

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete
AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7 mg teriflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 72 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 72 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta).

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete

Zelo svetlo zelenkasto-modrikasto siva do blede zelenomodra šesterokotna 7,5 mm filmsko obložena tableta z napisom ('7') na eni strani in vtisnjenim logotipom na drugi strani.

AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete

Bledo modra do pastelno modra, petkotna 7,5 mm filmsko obložena tableta z napisom ('14') na eni strani in vtisnjenim logotipom na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AUBAGIO je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 10 let ali več, z recidivno remitentno multiplo sklerozo (MS) (za pomembne informacije o populaciji, za katero je bila dokazana učinkovitost, glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri obravnavi multiple skleroze.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek teriflunomida pri odraslih je 14 mg enkrat na dan.

Pediatrična populacija (10 let in več)

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike (stare 10 let ali več) je odvisen od telesne mase:

- Pediatrični bolniki s telesno maso > 40 kg: 14 mg enkrat na dan.
- Pediatrični bolniki s telesno maso ≤ 40 kg: 7 mg enkrat na dan.

Pediatrični bolniki, ki dosežejo stabilno telesno maso nad 40 kg, morajo preiti na 14 mg enkrat na dan.

Filmsko obložene tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Posebne populacije

Starostniki

Zdravilo AUBAGIO se mora uporabljati previdno pri bolnikih, starih 65 let in več, zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic, ki se ne zdravijo z dializo, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic, ki se zdravijo z dializo, ni bila preučena. Teriflunomid je v tej populaciji kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Teriflunomid je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija (starost manj kot 10 let)

Varnost in učinkovitost teriflunomida pri otrocih, starih manj kot 10 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete so za peroralno uporabo. Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C lestvice po Child-Pugh-u).

Nosečnice ali ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem s teriflunomidom in po njem, dokler so ravni zdravila v plazmi nad 0,02 mg/l (glejte poglavje 4.6). Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti nosečnost (glejte poglavje 4.6).

Doječe matere (glejte poglavje 4.6).

Bolniki s stanji hude imunske pomanjkljivosti, npr. sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (acquired immunodeficiency syndrome AIDS).

Bolniki s pomembno okvaro funkcije kostnega mozga ali pomembno anemijo, levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo.

Bolniki s hudo, aktivno okužbo do resolucije (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s hudo ledvično okvaro, ki se zdravijo z dializo, ker je premalo kliničnih izkušenj v tej skupini bolnikov.

Bolniki s hudo hipoproteinemijo, npr. nefrotskim sindromom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje

Pred zdravljenjem

Pred zdravljenjem s teriflunomidom je treba oceniti naslednje:

- krvni tlak,
- raven alanin-aminotransferaze/serumske glutamat piruvat transaminaze (ALT/SGPT),
- celotno krvno sliko z diferencialno sliko levkocitov in številom trombocitov.

Med zdravljenjem

Med zdravljenjem s teriflunomidom je treba spremljati naslednje:

- krvni tlak
 - redno preverjanje
- raven alanin-aminotransferaze/serumske glutamat piruvat transaminaze (ALT/SGPT)
 - Jetrne encime je treba določiti najmanj vsake štiri tedne v prvih 6 mesecih zdravljenja in redno potem.
 - Razmislite o dodatnem spremljanju, če se zdravilo AUBAGIO daje bolnikom z že obstoječimi jetrnimi boleznimi ali z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili ali ob pojavu kliničnih znakov in simptomov, kot so nepojasnjena navzea, bruhanje, trebušne bolečine, utrujenost, anoreksija ali zlatenica in/ali temno obarvan urin. Jetrne encime je treba oceniti vsaka dva tedna v prvih 6 mesecih zdravljenja, nato pa najmanj vsakih 8 tednov še najmanj 2 leti po začetku zdravljenja.
 - V primeru zvišanja ALT (SGPT) med 2 - in 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, je treba spremljanje izvajati vsak teden.
- celotno krvno sliko, ki se izvaja glede na klinične znake in simptome (npr. okužbe) med zdravljenjem.

Postopek pospešenega izločanja

Teriflunomid se iz plazme izloča počasi. Brez postopka pospešenega izločanja traja v povprečju 8 mesecev, da koncentracije v plazmi padejo pod 0,02 mg/l, čeprav lahko to zaradi individualnih razlik v očistku učinkovine traja do 2 let. Postopek pospešenega izločanja se lahko izvede kadar koli po prekinitvi jemanja teriflunomida (za podrobnosti postopka glejte poglavji 4.6 in 5.2).

Učinki na jetra

Pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, so ugotovili zvišanje ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8.). Do teh zvišanj je večinoma prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Med zdravljenjem s teriflunomidom so opažali primere z zdravilom povzročene poškodbe jeter (DILI - drug induced liver injury), ki je bila včasih življenjsko nevarna. Večina primerov DILI se je pojavila v nekaj tednih ali nekaj mesecih po začetku zdravljenja s teriflunomidom, vendar se DILI lahko pojavi tudi med dolgotrajno uporabo.

Tveganje za zvišanje jetrnih encimov in za DILI s teriflunomidom je lahko večje pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter, ob sočasni uporabi drugih hepatotoksičnih zdravil in/ali pitju znatnih količin alkohola. Bolnike je treba zato natančno spremljati glede znakov in simptomov poškodbe jeter.

V primeru suma na poškodbo jeter je treba z zdravljenjem s teriflunomidom prenehati in razmisliti o uporabi postopka za pospešeno izločanje. V primeru potrjenega zvišanja jetrnih encimov (več kot 3-kratna ULN) je zdravljenje s teriflunomidom treba prekiniti.

V primeru prenehanja zdravljenja je treba jetrne teste izvajati, dokler se vrednosti transaminaz ne normalizirajo.

Hipoproteinemija

Ker je teriflunomid izrazito vezan na beljakovine in ker je vezava odvisna od koncentracije albumina, se pričakuje, da se plazemske koncentracije nevezanega teriflunomida zvišajo pri bolnikih s hipoproteinemijo, npr. pri nefrotskem sindromu. Teriflunomid se ne sme uporabljati pri bolnikih s stanji hude hipoproteinemije.

Krvni tlak

Med zdravljenjem s teriflunomidom se lahko pojavi zvišan krvni tlak (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak morate preveriti pred začetkom zdravljenja s teriflunomidom in redno med zdravljenjem. Zvišanje krvnega tlaka je treba ustrezno obvladati pred in med zdravljenjem s teriflunomidom.

Okužbe

Pri bolnikih s hudo aktivno okužbo je treba zdravljenje s teriflunomidom odložiti do resolucije. V s placebom kontroliranih študijah pri teriflunomidu niso ugotovili povečanja resnih okužb (glejte poglavje 4.8). Vendar je treba v primeru pojava resne okužbe zaradi imunomodulatornega učinka teriflunomida preučiti možnost začasne prekinitve zdravljenja z zdravilom AUBAGIO ter pred ponovno uvedbo zdravljenja pretehtati koristi in tveganja. Zaradi podaljšane razpolovne dobe je treba preučiti možnost pospešenega izločanja s holestiraminom ali ogljem.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo AUBAGIO, je treba poučiti, da zdravniku sporočajo simptome okužbe. Pri bolnikih z aktivno ali kronično okužbo je treba zdravljenje z zdravilom AUBAGIO odložiti do resolucije okužbe.

Varnost teriflunomida pri osebah z latentno tuberkulozo ni znana, saj presejalni test za tuberkulozo ni bil sistematično opravljen v kliničnih študijah. Bolnike s pozitivnim presejalnim testom za tuberkulozo, je treba pred zdravljenjem zdraviti po standardni medicinski praksi.

Okužbe dihal

V obdobju po začetku trženja teriflunomida so poročali o intersticijski pljučni bolezni (ILD-interstitial lung disease), pa tudi o primerih pljučne hipertenzije.

Tveganje je lahko povečano pri bolnikih zILD v anamnezi.

ILD se lahko pojavi akutno, kadar koli med zdravljenjem in z raznoliko klinično sliko.

ILD je lahko smrtna. Novo nastali pljučni simptomi, kot je dalj časa trajajoče kašljanje in dispneja, ali poslabšanje pljučnih simptomov so lahko razlog za prekinitve zdravljenja in nadaljnje preiskave, če je primerno. Če je treba uporabo zdravila prekiniti, pride v poštev uvedba postopka za pospešeno eliminacijo.

Hematološki učinki

Opazili so povprečno zmanjšanje števila levkocitov < 15 % od izhodiščne vrednosti (glejte poglavje 4.8).

Kot previdnostni ukrep mora biti pred uvedbo zdravljenja na voljo nedavna celotna krvna slika, vključno z diferencialno krvno sliko levkocitov in trombocitov, nato pa se celotna krvna slika določa med zdravljenjem glede na znake in simptome (npr. okužbe).

Tveganje za hematološke bolezni je povečano pri bolnikih z obstoječo anemijo, levkopenijo in/ali trombocitopenijo ter pri bolnikih z okvarjeno funkcijo kostnega mozga in bolnikih s tveganjem za supresijo kostnega mozga. Če se ti učinki pojavijo, je treba preučiti možnost uporabe postopka pospešenega izločanja (glejte predhodno besedilo), da se znižajo plazemske ravni teriflunomida.

V primerih hudih hematoloških reakcij, vključno s pancitopenijo, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom AUBAGIO in vsa sočasna mielosupresivna zdravljenja. Treba je preučiti možnost uporabe postopka pospešenega izločanja.

Kožne reakcije

Pri uporabi zdravila AUBAGIO so poročali o resnih kožnih reakcijah, včasih s smrtnim izidom, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN – toxic epidermal

necrolysis) ter neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Če ugotovite kožne in/ali sluznične reakcije (ulcerativni stomatitis), ki vzbudijo sum hudih generaliziranih poglavitnih kožnih reakcij (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza-Lyellov sindrom ali neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi), je treba prekiniti zdravljenje s teriflunomidom in drugimi možno povezanimi zdravljenci. Nemudoma je treba začeti postopek pospešenega izločanja. V teh primerih se bolnikov ne sme več izpostaviti teriflunomidu (glejte poglavje 4.3).

Ob uporabi teriflunomida so poročali o novem pojavu psoriaze (vključno s pustulozno psoriazo) in poslabšanju že obstoječe psoriaze. Ob upoštevanju bolnikove bolezni in anamneze je smiselno razmisliti o ukinitvi zdravljenja in začetku postopka pospešenega izločanja.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo AUBAGIO, so ugotovili primere periferne nevropatije (glejte poglavje 4.8). Vendar pa obstaja velika variabilnost v končnem izidu, tj. pri nekaterih bolnikih nevropatija izzveni, nekateri bolniki pa imajo stalne simptome. Stanje večine bolnikov se je izboljšalo po prekinitvi jemanja zdravila AUBAGIO. Če se pri bolniku, ki jemlje zdravilo AUBAGIO, pojavi potrjen primer periferne nevropatije, je potrebno preučiti možnost prekinitve zdravljenja z zdravilom AUBAGIO in opraviti postopek pospešenega izločanja.

Cepljenje

Dve klinični študiji sta pokazali, da sta bili cepljenji z inaktiviranim neoantigenom (prvo cepljenje) in priklicem antigena (ponovna izpostavljenost) med zdravljenjem z zdravilom AUBAGIO varni in učinkoviti. Uporaba živih oslabljenih cepiv je lahko povezana s tveganjem za okužbe in se ji je treba izogniti.

Imunosupresivno ali imunomodulirajoče zdravljenje

Ker je leflunomid starševska spojina teriflunomida, sočasna uporaba teriflunomida in leflunomida ni priporočljiva.

Sočasna uporaba z antineoplastičnimi ali imunosupresivnimi zdravljenci, ki se uporabljajo za zdravljenje MS, ni bila ocenjena. Varnostne študije, v katerih je bil teriflunomid sočasno uporabljen z interferonom beta ali glatiramer acetatom do enega leta, niso pokazale posebnih varnostnih zadržkov, vendar se je pokazala višja stopnja neželenih učinkov v primerjavi z monoterapijo s teriflunomidom. Dolgoročna varnost teh kombinacij pri zdravljenju multiple skleroze ni bila raziskana.

Prehod na zdravilo AUBAGIO ali prehod z zdravila AUBAGIO na drugo zdravilo

Na osnovi kliničnih podatkov v zvezi s sočasno uporabo teriflunomida in interferona beta ali glatiramer acetata ni potrebno čakati, če želite uvesti teriflunomid po zdravljenju z interferonom beta ali glatiramer acetatom ali če želite uvesti interferon beta ali glatiramer acetat po zdravljenju s teriflunomidom.

Če po prekinitvi zdravljenja z natalizumabom nemudoma začnete z dajanjem zdravila AUBAGIO, lahko zaradi dolge razpolovne dobe natalizumaba do sočasne izpostavljenosti in s tem sočasnih imunskih učinkov prihaja do 2-3 mesece po prekinitvi zdravljenja z natalizumabom. Zato je potrebna previdnost pri prehajanju bolnikov z natalizumaba na zdravilo AUBAGIO.

Na osnovi razpolovne dobe fingolimoda je po prekinitvi zdravljenja s fingolimodom potreben 6-tedenski presledek brez zdravljenja za očistek iz krvnega obtoka in 1- do 2-mesečno obdobje, da se število limfocitov vrne v normalno območje. Če se zdravljenje z zdravilom AUBAGIO začne v tem obdobju, bo bolnik sočasno izpostavljen fingolimodu. To lahko privede do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z MS je povprečna vrednost $t_{1/2z}$ približno 19 dni po ponavljajočih se odmerkih 14 mg. V primeru odločitve za prekinitve zdravljenja z zdravilom AUBAGIO, bo sočasna izpostavljenost zdravilu

AUBAGIO možna, če se drugo zdravljenje začne v obdobju 5 razpolovnih dob (približno 3,5 mesecev, vendar je lahko pri določenih bolnikih to obdobje daljše). To lahko privede do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je potrebna previdnost.

Moteno določanje koncentracije ioniziranega kalcija

Med zdravljenjem z leflunomidom in/ali teriflunomidom (aktivnim presnovkom leflunomida) se lahko pojavijo lažno nizke vrednosti meritev koncentracije ioniziranega kalcija, odvisno od vrste analizatorja, uporabljenega za določanje ioniziranega kalcija (npr. analizator krvnih plinov). Zato se je treba pri bolnikih, ki prejemajo leflunomid ali teriflunomid, v primeru izmerjene znižane koncentracije ioniziranega kalcija vprašati o verodostojnosti dobljenega izvida. V primeru negotovih meritev je priporočljivo določiti koncentracijo kalcija v serumu, prilagojeno na celokupni albumin.

Pediatrična populacija

Pankreatitis

V pediatričnih kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, opažali primere pankreatitisa, v nekaterih primerih akutnega (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi simptomi so bili bolečine v trebuhu, navzea in/ali bruhanje. Serumska amilaza in lipaza sta bili pri teh bolnikih zvišani. Čas do začetka je segal od nekaj mesecev do treh let. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi pankreatitisa. V primeru suma na pankreatitis je treba opraviti meritve pankreatičnih encimov in povezanih laboratorijskih vrednosti. V primeru potrjenega pankreatitisa je treba zdravljenje s teriflunomidom prenehati in uvesti postopek pospešenega izločanja (glejte poglavje 5.2).

Laktoza

Ker tablete zdravila AUBAGIO vsebujejo laktozo, bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije drugih snovi na teriflunomid

Primarna pot biotransformacije teriflunomida je hidroliza, manj pomembna presnovna pot je oksidacija.

Močni induktorji citokroma P450 (CYP) in transporterjev

Sočasno dajanje ponavljajočih se odmerkov (600 mg enkrat dnevno 22 dni) rifampicina (induktorja CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) in induktorja iztočnih transporterjev glikoproteina P [P-gp] in beljakovine, odporne za raka dojke [BCRP], skupaj s teriflunomidom (70 mg enkratni odmerek) je privedlo do približno 40 % nižje izpostavljenosti teriflunomidu. Rifampicin in druge znane močne induktorje CYP in transporterjev, kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in šentjanževka, je treba med zdravljenjem s teriflunomidom uporabljati previdno.

Holestiramin ali aktivirano oglje

Priporočljivo je, da se bolniki, ki prejemajo teriflunomid, ne zdravijo s holestiraminom ali aktiviranim ogljem, ker to povzroči hiter in pomemben upad plazemske koncentracije, razen če je pospešeno izločanje zaželeno. Mehanizem naj bi bil prekinitev enterohepatične cirkulacije in/ali gastrointestinalne dialize teriflunomida.

Farmakokinetične interakcije teriflunomida na druge snovi

Učinek teriflunomida na substrat CYP2C8: repaglinid

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti C_{\max} (1,7-krat) in AUC (2,4-krat) repaglinida, kar nakazuje, da je teriflunomid zaviralec CYP2C8 *in vivo*. Zato je treba zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C8, kot so repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ali rosiglitazon, med zdravljenjem s teriflunomidom uporabljati previdno.

Učinek teriflunomida na peroralna kontracepcijska sredstva: 0,03 mg etinilestradiola in 0,15 mg levonorgestrela

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti C_{\max} (1,58-krat) in AUC₀₋₂₄ (1,54-krat) za etinilestradiol in C_{\max} (1,33-krat) in AUC₀₋₂₄ (1,41-krat) za levonorgestrel. Čeprav se ne pričakuje negativnega vpliva te interakcije s teriflunomidom na učinkovitost peroralnih kontracepcijskih sredstev, je to treba upoštevati ob izbiri ali prilagajanju zdravljenja s peroralnim kontraceptivom, uporabljenim v kombinaciji s teriflunomidom.

Učinek teriflunomida na substrat CYP1A2: kofein

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili znižanje povprečnih vrednosti C_{\max} (za 18 %) in AUC (za 55 %) za kofein (substrat CYP1A2), kar nakazuje, da je teriflunomid šibek induktor CYP1A2 *in vivo*. Zato je treba zdravila, ki se presnavljajo s CYP1A2 (kot so duloksetin, alosetron, teofilin in tizanidin), med zdravljenjem s teriflunomidom uporabljati previdno, saj lahko sočasna uporaba privede do zmanjšanja učinkovitosti navedenih zdravil.

Učinek teriflunomida na varfarin

Ponavljajoči se odmerki teriflunomida niso imeli učinka na farmakokinetiko S-varfarina, kar kaže, da teriflunomid ni zaviralec ali induktor CYP2C9. Vendar so pri sočasnem jemanju teriflunomida in varfarina ugotovili 25-odstotno znižanje vrha internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) v primerjavi z jemanjem varfarina samega. Zato je priporočljivo natančno spremljanje vrednosti INR, če se sočasno uporabljata varfarin in teriflunomid.

Učinek teriflunomida na substrate transporterja organskih anionov 3 (OAT3)

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti C_{\max} (1,43-krat) in AUC (1,54-krat) cefaklora, kar nakazuje, da je teriflunomid zaviralec OAT3 *in vivo*. Zato je pri jemanju teriflunomida sočasno s substrati OAT3, kot so cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat in zidovudin, priporočljiva previdnost.

Učinek teriflunomida na BCRP in/ali substrate transportnega polipeptida B1 in B3 za organske anione (OATP1B1/B3)

Po ponavljajočih se odmerkih teriflunomida so ugotovili povečanje povprečnih vrednosti C_{\max} (2,65-krat) in AUC (2,51-krat) rosuvastatina. Vendar ni bilo opaziti učinka tega povečanja plazemske izpostavitve rosuvastatinu na aktivnost HMG-CoA-reduktaze. Pri sočasnem jemanju teriflunomida in rosuvastatina je priporočljivo zmanjšanje odmerka rosuvastatina za 50 %. Pri drugih substratih BCRP (npr. metotreksatu, topotekanu, sulfasalazinu, daunorubicinu, doksorubicinu) in družine OATP, zlasti zaviralcih HMG-Co-reduktaze, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi s teriflunomidom. Bolnike je treba natančno spremljati glede znakov in simptomov čezmerne izpostavljenosti zdravilom in preučiti možnost zmanjšanja odmerka teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba pri moških

Tveganje za zarodek-plod, ki ga posreduje moški, ki se zdravi s teriflunomidom, se šteje za nizko (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatki o uporabi teriflunomida pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Teriflunomid lahko povzroči resne prirojene okvare, če se jemlje med nosečnostjo. Teriflunomid je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in po njem, dokler so plazemske ravni teriflunomida nad 0,02 mg/l. V tem obdobju se morajo ženske o vseh načrtih za prekinitvev ali spremembo kontracepcije posvetovati z lečečim zdravnikom. Deklicam in/ali staršem/skrbnikom deklíc je treba naročiti, da se morajo z lečečim zdravnikom posvetovati o kontracepciji, ko se deklici, zdravljeni z zdravilom AUBAGIO, pojavi prva menstruacija. Novim bolnicam v rodni dobi je treba zagotoviti nasvete o kontracepciji in možnih tveganjih za plod. Potrebno je razmisliti o napotitvi k ginekologu.

Bolnico je treba poučiti, da v primeru zakasnitve pri pojavu menstruacije ali drugega razloga, ob katerem posumi na nosečnost, nemudoma preneha jemati zdravilo AUBAGIO in obvesti zdravnika zaradi preiskave za nosečnost. V primeru potrjene nosečnosti se morata zdravnik in bolnica posvetovati o tveganju za nosečnost. Možno je, da lahko hiter upad ravni teriflunomida v krvi po uvedbi postopka pospešenega izločanja, ki je opisan v nadaljevanju, ob prvi zakasnjeni menstruaciji zniža tveganje za plod.

Če ženska, ki jemlje teriflunomid, želi zanositi, je priporočljiva prekinitvev zdravljenja in uvedba postopka pospešenega izločanja, da se hitreje doseže upad koncentracije pod 0,02 mg/l (glejte nadaljevanje).

Brez postopka pospešenega izločanja se lahko pričakuje, da bodo koncentracije teriflunomida v plazmi v povprečju 8 mesecev nad 0,02 mg/l, čeprav lahko pri določenih bolnikih koncentracije v plazmi upadejo pod 0,02 mg/l šele po 2 letih. Zato je treba pri ženski, preden poskusi zanositi, določiti plazemske koncentracije teriflunomida. Ko se ugotovi, da je plazemska koncentracija teriflunomida pod 0,02 mg/l, je treba plazemsko koncentracijo še enkrat določiti po presledku vsaj 14 dni. Če sta obe določitvi plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l, tveganja za plod ni pričakovati.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o preskušanju vzorcev se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (glejte poglavje 7).

Postopek pospešenega izločanja

Po prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom:

- se daje holestiramin 8 g trikrat dnevno, 11 dni oz. 4 g trikrat dnevno, če odmerjanja 8 g trikrat dnevno bolnik ne prenaša dobro,
- druga možnost je dajanje 50 g aktiviranega oglja v prahu vsakih 12 ur za obdobje 11 dni.

Vendar je tudi po opravljenem katerem koli postopku pospešenega izločanja potrebno preverjanje z 2 ločenima preiskavama s presledkom vsaj 14 dni in čakalna doba enega in pol meseca od prve določitve plazemske koncentracije pod 0,02 mg/l in zanositvijo.

Holestiramin in aktivirano oglje v prahu lahko vplivata na absorpcijo estrogenov in progesterogenov tako, da zanesljiva kontracepcija s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi med postopkom pospešenega izločanja s holestiraminom in aktiviranim ogljem v prahu, ni zajamčena. Priporočljiva je uporaba drugih metod kontracepcije.

Dojenje

V študijah na živalih so dokazali izločanje teriflunomida v materino mleko. Jemanje teriflunomida med dojenjem je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Rezultati študij na živalih niso pokazali učinka na plodnost (glejte poglavje 5.3). Čeprav podatkov pri ljudeh ni, se učinki na plodnost pri moških in ženskah ne pričakujejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AUBAGIO nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V primeru neželenih učinkov, kot je omotica, o kateri so poročali pri uporabi leflunomida, starševske spojine, je lahko bolnikova sposobnost koncentracije in ustrezne reakcije zmanjšana. V takšnih primerih bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s teriflunomidom (7 mg ali 14 mg), so bili: glavobol (17,8 %, 15,7 %), driska (13,1 %, 13,6 %), zvišana raven ALT (13 %, 15 %), navzea (8 %, 10,7 %) in alopecija (9,8 %, 13,5 %). Na splošno so bili glavobol, driska, navzea in alopecija blagi do zmerni, prehodni in so občasno privedli do prekinitve zdravljenja.

Teriflunomid je glavni presnovek leflunomida. Varnostni profil leflunomida pri bolnikih z revmatoidnim artritisom ali psoriatičnim artritisom je lahko pomemben pri predpisovanju teriflunomida bolnikom z MS.

Preglednica neželenih učinkov

Teriflunomid je bil preučevan pri skupno 2.267 bolnikih izpostavljenih teriflunomidu (1.155 bolnikov odmerku 7 mg teriflunomida in 1.112 bolnikov odmerku 14 mg teriflunomida) enkrat dnevno v obdobju z mediano trajanja približno 672 dni v štirih s placebom kontroliranih študijah (1.045 bolnikov z odmerkom 7 mg teriflunomida in 1.002 bolnika z odmerkom 14 mg teriflunomida) in eni študiji z aktivnim primerjalnim zdravilom (110 bolnikov v vsaki skupini, ki je prejela teriflunomid) pri odraslih bolnikih z recidivnimi oblikami MS (recidivna multipla skleroza, RMS – Relapsing Multiple Sclerosis).

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali po uporabi zdravila AUBAGIO pri odraslih bolnikih, v s placebom kontroliranih študijah, ki so bile poročane za teriflunomid 7 mg ali 14 mg pri kliničnih študijah pri odraslih bolnikih. Pogostnosti so določene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni s padajočo resnostjo.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni		gripa, okužba zgornjih dihal, okužba sečil, bronhitis, sinusitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis oralni herpes, zobna okužba, laringitis, tinea pedis	hude okužbe, vključno s sepsom ^a			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija ^b , anemija	blaga trombocitopenija (trombociti <100 g/l)			
Bolezni imunskega sistema		blage alergijske reakcije	preobčutljive reakcije (takojšnje ali z zakasnitvijo), vključno z anafilaksijo in angioedemom			
Psihiatrične motnje		tesnoba				
Bolezni živčevja	glavobol	parestezija, išias, sindrom karpalnega kanala	hiperestezija, nevralgija, periferna nevropatija			
Žilne bolezni		hipertenzija ^b				
Srčne bolezni		palpitacije				
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			intersticijska pljučna bolezen			pljučna hipertenzija
Bolezni prebavil	driska, navzea	pankreatitis ^{b,c} , bolečina v zgornjem delu trebuha, bruhanje, zobobol	stomatitis, kolitis			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana raven alaninaminotransferaze	zvišana raven gama-glutamiltansferaze		Akutni hepatitis		z zdravilom povzročene

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
	raze (ALT) ^b	aze (GGT) ^b , zvišana raven aspartat- aminotransferaz e ^b				poškodbe jeter (DILI)
Presnovne in prehranske motnje			dislipide- mija			
Bolezni kože in podkožja	alopecija	izpuščaj, akne	bolezni nohtov, psoriaza (vključno s pustulozno psoriazo) ^{a,b} , hude kožne reakcije ^a			
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišično- skeletne bolečine, mialgija, artralgija				
Bolezni sečil		polakisurija				
Motnje reprodukcije in dojk		menoragija				
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečine, astenija ^a				
Preiskave		zmanjšanje telesne mase, zmanjšanje števila nevtrofilcev ^b , zmanjšanje števila levkocitov ^b , zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi				
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			posttravmat ska bolečina			

a: prosimo glejte poglavje s podrobnim opisom

b: glejte poglavje 4.4

c: pogostnost je pri otrocih "pogosti" na podlagi kontrolirane klinične študije pri pediatričnih bolnikih; pri odraslih je pogostnost "občasni".

Opis izbranih neželenih učinkov

Alopecija

Alopecijo so navedli kot tanjšanje las, redčenje gostote las, izpadanje las, ki so bili povezani s spremembo teksture las ali ne, pri 13,9 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 14 mg teriflunomida, ter pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V večini primerov so bili ti učinki opisani kot difuzni ali generalizirani po lasišču

(poročil o popolni izgubi las ni bilo). Do teh učinkov je večinoma prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja, pri 121 od 139 bolnikov (87,1 %), zdravljenih s teriflunomidom 14 mg, pa je prišlo do resolucije. Alopecija je privedla do prekinitve pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida, v primerjavi z 0,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Učinki na jetra

V s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih so ugotovili naslednje:

Zvišanje ravni ALT (na osnovi laboratorijskih podatkov) glede na izhodiščno raven - populacija za oceno varnosti v s placebom kontroliranih študijah		
	placebo (N=997)	teriflunomid 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 %)
ALT > 3 ULN in TBILI > 2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Blago zvišanje ravni transaminaz, ALT nižji ali enak 3-kratniku zgornje meje normalnih vrednosti (ULN – Upper limit of Normal), so pogosteje ugotovili pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pogostnost zvišanj nad 3-kratnik ULN ali višje je bila uravnotežena med zdravljenima skupinama. Ta zvišanja transaminaz so se pojavljala zlasti v prvih 6 mesecih zdravljenja in so bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. Trajanje okrevanja je bilo od nekaj mesecev do let.

Učinki na krvni tlak

V s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih so ugotovili naslednje:

- sistolični krvni tlak je bil > 140 mm Hg pri 19,9 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida na dan, in pri 15,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo;
- sistolični krvni tlak je bil >160 mm Hg pri 3,8 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida na dan, ter pri 2,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo;
- diasistolični krvni tlak je bil > 90 mm Hg pri 21,4 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida na dan, in pri 13,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Okužbe

V s placebom nadzorovanih študijah pri teriflunomidu pri odraslih bolnikih pri odmerku 14 mg (2,7 %) niso opazili nikakršnega povečanja resnih okužb v primerjavi s placebom (2,2 %). Resne oportunistične okužbe so se v obeh skupinah pojavile pri 0,2 % bolnikov. V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o hudih okužbah, vključno s sepsa, ki so bile včasih smrtne.

Hematološki učinki

V s placebom kontroliranih študijah zdravila AUBAGIO pri odraslih bolnikih so ugotovili povprečno zmanjšanje števila levkocitov (< 15 % z izhodiščnih ravni, zlasti zmanjšanje nevtrofilcev in limfocitov), čeprav so pri določenih bolnikih ugotovili večji upad. Povprečno število se je iz izhodišča znižalo v prvih 6 tednih, nato pa se je s časom med zdravljenjem stabiliziralo na nižanih ravneh (na ravni manj kot 15 % pod izhodiščem). Učinek na eritrocite (< 2 %) in trombocite (< 10 %) je bil manj izrazit.

Periferna nevropatija

V s placebom kontroliranih študijah so pri odraslih bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, poročali o periferni nevropatiji, vključno s polinevropatijo in mononevropatijo (npr. sindromom karpalnega kanala). V ključnih s placebom kontroliranih študijah so s preiskavami prevajanja živcev potrdili periferno nevropatijo pri 1,9 % bolnikov (17 od 898), ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida, in pri 0,4 % bolnikov (4 od 898), ki so prejeli placebo. Zdravljenje je bilo prekinjeno pri 5 bolnikih s periferno nevropatijo, ki so prejeli odmerek 14 mg teriflunomida. O okrevanju po prekinitvi zdravljenja so poročali pri 4 od teh bolnikov.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Na osnovi izkušenj v kliničnih preskušanjih ne izgleda, da teriflunomid poveča tveganja za maligne bolezni. Tveganje za maligne bolezni, zlasti za limfoproliferativne bolezni, se poveča z uporabo nekaterih drugih snovi, ki vplivajo na imunski sistem (učinek razreda).

Hude kožne reakcije

V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri uporabi teriflunomida poročali o hudih kožnih reakcijah (glejte poglavje 4.4).

Astenija

V s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih je bila pogostnost za astenijo 2,0 %, 1,6 % ter 2,2 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 7 mg teriflunomida ali 14 mg teriflunomida.

Psoriza

V študijah, kontroliranih s placebom, je bila pogostnost psorize v skupini s placebom 0,3 %, v skupini s 7 mg teriflunomida 0,3 % in v skupini s 14 mg teriflunomida 0,4 %.

Bolezni prebavil

V redkih primerih so v obdobju po prihodu teriflunomida na trg pri odraslih poročali o pankreatitisu, tudi o primerih nekrotizirajočega pankreatitisa in pankreatičnih psevdocist. Pankreatični dogodki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem s teriflunomidom in lahko vodijo do sprejema v bolnišnico in/ali zahtevajo korektivno zdravljenje.

Pediatrična populacija

Opažene varnostne značilnosti pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let), ki so prejeli teriflunomid vsak dan, so bile na splošno podobne kot pri odraslih bolnikih. Toda v pediatrični študiji (166 bolnikov: 109 v skupini s teriflunomidom in 57 v skupini s placebom) so o primerih pankreatitisa med dvojno slepim obdobjem poročali pri 1,8 % (2/109) bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Eden od teh dogodkov je povzročil sprejem v bolnišnico in je zahteval korektivno zdravljenje. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli teriflunomid v odprti fazi študije, so poročali o 2 dodatnih primerih pankreatitisa (eden je bil opisan kot resen dogodek, drugi kot dogodek, ki ni bil resen in je bil blag) in o 1 primeru resnega akutnega pankreatitisa (s psevdopapilomi). Dva od teh 3 bolnikov sta bila zaradi pankreatitisa sprejeta v bolnišnico. Med kliničnimi simptomi so bile bolečine v trebuhu, navzea in/ali bruhanje; amilaza in lipaza v serumu sta bili pri teh bolnikih zvišani. Po prenehanju zdravljenja, postopku pospešenega izločanja (glejte poglavje 4.4) in korektivnem zdravljenju so vsi bolniki okrevali.

O naslednjih neželenih učinkih so pogosteje poročali v pediatrični populaciji kot v odrasli:

- O alopeciji so poročali pri 22,0 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 12,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo.
- O okužbah so poročali pri 66,1 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 45,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Med njimi so pri teriflunomidu pogosteje poročali o nazofaringitisu in okužbah zgornjih dihal.
- O zvišanju CPK so poročali pri 5,5 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Večina primerov je bila povezanih z dokumentirano telesno dejavnostjo.
- O parestzijah so poročali pri 11,0 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.
- O bolečinah v trebuhu so poročali pri 11,0 % bolnikov, ki so prejeli teriflunomid, in pri 1,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušenj glede prevelikega odmerjanja ali zastrupitve s teriflunomidom pri ljudeh ni. Zdrave osebe so prejemale 70 mg teriflunomida na dan do 14 dni. Neželeni učinki so bili skladno z varnostnim profilom teriflunomida pri bolnikih z MS.

Obravnava

V primeru pomembnega prevelikega odmerjanja je priporočljivo dajanje holestiramina ali aktiviranega oglja za pospešitev izločanja. Pri priporočenem postopku izločanja dajemo holestiramin 8 g trikrat na dan, 11 dni. Če bolnik tega odmerka ne prenaša dobro, se lahko uporabi odmerek holestiramina 4 g trikrat na dan, 11 dni. Če holestiramin ni na voljo, se lahko uporabi aktivirano oglje 50 g dvakrat na dan, 11 dni. Če je potrebno zaradi prenašanja, ni obvezno, da se holestiramin oz. aktivirano oglje dajeta zaporedne dni (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti. Zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA31.

Mehanizem delovanja

Teriflunomid je imunomodulatorno sredstvo s protivnetnimi lastnostmi, ki selektivno in reverzibilno zavira mitohondrijski encim dihidroorotat-dehidrogenazo (DHO-DH), ki je funkcionalno povezan z dihalno verigo. Zaradi tega zavrtja teriflunomid na splošno zmanjša proliferacijo hitro delečih se celic, katerih rast je odvisna od *de novo* sinteze pirimidina. Natančen mehanizem terapevtskega učinka teriflunomida pri MS ni pojasnjen, vendar se lahko razvije zaradi zmanjšane števila limfocitov.

Farmakodinamični učinki

Imunski sistem

Učinki na število imunskih celic v krvi: V s placebo kontroliranih študijah je jemanje 14 mg teriflunomida enkrat na dan privedlo do blagega povprečnega znižanja števila limfocitov (manj od $0,3 \times 10^9/l$), do katerega je prišlo v prvih 3 mesecih zdravljenja, nato pa so se ravni ohranile do konca zdravljenja.

Potencial za podaljšanje intervala QT

V s placebo kontrolirani študiji QT, opravljeni pri zdravih osebah, teriflunomid pri povprečnih koncentracijah v stanju dinamičnega ravnovesja ni pokazal potenciala za podaljšanje intervala QTcF v primerjavi s placebom: najdaljši čas ujemajoče se povprečne razlike med teriflunomidom in placebom je bil 3,45 ms z zgornjo mejo 90-odstotnega intervala zaupanja 6,45 ms.

Učinek na ledvične tubularne funkcije

V s placebom kontroliranih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, ugotovili povprečno znižanje serumske sečne kisline v razponu od 20 do 30 %. Povprečno znižanje serumskega fosforja je bilo v skupini bolnikov, ki je jemala teriflunomid, okoli 10 % v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo. Ti učinki

se štejejo za povezane s povečano ledvično tubularno sekrecijo in ne za povezane s spremembami glomerulne funkcije.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila AUBAGIO je bila dokazana v dveh s placebom kontroliranih študijah, TEMSO in TOWER, v katerih so ocenjevali odmerka teriflunomida 7 mg in 14 mg enkrat dnevno pri odraslih bolnikih z RMS.

V študijo TEMSO so naključno razporedili skupno 1.088 bolnikov z RMS, ki so 108 tednov prejeli 7 mg (n = 366) ali 14 mg (n = 359) teriflunomida ali placebo (n = 363). Vsi bolniki so imeli potrjeno diagnozo MS (na osnovi kriterijev McDonald (2001)), klinični potek z recidivi z napredovanjem ali brez napredovanja in so v enem letu pred preskušanjem imeli vsaj 1 recidiv ali v dveh letih pred preskušanjem vsaj 2 recidiva. Ob vključitvi bolnikov v študiji je bilo stanje razširjene nezmožnosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\leq 5,5$. Povprečna starost populacije študije je bila 37,9 let. Večina bolnikov je imela recidivno remitentno multiplo sklerozo (91,5 %). Podskupina bolnikov je imela sekundarno progresivno (4,7 %) ali progresivno recidivno multiplo sklerozo (3,9 %). Povprečno število zagonov v letu pred vključitvijo v raziskavo je bilo 1,4; v izhodišču je 36,2 % bolnikov imelo lezije, povzročene z gadolinijem. Mediana vrednost EDSS v izhodišču je bila: 2,50; 249 bolnikov (22,9 %) je v izhodišču imelo vrednost EDSS $> 3,5$. Povprečno trajanje bolezni, od pojava prvih simptomov, je bilo 8,7 let. Večina bolnikov (73 %) ni prejela imunomodulirajočih zdravil 2 leti pred vključitvijo v raziskavo. Rezultati študije so prikazani v preglednici 1.

Dolgoročno spremljanje rezultatov dolgoročne podaljšane varnostne študije TEMSO (skupna mediana trajanja zdravljenja je bila približno 5 let, pri čemer je bilo najdaljše trajanje zdravljenja približno 8,5 let) ni pokazalo nobenih novih ali nepričakovanih ugotovitev glede varnosti.

V študijo TOWER so naključno razporedili skupno 1.169 bolnikov z RMS, ki so prejeli 7 mg (n=408) ali 14 mg (n=372) teriflunomida ali placebo (n=389) za različna obdobja, ki so se končala 48 tednov po naključni razporeditvi zadnjega bolnika. Vsi bolniki so imeli potrjeno diagnozo MS (na osnovi kriterijev McDonald (2005)), klinični potek z recidivi z napredovanjem ali brez napredovanja in so v enem letu pred preskušanjem imeli vsaj 1 recidiv ali v dveh letih pred preskušanjem vsaj 2 recidiva. Ob vključitvi bolnikov v študiji je bilo stanje razširjene nezmožnosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\leq 5,5$. Povprečna starost populacije študije je bila 37,9 let. Večina bolnikov je imela recidivno remitentno multiplo sklerozo (97,5 %). Podskupina bolnikov je imela sekundarno progresivno (0,8 %) ali progresivno recidivno multiplo sklerozo (1,7 %). Povprečno število zagonov v letu pred vključitvijo v raziskavo je bilo 1,4. Lezije, povzročene z gadolinijem (v izhodišču): ni podatkov. Mediana vrednost EDSS v izhodišču je bila 2,50; 298 bolnikov (25,5 %) je v izhodišču imelo vrednost EDSS $> 3,5$. Povprečno trajanje bolezni, od pojava prvih simptomov, je bilo 8,0 let. Večina bolnikov (67,2 %) ni prejela imunomodulirajočih sredstev 2 leti pred vključitvijo v raziskavo. Rezultati študije so prikazani v preglednici 1.

Preglednica 1 Glavni rezultati (za odobreni odmerek, populacija z namenom zdravljenja)

	študija TEMSO		študija TOWER	
	teriflunomid 14 mg	placebo	teriflunomid 14 mg	placebo
N	358	363	370	388
Klinični izidi				
letna stopnja recidivov	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>razlika tveganja (95-odstotni IZ)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
108. teden brez recidiva	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)</i>	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3-mesečno ohranjeno napredovanje nezmožnosti v 108. tednu	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
<i>razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6-mesečno ohranjeno napredovanje nezmožnosti v 108. tednu	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRS končne točke			niso merili	
sprememba BB v 108. tednu ⁽¹⁾	0,72	2,21		
<i>sprememba glede na placebo</i>	67 %***			
povprečno število lezij po gadolinijevem kontrastiranju v 108. tednu	0,38	1,18		
<i>sprememba glede na placebo (95-odstotni IZ)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
število edinstvenih aktivnih lezij na slikanje	0,75	2,46		
<i>sprememba glede na placebo (95-odstotni IZ)</i>	69 %, (59 %; 77 %)****			

**** p < 0,0001 *** p < 0,001 ** p < 0,01 * p < 0,05 v primerjavi s placebom

(1) BB: breme bolezni: skupen volumen lezij (T2 in T1 hipointenzivno) v ml

Učinkovitost pri bolnikih z zelo aktivno boleznijo:

V študiji TEMSO so pri podskupini bolnikov (n = 127) z zelo aktivno boleznijo ugotovili, da zdravljenje vpliva na recidive (zagone) in čas do 3-mesečnega ohranjenega napredovanja nezmožnosti. Zaradi zasnove študije, je bila zelo aktivna bolezen opredeljena kot 2 ali več zagonov v enem letu in ena ali več lezij po gadolinijevem kontrastiranju možganov z MRS. V študiji TOWER podobna analiza podskupin ni bila izvedena, ker ni bilo podatkov MRS.

Ni podatkov o bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel (običajno najmanj eno leto zdravljenja) z interferonom beta, ki so v preteklem letu med zdravljenjem imeli vsaj 1 recidiv in vsaj 9 T2 hiperintenzivnih lezij v kranialnem MRS ali vsaj 1 lezijo po gadolinijevem kontrastiranju oz. bolnikih, ki so imeli nespremenjeno ali povečano stopnjo recidivov v predhodnem letu v primerjavi s preteklimi dvema leti.

Raziskava TOPIC je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija, ki je ocenjevala odmerka 7 mg in 14 mg teriflunomida enkrat na dan v obdobju do 108 tednov pri bolnikih s prvim kliničnim demielinizirajočim dogodkom (povprečna starost 32,1 let). Primarni opazovani dogodek je bil čas do druge klinične epizode (recidiva). Skupaj so randomizirali 618 bolnikov in sicer 205 na prejemanje 7 mg teriflunomida, 216 na prejemanje 14 mg teriflunomida in 197 na prejemanje placeba. Tveganje za drugi klinični napad je bilo v 2-letnem obdobju v skupini s placebom 35,9 % in v skupini s 14 mg teriflunomida 24,0 % (razmerje ogroženosti: 0,57, 95 % interval zaupanja: od 0,38 do 0,87, $p = 0,0087$). Rezultati študije TOPIC so potrdili učinkovitost teriflunomida pri recidivno-remitentni multipli sklerozi (vključno z zgodnjo recidivno-remitentno multiplo sklerozo s prvim kliničnim demielinizirajočim dogodkom ter časovno in po legi diseminiranimi MR-spremembami).

Učinkovitost teriflunomida so primerjali s subkutano uporabljenim interferonom beta-1a (v priporočenem odmerku 44 μ g trikrat na teden) pri 324 naključno razporejenih bolnikih v študiji (TENERE) z najkrajšim trajanjem 48 tednov (največ 114 tednov). Primarna končna točka je bilo tveganje neuspeha (potrjen recidiv ali trajna prekinitiv zdravljenja, kar koli se je zgodilo prej). Število bolnikov s trajno prekinitivjo zdravljenja v skupini, ki je prejela teriflunomid 14 mg je bilo 22 od 111 (19,8 %), razlogi pa so bili neželeni učinki (10,8 %), pomanjkanje učinkovitosti (3,6 %), drugi razlogi (4,5 %) in neuspešno spremljanje (0,9 %). Število bolnikov s trajno prekinitivjo zdravljenja v skupini, ki je prejela subkutani interferon beta-1a, je bilo 30 od 104 (28,8 %), razlogi pa so bili neželeni učinki (21,2 %), pomanjkanje učinkovitosti (1,9 %), drugi razlogi (4,8 %) in nespoštovanje protokola (1 %). V primarni končni točki odmerek 14 mg teriflunomida na dan ni bil statistično superioren od interferona beta-1a: ocenjen odstotek bolnikov z neuspešnim zdravljenjem po 96 tednih s Kaplan-Meierjevo metodo je bil 41,1 % v primerjavi s 44,4 % (teriflunomid 14 mg v primerjavi z interferonom beta-1a, $p = 0,595$).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (v starosti od 10 do 17 let)

Študija EFC11759/TERIKIDS je bila mednarodna, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija pediatričnih bolnikov v starosti od 10 do 17 let z recidivno-remitentno MS, v kateri so ocenjevali odmerke teriflunomida enkrat na dan (prilagojeno za doseganje ekvivalenta izpostavljenosti z odmerkom 14 mg pri odraslih) do 96 tednov, čemur je sledilo odprto podaljšanje. Vsi bolniki so imeli vsaj 1 recidiv v 1 letu ali 2 recidiva v 2 letih pred študijo. Nevrološki pregled je bil opravljen ob presejanju in nato vsakih 24 tednov do dokončanja ter na nenačrtovanih obiskih zaradi suma na recidiv. Bolniki s kliničnim recidivom ali visoko MR-aktivnostjo z vsaj 5 novimi ali povečujočimi se T2 lezijami na 2 zaporednih slikanjih so pred 96 tedni prešli v odprto (neslepljeno) podaljšanje, da jim je bilo zagotovljeno zdravljenje z učinkovino. Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega kliničnega recidiva po randomizaciji. Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva ali visoke MR-aktivnosti (kar od tega je bilo prej) je bil vnaprej opredeljen z analizo senzitivnosti, ker vključuje tako klinično kot MR-stanje, ki kvalificirata za prehod na odprto (neslepljeno) obdobje zdravljenja.

Skupno 166 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali na prejemanje teriflunomida ($n = 109$) ali placeba ($n = 57$). Ob vstopu v študijo so imeli bolniki oceno EDSS $\leq 5,5$, povprečna starost je bila 14,6 leta, povprečna telesna masa 58,1 kg, povprečno trajanje bolezni od diagnoze 1,4 leta in povprečno izhodiščno število T1 z gadolinijem poudarjenih lezij na MR-slikanju 3,9 lezije. Vsi bolniki so imeli recidivno-remitentno MS z mediano izhodiščno oceno EDSS 1,5. Povprečni čas zdravljenja je bil s placebom 362 dni in s teriflunomidom 488 dni. Prehodi iz dvojno slepega obdobja v odprto obdobje zdravljenja zaradi visoke MR-aktivnosti so bili pogostejši, kot je bilo pričakovano, in pogostejši in zgodnejši v skupini s placebom kot v skupini s teriflunomidom (26 % na placebo, 13 % na teriflunomidu).

Teriflunomid je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za klinični recidiv za 34 %, vendar to ni doseglo statistične značilnosti ($p = 0,29$) (preglednica 2). V vnaprej določeni analizi občutljivosti je teriflunomid v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšal kombinirano tveganje za klinični recidiv ali visoko MR-aktivnost za 43 % ($p = 0,04$) (preglednica 2).

Teriflunomid je značilno zmanjšal število novih in povečujočih se T2 lezij na slikanje za 55 % ($p = 0,0006$) (post hoc analiza prilagojena tudi za izhodiščno število T2: 34 %, $p = 0,0446$) in število T1 z gadolinijem poudarjenih lezij na slikanje za 75 % ($p < 0,0001$) (preglednica 2).

Preglednica 2 – Klinični in MR rezultati študije EFC11759/TERIKIDS

EFC11759, populacija ZNZ	Teriflunomid (N = 109)	Placebo (N = 57)
Klinični opazovani dogodki		
Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva, Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva po 96 tednih <i>Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva po 48 tednih</i>	0,39 (0,29, 0,48) 0,30 (0,21, 0,39)	0,53 (0,36, 0,68) 0,39 (0,30, 0,52)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,66 (0,39, 1,11) [^]	
Čas do prvega potrjenega kliničnega recidiva ali visoke MR-aktivnosti Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva ali visoke MR-aktivnosti po 96 tednih <i>Verjetnost (95 % IZ) potrjenega recidiva ali visoke MR-aktivnosti po 48 tednih</i>	0,51 (0,41, 0,60) 0,38 (0,29, 0,47)	0,72 (0,58, 0,82) 0,56 (0,42, 0,68)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Ključni MR opazovani dogodki		
Prilagojeno število novih ali povečanih T2-lezij Ocena (95 % IZ) <i>Ocena (95 % IZ), post hoc analiza prilagojena tudi za izhodiščno število T2</i>	4,74 (2,12, 10,57) 3,57 (1,97, 6,46)	10,52 (4,71, 23,50) 5,37 (2,84, 10,16)
Relativno tveganje (95 % IZ) Relativno tveganje (95 % IZ), <i>post hoc analiza prilagojena tudi za izhodiščno število T2</i>	0,45 (0,29, 0,71) ** 0,67 (0,45, 0,99)*	
Prilagojeno število T1 z gadolinijem poudarjenih lezij Ocena (95 % IZ)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Relativno tveganje (95 % IZ)	0,25 (0,13, 0,51)***	
[^] p ≥ 0,05 v primerjavi s placebom, * p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001 Verjetnost temelji na Kaplan-Meierjevi cenilki in 96. teden je pomenil konec raziskovanega zdravljenja (EOT – end-of-treatment).		

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom AUBAGIO za zdravljenje multiple skleroze pri otrocih od rojstva do starosti manj kot 10 let (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Mediana časa do najvišjih plazemskih koncentracij je od 1 do 4 ur po odmerku pri ponavljajočem se peroralnem odmerjanju teriflunomida. Biološka uporabnost je velika (približno 100 %).

Hrana nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko teriflunomida.

Od povprečnih napovedanih farmakokinetičnih parametrov, izračunanih iz populacijske farmakokinetične (PopPK) analize s podatki, pridobljenimi pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z MS, sledi počasen prehod do koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja (tj. približno 100 dni (3,5 meseca) do 95-odstotne

koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja), ocenjeno razmerje akumulacije AUC je približno 34-kratno.

Porazdelitev

Teriflunomid je obsežno vezan na plazemske beljakovine (> 99 %), verjetno albumin, in se v glavnem porazdeljuje v plazmi. Volumen porazdelitve je 11 l po enkratnem intravenskem (i.v.) dajanju. Vendar je to najverjetneje podcenjeno, ker so pri podganah opazili obsežno porazdelitev v organe.

Biotransformacija

Teriflunomid se zmerno presnavlja in je edina komponenta, odkrita v plazmi. Primarna pot biotransformacije teriflunomida je hidroliza, manj prisotna pa je oksidacija. Sekundarne poti vključujejo oksidacijo, N-acetilacijo in sulfatno konjugacijo.

Izločanje

Učinkovina teriflunomid se izloča v prebavila v glavnem z žolčem v nespremenjeni obliki, najverjetneje z neposrednim izločanjem. Teriflunomid je substrat efluksnega transporterja BCRP, ki bi lahko sodeloval pri neposrednem izločanju. V 21 dneh se 60,1 % vnesenega odmerka izloči v blatu (37,5 %) in urinu (22,6 %). Po postopku hitrega izločanja s holestiraminom so odkrili še dodatnih 23,1 % (največ v blatu). Na osnovi individualnega napovedovanja farmakokinetičnih parametrov z modelom PopPK na teriflunomidu pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z MS so določili mediano $t_{1/2z}$ približno 19 dni po ponavljajočih se odmerkih 14 mg. Po enem intravenskem dajanju je bil skupni telesni očistek teriflunomida 30,5 ml/h.

Postopek pospešenega izločanja: Holestiramin ali aktivirano oglje

Izločanje teriflunomida iz krvnega obtoka lahko pospešimo z dajanjem holestiramina ali aktiviranega oglja, domnevno zaradi prekinitve procesov reabsorpcije na ravni črevesja. Koncentracije teriflunomida, izmerjene med 11-dnevnim postopkom za pospešitev izločanja teriflunomida bodisi z 8 g holestiramina trikrat na dan, 4 g holestiramina trikrat na dan ali 50 g aktiviranega oglja dvakrat na dan po prekinitvi zdravljenja s teriflunomidom, so pokazale, da te sheme učinkovito pospešijo izločanje teriflunomida, kar privede do več kot 98-odstotnega znižanja plazemske koncentracije teriflunomida, pri čemer holestiramin deluje hitreje kot oglje. Po prekinitvi jemanja teriflunomida in uporabi holestiramina 8 g trikrat na dan se plazemske koncentracije teriflunomida znižajo za 52 % na koncu 1. dne, za 91 % na koncu 3. dne, za 99,2 % na koncu 7. dne in 99,9 % na koncu 11. dne. Odločitev med 3 postopki izločanja naj temelji na bolnikovem prenašanju. Če bolnik odmerka holestiramina 8 g trikrat dnevno ne prenaša dobro, se lahko uporabi odmerek holestiramina 4 g trikrat dnevno. V nasprotnem primeru se lahko uporabi aktivirano oglje (za 11 dni ni nujno, da so zaporedni dnevi, razen če je treba plazemsko koncentracijo teriflunomida znižati hitro).

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost se povečuje odvisno od odmerka po peroralni uporabi teriflunomida od 7 do 14 mg.

Značilnosti v specifičnih skupinah bolnikov

Spol in starostniki

Na osnovi analize PopPK so pri zdravih osebah in bolnikih z MS odkrili več virov intrinzične variabilnosti: starost, telesna masa, spol, rasa in ravni albumina ter bilirubina. Vendar vpliv teh dejavnikov ostaja omejen (≤ 31 %).

Okvarjeno delovanje jeter

Blaga in zmerna okvara jeter nista vplivali na farmakokinetiko teriflunomida. Zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditve odmerka ni pričakovati. Vendar je teriflunomid kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

Huda okvara ledvic ni vplivala na farmakokinetiko teriflunomida. Zato pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditve odmerka ni pričakovati.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso > 40 kg, zdravljenih s 14 mg enkrat na dan, je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu, opaženem pri odraslih bolnikih, zdravljenih z enako odmernostjo shemo.

Pri pediatričnih bolnikih s telesno maso ≤ 40 kg, je zdravljenje s 7 mg enkrat na dan (na podlagi maloštevilnih kliničnih podatkov in simulacij) v stanju dinamičnega ravnovesja doseglo izpostavljenost v razponu, opaženem pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 14 mg enkrat na dan.

Opažene najnižje koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so se med posamezniki zelo razlikovale, tako kot je bilo ugotovljeno tudi pri odraslih bolnikih z MS.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Ponavljajoče se peroralno odmerjanje teriflunomida mišim do 3 mesecev, podganam do 6 mesecev in psom do 12 mesecev je pokazalo, da so glavni tarčni organi toksičnosti kostni mozeg, limfoidni organi, ustna votlina/prebavila, reprodukcijski organi in trebušna slinavka. Ugotovili so tudi dokaze oksidativnega učinka na eritrocite. Anemija, znižano število trombocitov in učinki na imunski sistem, vključno z levkopenijo, limfopenijo in sekundarnimi okužbami, so bili povezani z učinki na kostni mozeg in/ali limfne organe. Glavnina učinkov odraža osnovno delovanje učinkovine (zaviranje delečih se celic). Živali so bolj občutljive za farmakologijo in posledično toksičnost teriflunomida kot človek. Posledično so toksičnost pri živalih odkrili pri izpostavljenosti, ki je enakovredna ali manjša, kakor so terapevtske koncentracije pri človeku.

Genotoksičnost in kancerogeni potencial

Teriflunomid ni bil mutagen *in vitro* ali klastogen *in vivo*. Klastogenost, opaženo *in vitro*, so prišteli posrednim učinkom zaradi neravnovesja nukleotidne rezerve, ki je posledica farmakologije zaviranja DHO-DH. Manjši presnovek TFMA (4-trifluorometilanilin) je povzročil mutagenost in klastogenost *in vitro*, vendar ne *in vivo*.

Pri podganah in miših niso našli dokazov karcinogenosti.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoj

Plodnost pri podganah ni bila prizadeta kljub neželenim učinkom teriflunomida na moške spolne organe, vključno z znižanim številom semenčic. Če so teriflunomid dali podganam moškega spola pred parjenjem z nezdravljenimi podganami ženskega spola, moški potomci niso imeli zunanjih malformacij. Teriflunomid je bil embriotoksičen in teratogen pri podganah in kuncih v odmerkih v terapevtskem območju pri človeku. Neželene učinke na potomce so ugotovili tudi, če so teriflunomid dali brejim podganam med brejestjo ali laktacijo. Tveganje za zarodek-plod, ki ga posreduje moški, ki se zdravi s teriflunomidom, se šteje za nizko. Ocenjena plazemska izpostavljenost pri ženski preko sperme zdravljenega bolnika je 100-krat manjša od plazemske izpostavljenosti po 14 mg teriflunomida peroralno.

Toksičnost pri mladih živalih

Pri mladih podganah, ki so 7 tednov (od odstavitve do spolne zrelosti) peroralno dobivale teriflunomid, niso ugotovili nobenih neželenih učinkov na rast, telesni ali nevrološki razvoj, učenje ali spomin, lokomotorično dejavnost, spolni razvoj ali plodnost. Neželeni učinki so obsegali anemijo, zmanjšanje limfatične odzivnosti, od odmerka odvisno zmanjšanje od celic T odvisnega odziva protiteles in močno zmanjšano koncentracijo IgM in IgG; to se je na splošno ujemalo z opažanji v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri odraslih podganah. Toda pri odraslih podganah niso opazili porasta celic B, opaženega pri mladih podganah. Pomen te razlike ni znan, a dokazana je bila popolna reverzibilnost, tako kot za večino drugih ugotovitev. Zaradi velike občutljivosti živali na teriflunomid so mlade podgane izpostavili manjšim ravnom, kot so

dosežene pri otrocih in mladostnikih med uporabo največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD – *maximum recommended human dose*).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Obloga tablete

7 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol 8000
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)

14 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol 8000
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete

Aluminijski pretisni omoti poliamid/aluminij/polivinilklorid v pretisnih zgibankah (28 filmsko obloženih tablet) in pakirani v škatle po 28 filmsko obloženih tablet.

AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete

Aluminijasti pretisni omoti poliamid/aluminij/polivinilklorid v pretisnih zgibankah (14 in 28 filmsko obloženih tablet) in pakirani v škatle po 14, 28, 84 (3 pretisne zgibanke po 28) in 98 (7 pretisnih zgibank po 14) filmsko obloženih tablet.

Aluminijasti perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki poliamid/aluminij/polivinilklorid v škatlah po 10 x 1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/838/006 28 tablet

AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/838/001 14 tablet

EU/1/13/838/002 28 tablet

EU/1/13/838/003 84 tablet

EU/1/13/838/004 98 tablet

EU/1/13/838/005 10x1 tableta

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. avgust 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 28. maj 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN
(ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO
ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete

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

AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora PSUR za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede izobraževalnega programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v dogovoru s pristojnimi nacionalnimi organi v vsaki državi članici, kjer se zdravilo AUBAGIO trži, ob in po prihodu zdravila na trg, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo AUBAGIO, prejeli naslednje:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC);
- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce;
- Opozorilno kartico za bolnika.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vključevati naslednje bistvene elemente:

1. Zdravstveni delavci se morajo posvetovati s svojimi bolniki o varnostnih tveganjih zdravila AUBAGIO, podrobno opisanih v nadaljevanju, vključno s preiskavami in previdnostnimi ukrepi, ki so potrebni za varno uporabo ob prvi predpisani terapiji in redno tekom zdravljenja, kot sledi:

- tveganje za učinke na jetrih
 - teste delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem,
 - bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih bolezni jeter in potrebi, da se posvetujejo z zdravnikom, če opazijo katerega od njih,
- možno tveganje teratogenosti
 - ženske v rodni dobi, vključno z mladostnicami oziroma njihovimi starši ali skrbniki, je treba opozoriti, da je zdravilo AUBAGIO kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki med zdravljenjem in po njem ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
 - pri bolnicah je treba redno ocenjevati možnost nosečnosti; to velja tudi za bolnice, mlajše od 18 let.
 - deklicam in/ali staršem/skrbnikom deklic je treba naročiti, da se morajo z zdravnikom, ki je predpisal zdravilo, posvetovati o kontracepciji, ko se deklici, zdravljeni z zdravilom AUBAGIO, pojavi prva menstruacija. Novim bolnicam v rodni dobi je treba svetovati o kontracepciji in možnih tveganjih za plod.
 - pred začetkom zdravljenja je treba preveriti stanje nosečnosti,
 - bolnice v rodni dobi je treba poučiti o potrebi po učinkoviti kontracepciji med zdravljenjem s teriflunomidom in po njem,
 - bolnice naj se opomni, da je treba zdravnika takoj obvestiti, če prekinejo ali spremenijo kontracepcijo,
 - če kljub uporabi kontracepcije bolnice zanosijo, morajo prenehati jemati zdravilo AUBAGIO in nemudoma obvestiti svojega zdravnika, ki mora:
 - razmisliti o postopku pospešenega izločanja in se o tem pogovoriti z bolnico,
 - jih spodbujati k vključitvi v register nosečnosti (v državah, kjer register nosečnosti obstaja),
 - kontaktirati koordinatorskega nacionalnega registra, ki v zadevni državi vodi vključevanje bolnic v register nosečnosti (v državah, kjer register nosečnosti obstaja),
- tveganje za hipertenzijo
 - preveriti je treba anamnezo hipertenzije in da je krvni tlak med zdravljenjem ustrezno obvladovan,

- krvni tlak je treba preverjati pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem,
- tveganje za hematološke učinke
 - pogovoriti se je treba o tveganju za zmanjšanje števila krvnih celic (prizadene predvsem bele krvne celice) in o potrebi po preiskavah celotne krvne slike pred zdravljenjem ter občasno med zdravljenjem na podlagi znakov in simptomov,
- tveganje za okužbe / resne okužbe
 - bolnike je treba poučiti, da zdravniku sporočijo znake / simptome okužbe ali če jemljejo druga zdravila, ki vplivajo na imunski sistem. V primeru resne okužbe je treba razmisliti o postopku pospešenega izločanja.

2. Opomnik, da bolnikom/pravnim zastopnikom izročijo Opozorilno kartico za bolnika, v kateri so njihovi kontaktni podatki, in jim, po potrebi, zagotovijo nadomestne Opozorilne kartice za bolnika.

3. Opomnik, da se z bolnikom/pravnim zastopnikom redno, na vsakem pregledu vsaj enkrat na leto med zdravljenjem, pogovorijo o vsebini Opozorilne kartice za bolnika.

4. Bolnike je treba spodbujati, da obvestijo svojega zdravnika, ki jih zdravi zaradi MS in /ali splošnega zdravnika, če opazijo znake in simptome, ki so opisani na Opozorilni kartici za bolnika.

5. Informacije o možnosti rednih opomnikov za bolnice/bolnike na spletni strani "MS One to One" o stalni potrebi po učinkoviti kontracepciji med zdravljenjem.

6. Pri obnovitvi recepta je treba preveriti neželene učinke, se pogovoriti o trenutnih tveganjih in njihovem preprečevanju ter opraviti preverjanje za zagotovitev izvajanja ustreznega spremljanja.

Opozorilna kartica za bolnika je skladna z navodilom za uporabo in vključuje naslednje bistvene elemente:

1. Opomnik za bolnike in vse zdravstvene delavce, ki sodelujejo pri njihovem zdravljenju, da se bolnik zdravi s teriflunomidom, zdravilom ki:

- ga nosečnice ne smejo uporabljati,
- zahteva sočasno uporabo učinkovite kontracepcije pri ženskah v rodni dobi,
- zahteva preverjanje nosečnosti pred uvedbo zdravljenja,
- vpliva na delovanje jeter,
- vpliva na krvno sliko in imunski sistem.

2. Informacije za izobraževanje bolnika o pomembnih neželenih učinkih:

- da je pozoren na določene znake in simptome, ki lahko kažejo na bolezen jeter ali okužbo in če se kateri od njih pojavi, naj takoj obvestijo svojega zdravnika / zdravstvenega delavca;
- opomnik za bolnice, da svojega zdravnika obvestijo, če dojijo
- opomnik za ženske v rodni dobi, vključno z dekleti in njihovimi starši/skrbniki
 - o uporabi učinkovite kontracepcije med zdravljenjem s teriflunomidom in po njem.
 - da bo zdravnik svetoval glede možnih tveganj za plod in potrebe po učinkoviti kontracepciji.
 - naj zdravljenje s teriflunomidom nemudoma končajo, če posumijo, da so noseče, ter naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom.
- opomnik za starše / skrbnike ali dekleta
 - da se posvetujejo z zdravnikom, ko dekle dobi prvo menstruacijo, da bodo deležni svetovanja o možnem tveganju za plod in potrebi po kontracepciji.
- če ženska v rodni dobi zanosi
 - opomniti bolnice in zdravstvene delavce na postopek pospešenega izločanja,
 - opomniti bolnice in zdravstvene delavce o registru nosečnosti (v državah, kjer register nosečnosti obstaja).
- opomniti bolnike, da zdravnikom / zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v njihovo zdravljenje (zlasti v nujnih primerih in /ali kadar so vključeni novi zdravniki / zdravstveni delavci) pokažejo Opozorilno kartico za bolnika.
- da morajo zabeležiti datum, ko je bilo zdravilo predpisano in kontaktne podatke njihovega zdravnika.

3. Spodbudo za bolnike, da temeljito preberejo Navodilo za uporabo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete
teriflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 7 mg teriflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/838/006 28 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AUBAGIO 7 MG

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

PRETISNA ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete
teriflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 7 mg teriflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Koledarski dnevi

Pon

Tor

Sre

Čet

Pet

Sob

Ned

Več informacij o zdravilu Aubagio

Vključena QR koda + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA PRETISNO ZGIBANKO

1. IME ZDRAVILA

AUBAGIO 7 mg

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete
teriflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
84 (3 pretisne zgibanke po 28) filmsko obloženih tablet
98 (7 pretisnih zgibank po 14) filmsko obloženih tablet
10 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AUBAGIO 14 MG

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

PRETISNA ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete
teriflunomid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Koledarski dnevi

Pon
Tor
Sre
Čet
Pet
Sob
Ned

Več informacij o zdravilu Aubagio
Vključena QR koda + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

DELJIV PRETISNI OMOT S POSAMEZNIMI ODMERKI

1. IME ZDRAVILA

AUBAGIO 14 mg tablete
teriflunomid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA PRETISNO ZGIBANKO

1. IME ZDRAVILA

AUBAGIO 14 mg

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete teriflunomid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AUBAGIO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AUBAGIO
3. Kako jemati zdravilo AUBAGIO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AUBAGIO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo AUBAGIO in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo AUBAGIO

Zdravilo AUBAGIO vsebuje učinkovino teriflunomid, ki deluje imunomodulatorno in uravnava delovanje imunskega sistema tako, da zmanjša njegov napad na živčni sistem.

Za kaj zdravilo AUBAGIO uporabljamo

Zdravilo AUBAGIO se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov in otrok in mladostnikov (starih 10 let in starejših) z recidivno remitentno multiplo sklerozo (MS).

Kaj je multipla skleroza

MS je dolgotrajna bolezen, ki prizadene centralni živčni sistem (CŽS). CŽS sestavljajo možgani in hrbtenjača. Pri multipli sklerozii vnetje uniči zaščitno ovojnico (imenovano mielina) okoli živcev v CŽS. Izgubi mielina pravimo demielinizacija. Zaradi tega živci ne delujejo več pravilno.

Ljudje z recidivno obliko multiple skleroze imajo ponavljajoče se napade (recidive) telesnih simptomov, ki so posledica nepravilnega delovanja živcev. Ti simptomi se razlikujejo od bolnika do bolnika, vendar običajno obsegajo:

- oteženo hojo,
- težave z vidom,
- težave z ravnotežjem.

Simptomi lahko na koncu recidiva popolnoma izginejo, vendar se lahko sčasoma določene težave ohranijo med recidivi. To lahko povzroči telesne nezmožnosti, ki motijo vaše dnevne dejavnosti.

Kako zdravilo AUBAGIO deluje

Z omejevanjem povečevanja nekaterih belih krvnih celic (limfocitov) zdravilo AUBAGIO pomaga ščititi pred napadi imunskega sistema na centralni živčni sistem. To omejuje vnetje, ki vodi do poškodb živcev

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo AUBAGIO

Ne jemljite zdravila AUBAGIO:

- če ste alergični na teriflunomid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če so se vam kdaj po jemanju teriflunomida ali leflunomida pojavili hud izpuščaj na koži ali lupljenje kože, mehurji in/ali razjede v ustih,
- če imate hude težave z jetri,
- če ste **noseči**, menite, da bi lahko bili noseči, ali če dojite,
- če imate resne težave, ki vplivajo na imunski sistem npr. sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS),
- če imate resne težave s kostnim mozgom ali če imate v krvi nizko število rdečih ali belih krvničk ali znižano število krvnih ploščic,
- če imate resno okužbo,
- če imate hude težave z ledvicami, ki zahtevajo dializo,
- če imate zelo znižane ravni beljakovin v krvi (hipoproteinemija),

Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila AUBAGIO se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave z jetri ali/in če uživate večje količine alkohola. Zdravnik bo opravil krvne preiskave pred in med zdravljenjem, da bi preveril delovanje vaših jeter. Če preiskave pokažejo težavo z jetri, bo morda zdravnik prekinil zdravljenje z zdravilom AUBAGIO. Preberite poglavje 4.
- če imate visok krvni tlak (hipertenzijo), ki ga obvladujete z zdravili ali ne. Zdravilo AUBAGIO lahko povzroči povečanje krvnega tlaka. Zdravnik bo redno preverjal vaš krvni tlak pred začetkom zdravljenja in med njim. Preberite poglavje 4.
- če imate okužbo. Preden začnete jemati zdravilo AUBAGIO, se bo zdravnik prepričal, da imate v krvi dovolj belih krvničk in ploščic. Ker zdravilo AUBAGIO zmanjšuje število belih krvničk v krvi, lahko to vpliva na vašo sposobnost boja proti okužbam. Če zdravnik meni, da imate okužbo, bo morda naročil krvne preiskave, s katerimi bo preveril bele krvničke. Preberite poglavje 4.
- če imate hudo kožno reakcijo.
- če imate respiratorne simptome.
- če občutite oslabelost, otrplost ali bolečine v rokah in nogah.
- če načrtujete cepljenje.
- če ob zdravilu AUBAGIO jemljete tudi leflunomid.
- če začnete ali končujete jemanje zdravila AUBAGIO.
- če imate predvideno posebno preiskavo krvi (meritev koncentracije kalcija). Pojavi se lahko lažno nizek izvid koncentracije kalcija.

Reakcije na dihalih

Povejte zdravniku, če se vam pojavi kašelj nepojasnjene izvora in dispneja (kratka sapa). Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave.

Otroci in mladostniki

Zdravilo AUBAGIO ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 10 let, saj pri bolnikih z MS v tej starostni skupini ni raziskano.

Zgoraj navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo tudi za otroke. Naslednje informacije so pomembne za otroke in njihove skrbnike:

- pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid, so opažali vnetje trebušne slinavke. Otrokov zdravnik lahko opravi preiskave krvi, če sumi na vnetje trebušne slinavke.

Druga zdravila in zdravilo AUBAGIO

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo, tudi če gre za zdravila brez recepta.

Zdravniku ali farmacevtu morate obvezno povedati, če jemljete katerega od naslednjih zdravil:

- leflunomid, metotreksat ali druga zdravila, ki vplivajo na imunski sistem (pogosto jim pravimo imunosupresivna zdravila ali imunomodulatorji),

- rifampicin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb),
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin za epilepsijo,
- šentjanževko (zeliščno zdravilo za depresijo),
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid ali rosiglitazon za sladkorno bolezen,
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel ali topotekan za zdravljenje raka,
- duloksetin za depresijo, urinsko inkontinenco ali pri ledvični bolezni pri diabetikih,
- alosetron za obvladovanje hude driske,
- teofilin za astmo,
- tizanidin, mišični relaksant,
- varfarin, antikoagulacijsko zdravilo za redčenje krvi, ki preprečuje nastajanje krvnih strdkov,
- peroralna kontracepcijska sredstva (ki vsebujejo etinilestradiol in levonorgestrel),
- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin za zdravljenje okužb,
- indometacin, ketoprofen za bolečine ali vnetja,
- furosemid za srčno bolezen,
- cimetidin za zmanjšanje izločanja želodčne kisline,
- zidovudin za okužbo z virusom HIV,
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za hiperholesterolemijo (visok holesterol),
- sulfasalazin za kronično vnetno črevesno bolezen in revmatoidni artritis,
- holestiramin za povišan holesterol ali lajšanje srbenja pri bolezni jeter,
- aktivno oglje za zmanjšanje absorpcije zdravil ali drugih snovi.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, ne jemljite zdravila AUBAGIO. Če ste noseči ali zanosite med jemanjem zdravila AUBAGIO, se poveča tveganje prirojenih okvar pri otroku. Ženske v rodni dobi ne smejo jemati tega zdravila brez uporabe zanesljive kontracepcije.

Če vaša hči dobi menstruacijo medtem ko jemlje zdravilo AUBAGIO, se posvetujte z zdravnikom, ki vam bo svetoval o kontracepciji in o možnih tveganjih v primeru nosečnosti.

Zdravnika obvestite, če načrtujete zanositev po prekinitvi zdravljenja z zdravilom AUBAGIO, saj je treba zagotoviti, da se je večina tega zdravila izločila iz vašega telesa, preden poskusite zanositi. Naravno izločanje učinkovine lahko traja do 2 let. Ta čas se lahko skrajša na nekaj tednov z uporabo določenih zdravil, ki pospešijo izločanje zdravila AUBAGIO iz vašega telesa.

V vsakem primeru je treba s krvno preiskavo potrditi, da se je učinkovina zadostno odstranila iz vašega telesa, zato mora vaš lečeči zdravnik potrditi, da so ravni zdravila AUBAGIO v vaši krvi dovolj nizke, da lahko zanosite.

Za več informacij o laboratorijski preiskavi se obrnite na zdravnika.

Če posumite na nosečnost med jemanjem zdravila AUBAGIO ali v dveh letih po prenehanju zdravljenja, morate prenehati z jemanjem zdravila AUBAGIO in se **nemudoma** posvetovati z zdravnikom zaradi preiskave za nosečnost. Če preiskava potrdi nosečnost, vam bo zdravnik morda predlagal zdravljenje z določenimi zdravili, da se zdravilo AUBAGIO odstrani hitro in v zadostni meri iz vaše krvi, saj to lahko zmanjša tveganje za vašega otroka.

Kontracepcija

Med zdravljenjem z zdravilom AUBAGIO ter po njem morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Teriflunomid ostane v vaši krvi še dolgo potem, ko ga prenehate jemati. Tudi ko prenehate z zdravljenjem, morate še vedno uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

- Kontracepcijo lahko prekinete šele, ko so ravni zdravila AUBAGIO v vaši krvi dovolj nizke. To bo preveril vaš zdravnik.
- S svojim zdravnikom se pogovorite o najboljši metodi kontracepcije za vas, pa tudi, če želite spremeniti obliko kontracepcije.

Zdravila AUBAGIO ne jemljite, če dojite, saj teriflunomid prehaja v vaše mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila AUBAGIO se boste mogoče počutili omotični, kar lahko zmanjša vašo sposobnost koncentracije in reakcije. Če se ta učinek pojavi pri vas, ne smete voziti ali upravljati strojev.

Zdravilo AUBAGIO vsebuje laktozo

Zdravilo AUBAGIO vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte s svojim zdravnikom glede jemanja tega zdravila.

Zdravilo AUBAGIO vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo AUBAGIO

Zdravljenje z zdravilom AUBAGIO mora nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri obravnavi multiple skleroze.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Odrasli

Priporočeni odmerek je ena 14 mg tableta na dan.

Otroci in mladostniki (stari 10 let ali več)

Odmerek je odvisen od telesne mase:

- Otroci s telesno maso več kot 40 kg: ena 14 mg tableta na dan.
- Otroci s telesno maso manj ali enako 40 kg: ena 7 mg tableta na dan.

Otrokom in mladostnikom, ki dosežejo stabilno telesno maso nad 40 kg, bo zdravnik naročil, naj preidejo na eno 14 mg tableto na dan.

Postopek in pot uporabe zdravila

Zdravilo AUBAGIO je za peroralno uporabo. Zdravilo AUBAGIO jemljite vsak dan. Kadar koli tekom dneva vzamete en dnevni odmerek.

Tableto morate pogoltniti celo z nekaj vode.

Zdravilo AUBAGIO se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila AUBAGIO, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila AUBAGIO, nemudoma pokličite zdravnika. Lahko se pojavijo neželeni učinki, podobni tistim, ki so opisani v poglavju 4.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo AUBAGIO

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto. Naslednji odmerek vzemite ob načrtovanem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo AUBAGIO

Ne prekinite zdravljenja z zdravilom AUBAGIO brez posvetovanja z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Med zdravljenjem s tem zdravilom se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki.

Resni neželeni učinki

Nekateri neželeni učinki so lahko resni ali bi lahko postali resni; če se pojavi kateri od njih, **nemudoma obvestite zdravnika.**

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- vnetje trebušne slinavke, ki lahko povzroči bolečine v trebuhu, slabost v želodcu ali bruhanje (pogostnost je "pogosto" pri pediatričnih bolnikih in "občasno" pri odraslih bolnikih).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- alergijske reakcije, ki lahko vključujejo simptome, kot so izpuščaji, koprivnica, oteklost ustnic, jezika ali obraza ali nenadno težko dihanje,
- hude kožne reakcije, ki lahko vključujejo simptome, kot so izpuščaji na koži, nastajanje mehurjev, zvišana telesna temperatura ali razjede v ustih,
- hude okužbe ali sepsa (vrsta okužbe, ki je lahko smrtno nevarna), ki lahko vključujejo simptome, kot so visoka telesna temperatura, tresenje, mrzlica, zmanjšan tok urina ali zmedenost,
- vnetje pljuč, ki lahko vključuje simptome, kot so kratka sapa ali trdovraten kašelj.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo):

- resna bolezen jeter, ki lahko vključuje simptome, kot so porumenelost kože ali očesnih beločnic, temnejši urin kot je po navadi, nepojasnjeno slabost v želodcu in bruhanje ali bolečine v trebuhu.

Drugi neželeni učinki se lahko pojavijo v spodaj navedeni pogostnosti:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- driska, slabo počutje,
- zvišanje ravni ALT (zvišanje ravni določenih jetrnih encimov v krvi) na preiskavah,
- redčenje las.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa, okužba zgornjih dihal, okužba sečil, bronhitis, sinusitis, boleče žrelo in nelagodni občutki pri požiranju, cistitis, virusni gastroenteritis, herpes v ustih, zobna okužba, laringitis, glivična okužba stopala,
- laboratorijske vrednosti: zmanjšanje števila rdečih krvničk (anemija), opazili so spremembe preiskav za jetra in bele krvničke (glej poglavje 2), kot tudi zvišanje encima v mišicah (kreatin fosfokinaza),
- blage alergijske reakcije,
- občutek tesnobe,
- mravljinčenje, šibkost, otrplost, mravljinčenje ali bolečine v ledvenem predelu ali nogi (išias); otrplost, pekoč občutek, mravljinčenje ali bolečine v dlaneh in prstih (sindrom karpalnega kanala),
- občutek razbijanja srca,
- povišan krvni tlak,
- bruhanje, zobobol, bolečina v zgornjem delu trebuha,
- izpuščaji, akne,
- bolečine v kitah, sklepih, kosteh, mišicah (mišično-skeletna bolečina),
- pogostejše uriniranje kot običajno,
- močnejše menstrualne krvavitve,
- bolečine,
- pomanjkanje energije ali občutek šibkosti (astenija),
- izguba telesne mase.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšanje števila krvnih ploščic (blaga trombocitopenija),
- povečano čutenje ali občutljivost, zlasti kože; ostra ali utripajoča bolečina vzdolž enega ali več živcev, težave z živci rok ali nog (periferna nevropatija),
- bolezninohtov, hude kožne reakcije,
- post travmatska bolečina,
- psoriaza,
- vnetje jeter ust/ustnic,

- nenormalne ravni maščob (lipidov) v krvi,
- vnetje debelega črevesa (kolitis).

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- vnetje ali poškodba jeter.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo):

- pljučna hipertenzija.

Otroci (stari 10 let ali več) in mladostniki

Zgoraj navedeni neželeni učinki veljajo tudi za otroke in mladostnike. Za otroke, mladostnike in njihove skrbnike so pomembne naslednje dodatne informacije:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- Vnetje pankreasa

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila AUBAGIO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisni zgibanki poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AUBAGIO

Učinkovina je teriflunomid.

AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete

- Ena tableta vsebuje 7 mg teriflunomida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), smukec, makrogol 8000, indigotin (E132) in rumeni železov oksid (E172) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Aubagio vsebuje laktozo«).

AUBAGIO 14 mg filmsko obložene tablete

- Ena tableta vsebuje 14 mg teriflunomida.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, koruzni škrob, mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), smukec, makrogol 8000, indigotin (E132) (glejte poglavje 2 »Zdravilo Aubagio vsebuje laktozo«).

Izgled zdravila AUBAGIO in vsebina pakiranja

AUBAGIO 7 mg filmsko obložena tableta (tablete)

Filmsko obložene tablete so zelo svetlo zelenkasto-modrikasto sive do blede zelenomodre šesterokotne filmsko obložene tablete z napisom ('7') na eni strani in vtisnjenim logotipom na drugi strani.

Zdravilo AUBAGIO 7 mg filmsko obložene tablete so na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo 28 tablet v pretisnih zgibankah s pretisnimi omoti.

AUBAGIO 14 mg filmsko obložena tableta (tablete)

Filmsko obložene tablete so bledomodre do pastelnomodre, petkotne filmsko obložene tablete z napisom ('14') na eni strani in vtisnjenim logotipom na drugi strani.

Zdravilo AUBAGIO filmsko obložene tablete so na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo:

- 14, 28, 84 in 98 tablet v pretisnih zgibankah s pretisnimi omoti;
- 10 x 1 tableto v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

Proizvajalec:

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

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

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

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvia

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Izvod navodila za uporabo in opozorilno kartico bolnika z informacijami o varnosti lahko najdete tudi preko spodnje QR-kode.

Vključena QR koda + www.qr-aubagio-sanofi.eu

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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