes pa vienu vai vairāku nervu gaitu, roku vai kāju nervu bojājums (perifēriska neiropātija);
- nagu bojājumi, smagas ādas reakcijas;
- pēctraumatiskas sāpes.

Reti (var skart līdz 1 cilvēkam no 1000):

- aknu iekaisums vai bojājums.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- smagas infekcijas (ieskaitot sepsi);
- smagas alerģiskas reakcijas (ieskaitot anafilaksi);
- pulmonāla reakcija (intersticiāla plaušu slimība, IPS);
- aknu, aizkuņģa dziedzera vai mutes/lūpu iekaisums;
- patoloģisks tauku (lipīdu) līmenis asinīs;
- psoriāze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt AUBAGIO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, aizsargfutrāļa un maciņa pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko AUBAGIO satur

- Aktīvā viela ir teriflunomīds. Katra tablete satur 14 mg teriflunomīda.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tips), hidroksipropilceluloze, magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), talka, makrogols 8000, indigokarmīna alumīnija laka (E132).

AUBAGIO ārējais izskats un iepakojums

AUBAGIO 14 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir blāvi zilas līdz pastelzilas krāsas piecstūrainas apvalkotās tabletes ar iespaidumu vienā pusē (14) un iegravētu uzņēmuma logotipu otrā pusē.

AUBAGIO ir pieejams kartona kastītēs ar šādu saturu:

- 14, 28, 84 un 98 tabletes maciņā ar alumīnija blisteriem;
- 10 x 1 tabletes tikai no alumīnija izgatavotos perforētos dozējuma vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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 Polska 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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.