

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės
AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7 mg teriflunomido (*teriflunomidum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 77 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 14 mg teriflunomido (*teriflunomidum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 72 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės

Nuo labai šviesios žalsvai-melsvai pilkos iki šviesiai žalsvos-mėlynos spalvos šešiakampės plėvele dengtos 7,5 mm tabletės su įspaudu vienoje pusėje („7“) ir išgraviruotu logotipu kitoje pusėje.

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės

Nuo šviesiai mėlynos iki pastelinės mėlynos spalvos penkiakampės plėvele dengtos 7,5 mm tabletės su įspaudu vienoje pusėje („14“) ir išgraviruotu logotipu kitoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

AUBAGIO yra skirtas gydyti suaugusius pacientus ir vaikus (10 metų ir vyresnius), sergančius recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (IS).

Svarbi informacija apie populiaciją, kurios gydymo veiksmingumas įrodytas, pateikiama 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turėtų pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant išsėtinę sklerozę.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Suaugusiesiems rekomenduojama teriflunomido dozė yra 14 mg vieną kartą per parą.

Vaikų (10 metų ir vyresnių) populiacijai

Vaikams (10 metų ir vyresniams) rekomenduojama dozė priklauso nuo kūno svorio:

- vaikams, kurių kūno svoris > 40 kg: 14 mg vieną kartą per parą;
- vaikams, kurių kūno svoris ≤ 40 kg: 7 mg vieną kartą per parą.

Vaikams, kurių stabilus kūno svoris tampa didesnis kaip 40 kg, kartą per parą vartojamą dozę reikia pakeisti į 14 mg.

Plėvele dengtos tabletės gali būti vartojamos kartu su maistu arba nevalgius.

Specialių populiacijų pacientai

Senyvi pacientai

AUBAGIO reikia atsargiai vartoti 65 metų ir vyresniams pacientams, nes nepakanka duomenų apie vartojimo saugumą ir veiksmingumą.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tačiau neatliekama dializė, dozės keisti nereikia.

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir atliekamos dializės, netirti. Teriflunomido šios populiacijos pacientams vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Teriflunomido negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų (jaunesnių kaip 10 metų) populiacija

Teriflunomido saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 10 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Plėvele dengtos tabletės skirtos vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti nepažeistas užgeriant vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh).

Nėščioms arba vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms veiksmingos kontracepcijos gydymo teriflunomidu metu ir vėliau, kol jo koncentracija plazmoje yra didesnė kaip 0,02 mg/l (žr. 4.6 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, reikia įsitikinti, ar nėra nėštumo (žr. 4.6 skyrių).

Moterims žindymo laikotarpiu (žr. 4.6 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkios imunodeficito būklės, pvz., įgytas (akvizitinis) imunodeficito sindromas (AIDS).

Pacientams, kuriems yra reikšmingas kaulų čiulpų funkcijos sutrikimas arba reikšminga anemija, leukopenija, neutropenija ar trombocitopenija.

Pacientams, sergantiems sunkia aktyvia infekcine liga, kol ji išgydoma (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir atliekamos dializės, nes šioje pacientų grupėje nepakanka klinikinės patirties.

Pacientams, kuriems yra sunki hipoproteinemija (pvz., nefrozinio sindromo atveju).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Paciento stebėjimas

Prieš gydymą

Prieš pradedant gydymą teriflunomidu, reikia įvertinti:

- kraujospūdį;
- alaninaminotransferazės (ALT) / serumo gliutamapiruvattransferazės (SGPT) aktyvumą;
- bendrą kraujo ląstelių kiekį, įskaitant leukogramą, ir trombocitų kiekį.

Gydymo metu

Gydant teriflunomidu, reikia stebėti:

- kraujospūdį;
 - reikia stebėti periodiškai;
- alaninaminotransferazės (ALT) / serumo gliutamapiruvattransferazės (SGPT) aktyvumą;
 - kepenų fermentų aktyvumą reikia vertinti ne rečiau kaip kas keturias savaites pirmuosius 6 gydymo mėnesius ir reguliariai po to;
 - papildomo stebėjimo reikalingumą reikia apsvarstyti tuo atveju, jei AUBAGIO skiriamas pacientams, kurie jau serga kepenų liga, vartoja kitų hepatotoksinį poveikį sukelti galinčių vaistinių preparatų, ar atsižvelgiant į klinikinius požymius ir simptomus, pvz., nepaaiškinamą pykinimą, vėmimą, pilvo skausmą, nuovargį, anoreksiją ar geltą ir (arba) tamsios spalvos šlapimą. Pirmuosius 6 gydymo mėnesius kepenų fermentų aktyvumą reikia vertinti kas dvi savaites, o po to ne trumpiau kaip 2 metus nuo gydymo pradžios – ne rečiau kaip kas 8 savaites;
 - jei ALT (SGPT) aktyvumas padidėja ir viršutinę normos ribą viršija 2-3 kartus, tyrimus reikia kartoti kas savaitę;
- bendrą kraujo ląstelių kiekį, remiantis gydymo metu pasireiškusiais klinikiniais požymiais ir simptomais (pvz., infekcinės ligos).

Pagreitintos eliminacijos procedūra

Teriflunomidas iš plazmos eliminuojamas lėtai. Netaikant pagreitintos eliminacijos procedūros, mažesnė kaip 0,02 mg/l koncentracija plazmoje pasiekama vidutiniškai per 8 mėnesius, nors dėl individualių skirtumų, atskirais atvejais medžiagos šalinimas gali trukti iki 2 metų. Pagreitintos eliminacijos procedūra gali būti naudojama bet kuriuo metu, nutraukus teriflunomido vartojimą (informacijos apie procedūrą pateikiama 4.6 ir 5.2 skyriuose).

Poveikis kepenims

Buvo pastebėtas kepenų fermentų suaktyvėjimas teriflunomido vartojančių pacientų organizme (žr. 4.8 skyrių). Šis suaktyvėjimas pasireiškė dažniausiai per pirmuosius 6 gydymo mėnesius.

Gydymo teriflunomidu metu buvo vaistinių preparatų sukulto kepenų pažeidimo (angl. *drug-induced liver injury*, DILI) atvejų, kai kurie jų buvo pavojingi gyvybei. Dauguma DILI atvejų pasireiškė praėjus kelioms savaitėms ar keliems mėnesiams nuo gydymo teriflunomidu pradžios, tačiau DILI gali pasireikšti ir po ilgesnio vartojimo.

Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo ir DILI pasireiškimo rizika vartojant teriflunomido gali būti didesnė pacientams, jau sergantiems kepenų liga, tuo pat metu gydomiems kitais hepatotoksinį poveikį sukelti galinčiais vaistiniais preparatais ir (arba) vartojantiems daug alkoholio. Dėl to pacientus būtina atidžiai stebėti, ar jiems neatsiranda kepenų pažeidimo požymių ir simptomų.

Jei įtariamas kepenų pažeidimas, būtina nutraukti gydymą teriflunomidu ir apsvarstyti pagreitinotos eliminacijos procedūros reikalingumą. Jei patvirtinamas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (daugiau kaip 3 kartus viršijantis VNR), gydymą teriflunomidu reikia nutraukti.

Jei gydymas nutraukiamas, kepenų funkcijos tyrimus reikia atlikti tol, kol transaminazių aktyvumas taps normalus.

Hipoproteinemija

Daug teriflunomido prisijungia prie baltymų, ir jungimasis priklauso nuo albumino koncentracijų, todėl tikėtina, kad nesusijungusio teriflunomido koncentracija plazmoje turėtų būti didesnė pacientams, kuriems yra hipoproteinemija (pvz., nefrozinio sindromo atveju). Teriflunomido negalima vartoti pacientams, kuriems yra būklių su sunkia hipoproteinemija.

Kraujospūdis

Gydymo teriflunomidu metu gali padidėti kraujospūdis (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą teriflunomidu ir periodiškai po to turi būti matuojamas kraujospūdis. Padidėjusį kraujospūdį reikia tinkamai gydyti prieš gydymą teriflunomidu ir jo metu.

Infekcinės ligos

Gydymo teriflunomidu pradžią reikia atidėti pacientams, sergantiems sunkia aktyvia infekcine liga, kol išgydomi.

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose nebuvo pastebėta sunkių infekcinių ligų padažnėjimo, gydant teriflunomidu (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie pūslelinės (*herpes*) viruso sukeltų infekcinių ligų, įskaitant burnos pūslelinę ir juostinę pūslelinę (*herpes zoster*), atvejus vartojant teriflunomido (žr. 4.8 skyrių), kai kurie jų buvo sunkūs, įskaitant pūslelinės viruso sukeltą meningoencefalitą ir išsivysčiusią pūslelinę. Toks poveikis gali pasireikšti bet kuriuo gydymo laikotarpiu.

Remiantis imunomoduliaciniu teriflunomido poveikiu, jei pacientas suserga bet kokia sunkia infekcine liga, reikia įvertinti, ar nereikia stabdyti gydymo AUBAGIO, ir prieš atnaujinant gydymą, iš naujo įvertinti gydymo naudą ir riziką. Dėl pusinės eliminacijos periodo pailgėjimo galima apsvarstyti, ar taikyti pagreintą eliminaciją kolestimaminu ar anglimi.

Pacientams, vartojantiems AUBAGIO, turėtų būti paaiškinta, kad praneštų apie infekcijos požymius gydytojui. Pacientams, sergantiems aktyviomis ūminėmis ar lėtinėmis infekcinėmis ligomis, negalima pradėti gydymo AUBAGIO, kol infekcija (-os) nebus išgydyta (-os).

Teriflunomido saugumas asmenims, sergantiems latentine tuberkulioze, nežinomas, nes klinikinių tyrimų metu nebuvo sistemingai atliekamas atrankinis tuberkuliozės tyrimas. Pacientai, kurių tuberkuliozės atrankinis tyrimas yra teigiamas, prieš pradėdant vaistinio preparato vartojimą turi būti gydomi pagal įprastą medicininę praktiką.

Kvėpavimo takų reakcijos

Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo gauta pranešimų apie intersticinės plaučių ligos (IPL) ir plautinės hipertenzijos atvejus gydant teriflunomidu.

Rizika gali būti padidėjusi pacientams, kuriems IPL jau buvo pasireiškusi anksčiau.

IPL gali pasireikšti ūmiai bet kuriuo gydymo metu įvairiais klinikiniais požymiais.

IPL gali lemti mirtį. Naujai prasidėję ar pasunkėję plaučių simptomai, kaipantai nuolatinis kosulys ir dusulys, gali būti pagrindas nutraukti gydymą ir atlikti tolesnius tyrimus, jei reikia. Jei reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą, reikia apsvarstyti, ar nereikia pradėti pagreitinotos eliminacijos procedūros.

Hematologinis poveikis

Nustatytas vidutinis leukocitų kiekio sumažėjimas mažiau kaip 15 %, palyginti su pradiniu rodmeniu (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydymą, dėl atsargumo turi būti prieinami neseniai atlikto bendrojo kraujo ląstelių tyrimo, įskaitant skirtingų leukocitų ir trombocitų kiekio, duomenys, taip pat bendrojo kraujo ląstelių tyrimo duomenys turi būti įvertinami gydymo metu ir kai yra indikacijų, atsižvelgiant į klinikinius požymius ir simptomus (pvz., infekcinių ligų).

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo anemija, leukopenija ir (arba) trombocitopenija, taip pat pacientams, kurių sutrikusi kaulų čiulpų funkcija arba yra kaulų čiulpų slopinimo rizika, hematologinių sutrikimų rizika yra didesnė. Jei toks poveikis pasireiškia, reikia apsvarstyti, ar taikyti pagreitinotos eliminacijos procedūrą (žr. aukščiau), norint sumažinti teriflunomido koncentracijas plazmoje.

Sunkių hematologinių reakcijų, įskaitant pancitopeniją, atvejais, reikia nutraukti gydymą AUBAGIO ir bet kokiais kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistiniais preparatais ir apsvarstyti, ar taikyti pagreitinotos teriflunomido eliminacijos procedūrą.

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie vartojant AUBAGIO pasireiškusias sunkias ir kartais mirtinas odos reakcijas, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą (angl. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir vaistinio preparato sukeltą reakciją su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Pastebėjus odos ir (arba) gleivinių reakcijas (opinių stomatitą), kurios kelia sunkių generalizuotų svarbių odos reakcijų įtarimą (Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė – Lyell'io sindromas arba vaistinio preparato sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais), teriflunomido ir bet kokio kito galimai susijusio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir nedelsiant pradėti pagreitinotos eliminacijos procedūrą. Tokiais atvejais pacientų vėliau vėl gydyti teriflunomidu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Naujai pasireiškusi psoriazė (įskaitant pustulinę psoriazę) ir buvusios psoriazės pasunkėjimas pastebėtas vartojant teriflunomidą. Atsižvelgiant į paciento ligą ir ligos istoriją reikėtų apsvarstyti gydymo nutraukimo ir paspartinto išskyrimo procedūros atlikimo galimybę.

Gydymo AUBAGIO metu pacientams gali atsirasti odos opų ir pablogėti žaizdų gijimas. Jeigu įtariama, kad atsirado su AUBAGIO vartojimu susijusi odos opa, odos opos išlieka nepaisant tinkamo gydymo arba yra didelė žaizdų gijimo pablogėjimo po operacijos rizika, reikia apsvarstyti AUBAGIO vartojimo nutraukimo ir pagreitinotos vaistinio preparato eliminacijos procedūros atlikimo galimybę. Sprendimas atnaujinti AUBAGIO vartojimą turi būti pagrįstas klinikiniu vertinimu dėl tinkamo žaizdos gijimo.

Periferinė neuropatija

Buvo pranešta apie periferinės neuropatijos atvejus AUBAGIO vartojantiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Daugumos pacientų būklė pagerėjo, nutraukus AUBAGIO vartojimą. Vis dėlto galutinės baigtys buvo labai įvairios, t. y. kai kuriems pacientams neuropatija išnyko, o kai kuriems simptomai išliko. Jei AUBAGIO vartojančiam pacientui pasireiškia periferinė neuropatija, būtina apsvarstyti, ar reikia nutraukti gydymą AUBAGIO ir atlikti pagreitinotos eliminacijos procedūrą.

Vakcinacija

Dviejų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad vakcinacija neaktyviu neoantigenu (pirmoji vakcinacija) ar kartotinais į organizmą patenkančiu antigenu (kartotinė ekspozicija) gydymo AUBAGIO metu buvo saugios ir veiksmingos. Gyvų susilpnintų vakcinų vartojimas gali didinti infekcijų riziką ir todėl jų reikia vengti.

Gydymas imunosupresiniais preparatais arba imunomodulatoriais

Kadangi leflunomidas yra pirminis teriflunomido junginys, kartu skirti teriflunomidą ir leflunomidą nerekomenduojama.

Priešnavikinis gydymas arba imunosupresinis gydymas kartu su gydymu IS nebuvo tirtas. Saugumo tyrimai, kuriuose teriflunomidas iki vienerių metų buvo vartotas kartu su beta interferonu arba glatiramero acetatu, neparodė jokių specialių saugumo problemų, tačiau buvo pastebėtas nepageidaujamų reakcijų padažnėjimas, palyginti su teriflunomido monoterapija. Ilgalaikis šių derinių vartojimo saugumas gydant išsėtinę sklerozę nenustatytas.

Gydymo keitimas į AUBAGIO arba AUBAGIO keitimas kitu vaistiniu preparatu

Remiantis klinikiniais duomenimis, susijusiais su teriflunomido vartojimu kartu su beta interferonu arba glatiramero acetatu, nereikia laukti kurį nors laikotarpį, pradedant gydymą teriflunomidu po beta interferono arba glatiramero acetato vartojimo, arba pradedant gydymą beta interferonu arba glatiramero acetatu po teriflunomido vartojimo.

Dėl ilgo natalizumabo pusinio periodo, galima bendra ekspozicija ir dėl to gali kartu pasireikšti imuninis poveikis iki 2-3 mėnesių po natalizumabo vartojimo nutraukimo, jeigu iš karto pradedamas gydymas AUBAGIO. Todėl reikia imtis atsargumo priemonių pacientams, kuriems gydymas natalizumabu keičiamas į AUBAGIO.

Atsižvelgiant į fingolimodo pusinį periodą, reikia 6 savaitių pertraukos, kad šis vaistinis preparatas pasišalintų iš kraujotakos, ir nuo 1 iki 2 mėnesių laikotarpio, kad limfocitai grįžtų į įprastas normos ribas po fingolimodo vartojimo nutraukimo. Šiuo laikotarpiu pradėjus vartoti AUBAGIO, galima bendra ekspozicija su fingolimodu. Tai gali sukelti papildomą poveikį imuninei sistemai, todėl reikia būti atsargiems.

IS sergantiems pacientams mediana $t_{1/2z}$ buvo maždaug 19 dienų po kartotinių 14 mg dozių. Jei nusprendžiama nutraukti gydymą AUBAGIO, per 5 pusinių periodų laikotarpį (maždaug 3,5 mėn., nors kai kuriems pacientams gali trukti ir ilgiau) pradėjus gydyti kitais vaistiniais preparatais, galima bendra ekspozicija su AUBAGIO. Tai gali sukelti papildomą poveikį imuninei sistemai, todėl reikia būti atsargiems.

Poveikis nustatant jonizuotą kalcio kiekį

Gydant leflunomidu ir (arba) teriflunomidu (aktyvusis leflunomido metabolitas), priklausomai nuo naudojamo jonizuoto kalcio analizatoriaus (pvz., kraujo dujų analizatorius), matuojant jonizuoto kalcio kiekį gali būti neteisingai rodomos sumažėjusios vertės. Todėl pacientams, gydomiems leflunomidu arba teriflunomidu, nustatytą sumažėjusį jonizuoto kalcio kiekį būtina dar kartą patikrinti. Jei nustatytos vertės kelia abejonių, rekomenduojama ištirti bendrą pagal albuminą koreguotą kalcio koncentraciją serume.

Vaikų populiacija

Pankreatitas

Su vaikais atlikto klinikinio tyrimo metu teriflunomido vartojantiems pacientams buvo nustatyta pankreatito (kartais ūminio) atvejų (žr. 4.8 skyrių). Klinikiniai simptomai buvo pilvo skausmas, pykinimas ir (arba) vėmimas. Tokiems pacientams buvo padidėjęs amilazės ir lipazės aktyvumas kraujo serume. Laikotarpis iki pasireiškimo buvo nuo kelių mėnesių iki trejų metų. Pacientus būtina informuoti apie pankreatitui būdingus simptomus. Jeigu įtariamas pankreatitas, būtina ištirti kasos fermentų aktyvumą ir susijusius laboratorinius parametrus. Jeigu pankreatito diagnozė patvirtinama, būtina nutraukti teriflunomido vartojimą ir pradėti pagreintintos eliminacijos procedūrą (žr. 5.2 skyrių).

Laktozė

AUBAGIO tabletėse yra laktozės, todėl šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų medžiagų farmakokinetinė sąveika su teriflunomidu

Pagrindinis teriflunomido biotransformacijos būdas yra hidrolizė, o mažesnė dalis metabolizuojama oksidacijos būdu.

Stipraus poveikio citochromo P450 (CYP) ir nešiklių induktoriai

Vartojant kartotines rifampicino (CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A induktoriaus) dozes (600 mg vieną kartą per parą 22 dienas), taip pat šalinimo iš ląstelės nešiklio P-glikoproteino [P-gp] induktorių ir krūties vėžio atsparumo baltymą [angl., *breast cancer resistant protein (BCRP)*] kartu su teriflunomidu (70 mg vienkartinė dozė), teriflunomido ekspozicija sumažėjo maždaug 40 %. Gydamas teriflunomidu, rifampiciną ir kitus žinomus stipraus poveikio CYP ir nešiklių induktorius (pvz.: karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną ir jonažolės preparatus) reikia vartoti atsargiai.

Kolestiraminas arba aktyvintoji anglis

Rekomenduojama, kad pacientai, vartojantys teriflunomidą, nebūtų gydomi kolestiraminu arba aktyvintąja anglimi, nes dėl to greitai ir žymiai mažėja koncentracija plazmoje, išskyrus atvejus, kai norima pagreitinoti eliminaciją. Manoma, kad mechanizmas yra enterohepatinės recirkuliacijos nutrūkimas ir (arba) teriflunomido dializė virškinimo trakte.

Teriflunomido farmakokinetinė sąveika su kitomis medžiagomis

Teriflunomido poveikis CYP2C8 substratui: repaglinidas

Po kartotinių teriflunomido dozių pavartojimo padidėjo vidutinis repaglinido C_{max} ir AUC (atitinkamai 1,7 ir 2,4 karto), o tai rodo, kad teriflunomidas yra CYP2C8 inhibitorius *in vivo*. Todėl vaistinius preparatus, kurių metabolizmą veikia CYP2C8 (pvz.: repaglinidas, paklitakselis, pioglitazonas ar rozigitazonas), gydymo teriflunomidu metu reikia vartoti atsargiai.

Teriflunomido poveikis geriamiesiems kontraceptikams: 0,03 mg etinilestradiolio ir 0,15 mg levonorgestrelis

Po kartotinių teriflunomido dozių pavartojimo padidėjo vidutinis etinilestradiolio C_{max} ir AUC_{0-24} (atitinkamai 1,58 ir 1,54 karto) ir levonorgestrelis C_{max} ir AUC_{0-24} (atitinkamai 1,33 ir 1,41 karto). Nors nemanoma, kad ši sąveika su teriflunomidu gali nepalankiai veikti geriamųjų kontraceptikų veiksmingumą, į tai reikia atsižvelgti, parenkant geriamąjį kontraceptiką ar koreguojant jo vartojimą, jei kartu vartojama teriflunomido.

Teriflunomido poveikis CYP1A2 substratui: kofeinas

Kartotinės teriflunomido dozės sumažino kofeino (CYP1A2 substratas) vidutinį C_{max} ir AUC atitinkamai 18 % ir 55 %. Tai rodo, kad teriflunomidas gali būti silpno poveikio CYP1A2 induktorius *in vivo*. Todėl vaistinius preparatus, kurių metabolizmą veikia CYP1A2 (pvz.: duloksetinas, alosetronas, teofilinas ir tizanidinas), gydymo teriflunomidu metu reikia vartoti atsargiai, nes gali sumažėti šių vaistinių preparatų veiksmingumas.

Teriflunomido poveikis varfarinui

Kartotinės teriflunomido dozės neturėjo poveikio S-varfarino farmakokinetikai, ir tai rodo, kad teriflunomidas nėra CYP2C9 inhibitorius arba induktorius. Vis dėlto buvo stebėtas didžiausio tarptautinio normalizuotojo santykio (TNS) sumažėjimas 25 % teriflunomidą vartojant kartu su varfarinu, palyginti su vienu varfarinu. Todėl varfariną vartojant kartu su teriflunomidu, rekomenduojama atidžiai matuoti TNS ir stebėti.

Teriflunomido poveikis organinių anijonų nešiklio 3 (angl., organic anion transporter [OAT3]) substratams

Po kartotinių teriflunomido dozių pavartojimo, padidėjo cefakloro vidutinis C_{max} ir AUC (atitinkamai 1,43 ir 1,54 karto). Tai rodo, kad teriflunomidas yra OAT3 inhibitorius *in vivo*. Todėl teriflunomidą rekomenduojama skirti atsargiai kartu su OAT3 substratais, pvz.: cefakloru, benzilpenicilinu, ciprofloksacinu, indometacinu, ketoprofenu, furozemidu, cimetidinu, metotreksatu, zidovudinu.

Teriflunomido poveikis BCRP ir (arba) organinių anijonų pernašos polipeptido B1 ir B3 (OATP1B1/B3) substratams

Po kartotinių teriflunomido dozių pavartojimo, padidėjo rozuvasatino vidutinis C_{max} ir AUC (atitinkamai 2,65 ir 2,51 karto). Tačiau šio rozuvasatino ekspozicijos plazmoje padidėjimo įtakos HMG-CoA reduktazės veiklai nepastebėta. Rekomenduojama 50 % sumažinti rozuvasatino dozę, jei jis skiriamas kartu su teriflunomidu. Vartojant kitus BCRP substratus (pvz.: metotreksatą, topotekaną, sulfasalaziną, daunorubiciną, doksorubiciną) ir OATP grupės vaistinius preparatus, ypač HMG-Co reduktazės inhibitorius (pvz.: simvastatiną, atorvastatiną, pravastatiną, metotreksatą, nateglinidą, repaglinidą, rifampiciną), kartu skirti teriflunomidą taip pat reikia atsargiai. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia pernelyg didelės vaistinio preparato ekspozicijos požymiai ir simptomai, ir apsvastyti, ar nereikia sumažinti šių vaistinių preparatų dozes.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vartojant vyrams

Manoma, kad gydant teriflunomidu, su poveikiu vyrui susijusio toksiškumo vaisiui rizika yra maža (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie teriflunomido vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Teriflunomidas, vartojamas nėštumo metu, gali sukelti sunkių apsigimimų. Teriflunomido negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo teriflunomidu metu ir vėliau, kol jo koncentracija plazmoje yra didesnė nei 0,02 mg/l. Šiuo laikotarpiu moterys su gydančiu gydytoju turi aptarti bet kokius planus sustabdyti arba pakeisti kontracepcijos priemonių vartojimą. Moteriškos lyties vaikai ir (arba) moteriškos lyties vaikų tėvai ir (arba) globėjai turi būti informuoti apie būtinybę kreiptis į gydantį gydytoją, kai AUBAGIO gydomam moteriškos lyties vaikui prasideda menstruacijos. Nujos vaisingo amžiaus pacientės turi būti pakonsultuotos dėl kontracepcijos ir galimos rizikos vaisiui. Reikia apsvastyti dėl siuntimo pas ginekologą.

Pacientę būtina perspėti, kad laiku neprasidėjus menstruacijoms arba dėl kitų priežasčių įtariant nėštumą, ji turi nedelsiant nutraukti AUBAGIO vartojimą ir kreiptis į gydytoją ir atlikti nėštumo testą, ir jei jis yra teigiamas, gydytojas ir pacientė turi aptarti riziką nėštumui. Įmanoma, kad greitai mažėjanti teriflunomido koncentracija kraujyje, pradėjus pagreintą toliau aprašytą eliminacijos procedūrą pavėlavus mėnesinėms, gali sumažinti riziką vaisiui.

Teriflunomidu gydomoms pastoti norinčioms moterims vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti, ir rekomenduojama atlikti pagreintą eliminacijos procedūrą, kad vaistinio preparato koncentracija kuo greičiau taptų mažesnė nei 0,02 mg/l (žr. toliau):

Netaikant pagreitinios eliminacijos procedūros, tikėtina, kad teriflunomido koncentracijos plazmoje vidutiniškai 8 mėnesius bus didesnės kaip 0,02 mg/l, nors gali trukti iki 2 metų, kol koncentracijos kai kurių pacientų plazmoje taps mažesnės nei 0,02 mg/l. Todėl teriflunomido koncentracijos plazmoje turi būti išmatuotos prieš moteriai bandant pastoti. Nustačius, kad teriflunomido koncentracija plazmoje yra mažesnė kaip 0,02 mg/l, koncentraciją plazmoje reikia išmatuoti dar kartą praėjus ne mažiau kaip 14 dienų. Jei abu kartus koncentracijos plazmoje yra mažesnės nei 0,02 mg/l, rizikos vaisiui nesitikima.

Daugiau informacijos apie kraujo mėginio tyrimą gali suteikti registruotojas arba vietinis jo atstovas (žr. 7 skyrių).

Pagreitinios eliminacijos procedūra

Nutraukus gydymą teriflunomidu:

- skiriama 8 g kolestiramino dozė 3 kartus per parą 11 dienų, arba galima vartoti 4 g kolestiramino dozė 3 kartus per parą, jei 8 g kolestiramino dozė 3 kartus per parą netoleruojama gerai;
- arba skiriama 50 g aktyviosios anglios miltelių dozė kas 12 valandų 11 dienų.

Tačiau po pagreitinios eliminacijos procedūros irgi reikia atlikti 2 atskirus patikros mėginius su ne trumpesne kaip 14 dienų pertrauka, taip pat iki apvaisinimo turi praeiti pusantro mėnesio nuo tos dienos, kai pirmą kartą buvo nustatyta mažesnė nei 0,02 mg/l koncentracija plazmoje.

Ir kolestiraminas, ir aktyviosios anglios milteliai gali turėti įtakos estrogenų ir progestagenų absorbcijai, todėl atliekant pagreitinios eliminacijos procedūrą kolestiraminu ar aktyviosios anglios milteliais, negarantuojamas patikimas geriamųjų kontraceptikų poveikis. Rekomenduojama naudoti alternatyvius kontracepcijos metodus.

Žindymas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad teriflunomidas išsiskiria į motinos pieną. Teriflunomido negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais duomenys poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nors trūksta duomenų apie žmones, manoma, kad poveikio vyrų ir moterų vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

AUBAGIO gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, pavyzdžiui, svaiguliui, kuris buvo pastebėtas vartojant pirminį junginį leflunomidą, paciento gebėjimas sutelkti dėmesį ir reakcija gali pablogėti. Tokiais atvejais pacientams negalima vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos teriflunomidu (7 mg ir 14 mg) gydytiems pacientams, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo atitinkamai: galvos skausmas (17,8 %, 15,7 %), viduriavimas (13,1 %, 13,6 %), ALT aktyvumo padidėjimas (13 %, 15 %), pykinimas (8 %, 10,7 %) ir alopecija (9,8 %, 13,5 %). Galvos skausmas, viduriavimas, pykinimas ir alopecija dažniausiai buvo nesunkūs arba vidutinio sunkumo, laikini ir dėl jų nedažnai prirėkdavo nutraukti gydymą.

Teriflunomidas yra pagrindinis leflunomido metabolitas. Leflunomido saugumo duomenys, nustatyti reumatoidiniu artritu ar psoriazinio artritu sergantiems pacientams gali būti svarbūs ir skiriant teriflunomido IS sergantiems pacientams.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Teriflunomidas buvo vertintas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančios IS (recidyvuojanti išsėtinė sklerozė, angl., *Relapsing Multiple Sclerosis, RMS*) formomis, iš viso 2 267 pacientai vartojo teriflunomidą (1 155 vartojo 7 mg teriflunomido dozę, o 1 112 – 14 mg teriflunomido dozę) vieną kartą per parą maždaug 672 dienas (mediana) keturiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose (1 045 ir 1 002 pacientai vartojo atitinkamai 7 mg ir 14 mg teriflunomido dozes) ir viename tyrime su veikliuoju palyginamuoju preparatu (110 pacientų kiekvienoje iš gydymo teriflunomidu grupėje).

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias placebo kontroliuojamųjų AUBAGIO tyrimų metu buvo pranešta suaugusiems pacientams, nustatytos klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais metu, vartojant 7 mg ar 14 mg teriflunomido dozę. Dažnis apibūdinamas naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas $< 1/10\,000$, dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, šlapimo takų infekcinė liga, bronchitas, sinusitas, faringitas, cistitas, virusinis gastroenteritas, pūslelinės (<i>herpes</i>) viruso sukeltos infekcinės ligos ^b , dantų infekcija, laringitas, pėdų grybelis	sunkios infekcinės ligos, įskaitant sepsį ^a			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		neutropenija ^b , anemija	lengva trombocitopenija (trombocitų < 100 g/l)			
Imuninės sistemos sutrikimai		lengvos alerginės reakcijos	padidėjusio jautrumo reakcijos (ūminės ar vėlyvosios), įskaitant anafilaksiją ir angioneurozinę			

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
			edema			
Psichikos sutrikimai		nerimas				
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	parestезija, išialgija, riešo kanalo sindromas	hiperestезija, neuralgija, periferinė neuropatija			
Širdies sutrikimai		palpitacijos				
Kraujagyslių sutrikimai		hipertenzija ^b				
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			intersticinė plaučių liga			plautinė hipertenzija
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas, pykinimas	pankreatitas ^{b,c} , viršutinės pilvo dalies skausmas, vėmimas, dantų skausmas	stomatitas, kolitas			,
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	alaninamino -transferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas ^b	gama gliutamil-transferazės (GGT) aktyvumo padidėjimas ^b aspartatamino -transferazės (AST) aktyvumo padidėjimas ^b		ūminis hepatitas		vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas (angl. <i>drug-induced liver injury</i> , DILI)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			dislipidemija			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	alopecija	bėrimas, spuogai	nagų sutrikimai, psoriazė (įskaitant pustulinę psoriazė) ^{a,b} , sunkios odos reakcijos ^a			
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		griaučių raumenų skausmas, mialgija, artralgija				
Inkstų ir šlapimo takų		poliakiurija				

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
sutrikimai						
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		menoragija				
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		skausmas, astenija ^a				
Tyrimai		kūno masės sumažėjimas, neutrofilų kiekio sumažėjimas ^b , leukocitų kiekio sumažėjimas ^b , kreatino fosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas				
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			potrauminis skausmas			

^a Žiūrėti išsamių aprašymų skyrių

^b Žiūrėti 4.4 skyrių

^c Pasireiškimo dažnis vaikams „dažnas“, remiantis kontroliuojamo tyrimo su vaikais duomenimis; pasireiškimo dažnis suaugusiesiems „nedažnas“.

Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Alopecija

Apie alopeciją, pasireiškusią plaukų išretėjimu, mažesniu plaukų tankumu, plaukų slinkimu kartu su plaukų struktūros pokyčiais ar be jų, pranešė 13,9 % pacientų, gydytų 14 mg teriflunomido doze, palyginti su 5,1 % pacientų, vartojusių placebo. Dauguma atvejų buvo apibūdinti kaip difuziniai arba viršugalvio (nepranešta apie visišką plaukų nuslinkimą), dažniausiai pasireiškė per pirmuosius 6 mėnesius ir išnyko 121 iš 139 (87,1 %) 14 mg teriflunomido dozę vartojusių pacientų. Dėl alopecijos gydymas buvo nutrauktas 1,3 % 14 mg teriflunomido dozės grupės pacientų, palyginti su 0,1 % placebo grupėje.

Poveikis kepenims

Placebu kontroliuojamų tyrimų su suaugusiais pacientais metu buvo gauti tokie duomenys:

ALT aktyvumo padidėjimas (remiantis laboratoriniais duomenimis), palyginti su pradine būkle (saugumo populiacija placebo kontroliuojamuose tyrimuose)		
	placebas (N=997)	Teriflunomidas, 14 mg (N=1002)
> 3 VNR	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
> 5 VNR	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)

ALT aktyvumo padidėjimas (remiantis laboratoriniais duomenimis), palyginti su pradine būkle (saugumo populiacija placebo kontroliuojamuose tyrimuose)		
	placebas (N=997)	Teriflunomidas, 14 mg (N=1002)
> 10 VNR	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
> 20 VNR	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALT > 3 VNR ir TBILI > 2 VNR	5/994 (0,5 %)	3/999 (0,3 %)

Nežymiai padidėjęs transaminazių aktyvumas, kai ALT aktyvumas padidėjo mažiau arba buvo tris kartus didesnis už VNR, buvo dažniau stebėtas gydymo teriflunomidu grupėse, palyginti su placebo. Aktyvumo padidėjimo trimis kartais virš VNR ir didesnio dažnis gydymo grupėse buvo panašus. Šis transaminazių aktyvumo padidėjimas išmatuotas daugiausiai per pirmuosius 6 gydymo mėnesius ir buvo grįžtamas nutraukus gydymą. Atsistatymo laikotarpio kitimo sritis – nuo mėnesių iki metų.

Poveikis kraujospūdžiui

Placebu kontroliuojamų tyrimų su suaugusiais pacientais metu buvo nustatyti tokie duomenys:

- sistolinis kraujospūdis buvo > 140 mm Hg 19,9 % pacientų, vartojusių 14 mg/parą teriflunomido, palyginti su 15,5 % pacientų, vartojusių placebo;
- sistolinis kraujospūdis buvo > 160 mm Hg 3,8 % pacientų, vartojusių 14 mg/parą teriflunomido, palyginti su 2,0 % pacientų, vartojusių placebo;
- diastolinis kraujospūdis buvo > 90 mm Hg 21,4 % pacientų, vartojusių 14 mg/parą teriflunomido, palyginti su 13,6 % pacientų, vartojusių placebo.

Infekcijos

Placebu kontroliuojamuose tyrimuose su suaugusiais pacientais nebuvo pastebėta sunkių infekcinių ligų padažnėjimo, gydant 14 mg teriflunomido (2,7 %), palyginti su placebo (2,2 %). Sunkių oportunistinių infekcijų pasireiškė 0,2 % pacientų kiekvienoje grupėje. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie sunkias infekcines ligas (įskaitant sepsį), kurios kartais buvo mirtinos.

Hematologinis poveikis

Vidutinis leukocitų (*WBC*) kiekio sumažėjimas (< 15 % nuo pradinio rodmenų, daugiausia sumažėjant neutrofilų ir limfocitų kiekiui) buvo pastebėtas placebo kontroliuojamuose AUBAGIO tyrimuose su suaugusiais pacientais, nors kai kuriems pacientams buvo pastebėtas didesnis sumažėjimas. Vidutinio kiekio sumažėjimas, palyginti su pradiniu rodmeniu, pasireiškė per pirmąsias 6 savaites ir palaipsniui stabilizavosi gydymo metu, tačiau išliko sumažėjęs (sumažėjimas mažiau nei 15 %, palyginti su pradiniu rodmeniu). Poveikis eritrocitų (*RBC*) (< 2 %) ir trombocitų kiekiui (< 10 %) buvo mažesnis.

Periferinė neuropatija

Placebu kontroliuojamų tyrimų su suaugusiais pacientais duomenimis, periferinė neuropatija, įskaitant polineuropatiją ir mononeuropatiją (pvz., riešo kanalo sindromas), dažniau pasireiškė teriflunomidą vartojusiems pacientams nei placebo vartojusiems pacientams. Pagrindinių placebo kontroliuojamų tyrimų metu nervų laidumo tyrimais patvirtintas periferinės neuropatijos dažnis buvo 1,9 % (17 pacientų iš 898) vartojusių 14 mg teriflunomido, palyginti su 0,4 % (4 pacientai iš 898) pacientų, vartojusių placebo. 5 pacientams, kurie vartojo 14 mg teriflunomido, gydymas buvo nutrauktas dėl periferinės neuropatijos. Nutraukus gydymą, buvo pranešta apie 4 iš šių pacientų pasveikimą.

Gerybinis, piktybinis ir nenurodytas navikas (įskaitant cistas ir polipus)

Klinikinių tyrimų metu duomenų apie vėžio riziką didinantį teriflunomido poveikį negauta. Vartojant kai kurių kitų imuninę sistemą veikiančių vaistinių preparatų, vėžio (ypač limfoproliferacinių sutrikimų) atsiradimo rizika didėja (tai klasei būdingas poveikis).

Sunkios odos reakcijos

Po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas, pasireiškusias gydant teriflunomidu (žr. 4.4 skyrių).

Astenija

Placebu kontroliuotų tyrimų su suaugusiais pacientais metu astenijos dažnis buvo 2,0 %, 1,6 % ir 2,2 % atitinkamai placebo, 7 mg teriflunomido dozės ir 14 mg teriflunomido dozės grupėse.

Psoriazė

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu psoriazės dažnis buvo 0,3 %, 0,3 % ir 0,4 % atitinkamai placebo, 7 mg teriflunomido ir 14 mg teriflunomido vartojusiųjų grupėse.

Virškinimo trakto sutrikimai

Po vaistinio preparato registracijos gauta nedažnų pranešimų apie pankreatito, įskaitant nekrotizuojantį pankreatitą ir kasos pseudocistą, atvejus suaugusiesiems. Kasos reiškinių gali atsirasti bet kuriuo gydymo teriflunomidu laikotarpiu ir gali prireikti hospitalizavimo ir (arba) koreguojamojo gydymo.

Vaikų populiacija

Kasdien teriflunomido vartojusiems vaikams (nuo 10 iki 17 metų amžiaus) stebėtos saugumo savybės iš esmės buvo panašios į nustatytas suaugusiems pacientams. Vis dėlto su vaikais atlikto tyrimo metu (166 pacientai: 109 teriflunomido grupėje ir 57 placebo grupėje) dvigubai koduotos fazės laikotarpiu apie pankreatito atvejus pranešta 1,8 % (2/109) teriflunomidu gydytų pacientų ir nė vienam placebo vartojusiam pacientui. Dėl vieno iš šių reiškinių prireikė hospitalizavimo ir koreguojamojo gydymo. Tyrimo atviros fazės laikotarpiu teriflunomidu gydant vaikus, buvo pranešta apie 2 papildomus pankreatito atvejus (vienas buvo praneštas kaip sunkus reiškinys, kitas – kaip nedidelio intensyvumo nesunkus reiškinys) ir vieną sunkaus ūminio pankreatito atvejį (su pseudopapiloma). Du iš šių 3 pacientų dėl pankreatito reikėjo hospitalizuoti. Tokiems pacientams pasireiškę klinikiniai simptomai buvo pilvo skausmas, pykinimas ir (arba) vėmimas bei amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas kraujo serume. Visi pacientai pasveiko nutraukus gydymą, atlikus pagreitinotą eliminacijos procedūrą (žr. 4.4 skyrių) ir skyrus koreguojamąjį gydymą.

Apie toliau išvardytas nepageidaujamas reakcijas dažniau pranešta vaikų populiacijoje, palyginti su suaugusiųjų populiacija.

- Apie alopeciją pranešta 22,0 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 12,3 % placebo vartojusių pacientų.
- Apie infekciją pranešta 66,1 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 45,6 % placebo vartojusių pacientų. Iš jų vartojant teriflunomido dažniausiai pranešta apie nazofaringitą ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijas.
- Apie KFK aktyvumo padidėjimą pranešta 5,5 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 0 % placebo vartojusių pacientų. Dauguma atvejų buvo susiję su dokumentuotu fiziniu krūviu.
- Apie parestziją pranešta 11,0 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 1,8 % placebo vartojusių pacientų.
- Apie pilvo skausmą pranešta 11,0 % teriflunomidu gydytų pacientų, palyginti su 1,8 % placebo vartojusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Teriflunomido perdozavimo ar žmonių apsinuodijimo juo patirties nėra. 70 mg teriflunomido dozė per parą iki 14 dienų buvo skiriama sveikiems tiriamiesiems. Nepageidaujamos reakcijos atitiko teriflunomido saugumo duomenis IS sergantiems pacientams.

Gydymas

Žymaus perdozavimo ar toksiškumo atveju eliminacijai pagreitinti rekomenduojamas kolestiraminas arba aktyvintoji anglis. Rekomenduojama eliminacijos procedūra yra vartoti 8 g kolestiramino dozę tris kartus per parą 11 dienų. Jei ši dozė netoleruojama gerai, galima vartoti 4 g cholestiramino dozę tris kartus per parą 11 dienų. Arba, kai nėra kolestiramino, galima vartoti 50 g aktyvintosios anglies dozę du kartus per parą 11 dienų. Be to, jei reikia dėl toleravimo priežasčių, kolestiraminą arba aktyvintąją anglį nebūtina vartoti kiekvieną dieną iš eilės (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – dihidroorotato dehidrogenazės (DHODH) inhibitoriai, ATC kodas – L04AK02

Veikimo mechanizmas

Teriflunomidas yra imunomoduliacinė uždegimą mažinanti medžiaga, kuri selektyviai ir laikinai slopina mitochondrijų fermentą dihidroorotato dehidrogenazę (DHO-DH), kuris turi funkcinę ryšį su kvėpavimo grandine. Dėl šio slopinimo teriflunomidas daugiausia blokuoja greitai besidalijančių ląstelių, kurių daugėjimas priklauso nuo pirimidino sintezės *de novo*, proliferaciją. Tikslus mechanizmas, kuriuo teriflunomidas sukelia gydomąjį poveikį sergant IS, nėra visiškai aiškus, bet jis gali būti susijęs su mažesniu limfocitų kiekiu.

Farmakodinaminis poveikis

Imuninė sistema

Poveikis imuninių ląstelių kiekiui kraujyje. Placebu kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, 14 mg teriflunomido dozė vieną kartą per parą sukėlė lengvą vidutinį limfocitų kiekio sumažėjimą (mažiau kaip $0,3 \times 10^9/l$), tai įvyko per pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir toks kiekis išliko iki gydymo pabaigos.

Potencialas ilginti QT intervalą

Placebu kontroliuojamojo kruopštaus QT tyrimo, atlikto su sveikais tiriamaisiais, duomenimis, vidutinė teriflunomido pusiausvyros apykaitos koncentracija neparodė jokio potencialo ilginti QTcF intervalą, palyginti su placebo: ilgiausias laikas, atitinkantis vidutinį teriflunomido ir placebo skirtumą, buvo 3,45 ms, kai viršutinė riba 90 % PI buvo 6,45 ms.

Poveikis inkstų kanalėlių funkcijoms

Placebu kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, teriflunomidu gydytiems pacientams buvo stebėtas vidutinis šlapimo rūgšties koncentracijos serume sumažėjimas nuo 20 iki 30 % ribose, palyginti su placebo. Vidutinis fosforo koncentracijos serume sumažėjimas buvo maždaug 10 % teriflunomido grupėje, palyginti su placebo. Manoma, kad toks poveikis yra susijęs su ekskrecijos inkstų kanalėliuose padidėjimu ir nėra susijęs su glomerulų funkcijų pokyčiais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

AUBAGIO veiksmingumas buvo įrodytas atlikus du placebo kontroliuotus tyrimus (*TEM*SO ir *TOW*ER tyrimus), kuriais buvo įvertintas 7 mg ir 14 mg teriflunomido dozių vartojimas vieną kartą per parą suaugusiems pacientams, sergantiems RIS.

Iš viso 1 088 RIS sergantys pacientai atsitiktine tvarka buvo parinkti *TEM*SO tyrime ir vartojo 7 mg ($n = 366$) arba 14 mg ($n = 359$) teriflunomido dozę arba placebo ($n = 363$) 108 savaites. Visi pacientai turėjo aiškią IS diagnozę (remiantis McDonald kriterijais (2001)) su recidyvuojančia ligos klinicine eiga, progresuojančia arba ne, ir patyrė ne mažiau kaip 1 atkrytį per metus prieš tyrimą arba ne mažiau

kaip 2 atkryčius per 2 metus iki tyrimo. Tyrimo pradžioje pacientų išplėstinės neįgalumo įvertinimo skalės (angl., *Expanded Disability Status Scale [EDSS]*) balai buvo $\leq 5,5$.

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 37,9 metai. Dauguma pacientų sirgo recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (91,5 %), tačiau buvo antrine progresuojančia (4,7 %) ar progresuojančia recidyvuojančia išsėtine skleroze (3,9 %) sergančių pacientų pogrupiai. Vidutinis atkryčių skaičius vienerių metų laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą buvo 1,4, 36,2 % pacientų nuo pradžių buvo gadolinio stiprinimo pažeidimų. Pradinio *EDSS* įvertinimo mediana buvo 2,50; 249 (22,9 %) pacientų pradinis *EDSS* įvertinimas buvo $> 3,5$. Vidutinė ligos trukmė, skaičiuojant nuo pirmųjų simptomų atsiradimo, buvo 8,7 metų. Daugumai pacientų (73 %) ligą modifikuojantis gydymas 2 metų laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą skirtas nebuvo. Tyrimo duomenys pateikti 1 lentelėje.

*TEM*SO ilgalaikio tęstinio saugumo tyrimo (bendroji gydymo trukmės mediana maždaug 5 metai, maksimali gydymo trukmė maždaug 8,5 metų) ilgalaikio stebėjimo rezultatai jokių naujų ar netikėtų saugumo duomenų nepateikė.

Iš viso 1 169 RIS sergantys pacientai atsitiktine tvarka buvo parinkti *TOWER* tyrime ir vartojo 7 mg ($n = 408$) arba 14 mg ($n = 372$) teriflunomido dozę arba placebą ($n = 389$) įvairios trukmės laikotarpiu, pasibaigusių 48-tą savaitę po paskutiniojo paciento įtraukimo. Visi pacientai turėjo aiškią IS diagnozę (remiantis McDonald kriterijais (2005)) su recidyvuojančia ligos klinicine eiga, progresuojančia arba ne, ir patyrė ne mažiau kaip 1 atkrytį per metus prieš tyrimą arba ne mažiau kaip 2 atkryčius per 2 metus iki tyrimo. Tyrimo pradžioje pacientų išplėstinės neįgalumo įvertinimo skalės (*EDSS*) balai buvo $\leq 5,5$.

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 37,9 metai. Dauguma pacientų sirgo recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (97,5 %), tačiau buvo antrine progresuojančia (0,8 %) ar progresuojančia recidyvuojančia išsėtine skleroze (1,7 %) sergančių pacientų pogrupiai. Vidutinis atkryčių skaičius vienerių metų laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą buvo 1,4. Duomenų apie gadolinio stiprinimo pažeidimus prieš tyrimą nėra. Pradinio *EDSS* įvertinimo mediana buvo 2,50. 298 (25,5 %) pacientų pradinis *EDSS* įvertinimas buvo $> 3,5$. Vidutinė ligos trukmė, skaičiuojant nuo pirmųjų simptomų atsiradimo, buvo 8,0 metai. Daugumai pacientų (67,2 %) ligą modifikuojantis gydymas 2 metų laikotarpiu iki įtraukimo į tyrimą skirtas nebuvo. Tyrimo duomenys pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Pagrindiniai rezultatai (vartojant patvirtintą dozę, numatytų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat [ITT]*) populiacijoje)

	TEM SO tyrimas		TOWER tyrimas	
	Teriflunomidas 14 mg	Placebas	Teriflunomidas 14 mg	Placebas
N	358	363	370	388
Klinikinės vertinamosios baigtys				
Metinis atkryčių dažnis	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Rizikos skirtumas ($PI_{95\%}$)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Pacientai, kuriems atkryčių nebuvo ^{108 savaitė}	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
Rizikos santykis (95 % PI)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
Pacientai, kuriems buvo 3 mėnesius išliekantis negalios progresavimas ^{108 savaitė}	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
<i>Rizikos santykis ($PI_{95\%}$)</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
Pacientai, kuriems buvo 6 mėnesius išliekantis negalios progresavimas ^{108 savaitė}	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>Rizikos santykis ($PI_{95\%}$)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	

	TEMSo tyrimas		TOWER tyrimas	
	Teriflunomidas 14 mg	Placebas	Teriflunomidas 14 mg	Placebas
N	358	363	370	388
MRT vertinamosios baigtys			Netirta	
Vidutinis BOD pokytis nuo pradinio rodmens 108 savaitė ⁽¹⁾	0,72	2,21		
Pokytis, palyginti su placebu (PI ₉₅ %)	67 %***			
Vidutinis Gd kaupiančių pažeidimų skaičius 108 savaitę	0,38	1,18		
Pokytis, palyginti su placebu (PI ₉₅ %)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Atskirų aktyvių pažeidimų skaičius skenavimui	0,75	2,46		
Pokytis, palyginti su placebu (PI ₉₅ %)	69 %, (59 %; 77 %)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05, palyginti su placebo poveikiu

(1) ligos našta (angl., *burden of disease [BOD]*): visa pažeidimo apimtis (T2 ir T1 hipointensyvūs), ml

Veiksmingumas pacientams, kurių ligos aktyvumas didelis.

TEMSo tyrimo metu pacientų, kurių ligos aktyvumas buvo didelis, pogrupyje (n= 127) pasireiškė nuoseklus atkryčius retinantis ir laiką iki 3 mėnesius išliekančio negalios progresavimo atsiradimo ilginantis gydymasis poveikis. Atsižvelgiant į tyrimo struktūrą, ligos aktyvumas buvo laikomas dideliu, jei per vienerius metus būdavo 2 arba daugiau atkryčių ir smegenų MRT tyrimo metu buvo nustatomas vienas ar daugiau Gd kaupiančių pažeidimų. Panašios pogrupių analizės TOWER tyrimo metu neatlikta, kadangi nebuvo gauta MRT duomenų.

Duomenų apie pacientus, kurie nereagavo į visą ir tinkamai atliktą gydymo beta interferonu kursą (paprastai mažiausiai vienerius metus trunkantį gydymą), kuriems ankstesniais metais gydymo laikotarpiu buvo bent 1 atkrytis ir kuriems buvo mažiausiai 9 T2-hiperintensyvūs pažeidimai, nustatyti galvos MRT metu, arba bent vienas 1 Gd kaupiantis pažeidimas, arba pacientus, kuriems paskutiniaisiais metais atkryčių dažnis nepakito ar padidėjo, palyginti su 2 ankstesnių metų laikotarpiu, nėra.

TOPIC buvo dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu tirtas kartą per parą iki 108 savaičių vartojamų 7 mg ir 14 mg teriflunomido dozių poveikis pacientams, kuriems pasireiškė pirmasis klinikinis su demielinizacija susijęs reiškinys (vidutinis amžius – 32,1 metų). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki antrojo klinikinio epizodo (atkryčio). Iš viso 618 pacientų buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo 7 mg (n=205) arba 14 mg (n=216) teriflunomido dozę arba placebo (n=197). Antrojo klinikinio priepuolio rizika 2 metų laikotarpiu buvo 35,9 % placebo vartojusiųjų grupėje ir 24,0 % 14 mg teriflunomido dozę vartojusiųjų grupėje (rizikos santykis: 0,57, 95 % pasikliautiniai intervalai: 0,38-0,87, p=0,0087). TOPIC tyrimo rezultatai patvirtino teriflunomido veiksmingumą gydant RRIS (įskaitant ankstyvąją RRIS, pasireiškusią pirmuoju klinikiniu su demielinizacija susijusiu reiškiniu, bei MRT nustatomus išplitusius įvairios lokalizacijos ir atsiradusius įvairiu laiku pažeidimus).

Teriflunomido veiksmingumas buvo palygintas su po oda leidžiamo beta-1a interferono veiksmingumu (vartojant rekomenduojamą 44 µg dozę tris kartus per savaitę) 324 atsitiktine tvarka atrinktiems pacientams tyrime (TENERE), kurio metu gydymas truko mažiausiai 48 savaites (ilgiausiai 114 savaičių). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo nesėkmės rizika (patvirtintas atkrytis arba nuolatinis gydymo nutraukimas pagal tai, kas įvyko pirmiau). Pacientų, kurie visam laikui nutraukė gydymą, skaičius teriflunomido 14 mg dozę vartojusiųjų grupėje buvo 22 iš 111 (19,8 %), nutraukimo priežastys buvo nepageidaujami reiškiniai (10,8 %), veiksmingumo nebuvimas (3,6 %), kitos

priežastys (4,5 %) ir stebėjimo nutrūkimas (0,9 %). Pacientų, kurie visam laikui nutraukė gydymą, skaičius beta-1a interferoną po oda vartojusiųjų grupėje buvo 30 iš 104 (28,8 %), nutraukimo priežastys buvo nepageidaujami reiškiniai (21,2 %), veiksmingumo nebuvimas (1,9 %), kitos priežastys (4,8 %) ir blogas protokolo nurodymų laikymasis (1 %). Teriflunomidas, vartojamas po 14 mg/parą, nebuvo pranašesnis už beta-1a interferoną pagal pagrindinę vertinamąją baigtį: pagal Kaplan-Meier metodą apskaičiuotas nesėkmingai 96 savaites gydytų pacientų procentinė dalis buvo 41,1 % palyginti su 44,4 % (14 mg teriflunomido, palyginti su beta-1a interferono grupe, $p = 0,595$).

Vaikų populiacija

Vaikai ir paaugliai (10-17 metų amžiaus)

Tyrimas EFC11759/TERIKIDS buvo tarptautinis dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas tyrimas, kuriame dalyvavo recidyvuojančia remituojančia IS sergantys 10-17 metų vaikai ir kurio metu vertintas kartą per parą vartojamo teriflunomido dozių (koreguotų, kad būtų pasiekta ekspozicija, atitinkanti būnančią vartojant 14 mg dozę suaugusiesiems) poveikis laikotarpiu iki 96 savaičių ir tolesnio atviro pratęsimo metu. Visi pacientai buvo patyrę bent 1 atkrytį 1 metų laikotarpiu arba bent 2 atkryčius 2 metų laikotarpiu iki tyrimo. Nervų sistemos vertinimai buvo atliekami atrankos metu ir kas 24 savaites iki tyrimo pabaigos bei neplanuotų vizitų metu, įtariant atkrytį. Pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atkrytis ar buvo nustatytas didelis MRT aktyvumas (ne mažiau kaip 5 nauji ar padidėję T2 pažeidimai 2 iš eilės atliktuose tyrimuose), dar iki 96 savaitės pradėjo dalyvauti atviraime tyrimo pratęsime, kad jiems būtų užtikrintas aktyvus gydymas. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo klinikinio atkryčio pasireiškimo po priskyrimo atsitiktinei imčiai. Laikas iki pirmojo patvirtinto klinikinio atkryčio pasireiškimo arba didelio MRT aktyvumo nustatymo (priklausomai nuo to, kas pasireiškė anksčiau) buvo iš anksto numatytas vertinti rodmuo taikant jautrumo analizę, nes tai apėmė tiek klinikinę, tiek MRT būklę, dėl kurių buvo galima pereiti į atvirąjį tyrimo laikotarpį.

Iš viso 166 pacientai buvo priskirti atsitiktinėms imtims santykiu 2:1 ir vartojo teriflunomido ($n = 109$) arba placebo ($n = 57$). Įtraukimo į tyrimą metu pacientų EDSS įvertinimas buvo $\leq 5,5$; vidutinis amžius buvo 14,6 metų; vidutinis kūno svoris buvo 58,1 kg; vidutinė ligos trukmė nuo diagnozės nustatymo buvo 1,4 metų; tyrimo pradžioje vidutinis T1 Gd kaupiančių pažeidimų skaičius MRT tyrime buvo 3,9 pažeidimo. Visi pacientai sirgo recidyvuojančia remituojančia IS, EDSS įvertinimo mediana tyrimo pradžioje buvo 1,5. Vidutinė gydymo trukmė buvo 362 dienos (kai vartota placebo) ir 488 dienos (kai vartota teriflunomido). Perėjimas nuo dvigubai koduoto laikotarpio į nekoduotą gydymą dėl didelio MRT aktyvumo įvyko dažniau nei tikėtasi, ir dažniau bei anksčiau įvyko placebo grupėje, palyginti su teriflunomido grupe (26 % placebo grupėje, 13 % teriflunomido grupėje).

Teriflunomidas, palyginti su placebo, sumažino klinikinio atkryčio riziką 34 %, statistiškai reikšmingas skirtumas pasiektas nebuvo ($p = 0,29$) (2 lentelė). Atlikus iš anksto numatytą jautrumo analizę, nustatyta, kad vartojant teriflunomido, palyginti su placebo, pasiektas statistiškai reikšmingas kombinuotos klinikinio atkryčio ar didelio MRT aktyvumo rizikos sumažėjimas 43 % ($p = 0,04$) (2 lentelė).

Teriflunomidas reikšmingai sumažino naujų ir padidėjusių T2 pažeidimų skaičių MRT tyrime 55 % ($p = 0,0006$) (*post-hoc* analizė buvo koreguota ir pagal pradinį T2 pažeidimų skaičių: 34 %, $p = 0,0446$) ir gadolinį kaupiančių T1 pažeidimų skaičių MRT tyrime 75 % ($p < 0,0001$) (2 lentelė).

2 lentelė. EFC11759/TERIKIDS klinikiniai ir MRT rezultatai

EFC11759 ITT populiacija	Teriflunomidas (N = 109)	Placebas (N = 57)
Klinikinės vertinamosios baigtys		
Laikas iki pirmojo patvirtinto klinikinio atkryčio, Patvirtinto atkryčio tikimybė (95 % PI) 96 savaitę <i>Patvirtinto atkryčio tikimybė (95 % PI) 48 savaitę</i>	0,39 (0,29, 0,48) <i>0,30 (0,21, 0,39)</i>	0,53 (0,36, 0,68) <i>0,39 (0,30, 0,52)</i>
Rizikos santykis (95 % PI)	0,66 (0,39, 1,11) [^]	

EFC11759 ITT populiacija	Teriflunomidas (N = 109)	Placebas (N = 57)
Laikas iki pirmojo patvirtinto klinikinio atkryčio ar didelio MRT aktyvumo, Patvirtinto atkryčio ar didelio MRT aktyvumo tikimybė (95 % PI) 96 savaitę <i>Patvirtinto atkryčio ar didelio MRT aktyvumo tikimybė (95 % PI) 48 savaitę</i>	0,51 (0,41, 0,60) <i>0,38 (0,29, 0,47)</i>	0,72 (0,58, 0,82) <i>0,56 (0,42, 0,68)</i>
Rizikos santykis (95 % PI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Svarbiausios MRT baigtys		
Koreguotas naujų ar padidėjusių T2 pažeidimų skaičius, Įvertis (95 % PI) <i>Įvertis (95 % PI), post-hoc analizė koreguota ir pagal pradinį T2 skaičių</i>	4,74 (2,12, 10,57) <i>3,57 (1,97, 6,46)</i>	10,52 (4,71, 23,50) <i>5,37 (2,84, 10,16)</i>
Santykinė rizika (95 % PI) Santykinė rizika (95 % PI), <i>post-hoc koreguota ir pagal pradinį T2 skaičių</i>	0,45 (0,29, 0,71)** <i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Koreguotas T1 Gd kaupiančių pažeidimų skaičius, Įvertis (95 % PI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0,05, palyginti su placebo poveikiu, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Tikimybė buvo paremta Kaplan-Meier vertinimu ir 96 savaitė buvo gydymo laikotarpio pabaiga (angl. end of study treatment, EOT).		

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti išsėtinės sklerozės gydymo AUBAGIO tyrimų su vaikais nuo gimimo iki mažiau kaip 10 metų duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vartojant kartotines teriflunomido dozes per burną, medianos laikas, per kurį plazmoje susidaro didžiausia koncentracija, yra nuo 1 iki 4 valandų po dozės ir yra didelis biologinis prieinamumas (maždaug 100 %).

Maistas neturi kliniškai reikšmingo poveikio teriflunomido farmakokinetikai.

Nuo vidutinių prognozuojamų farmakokinetikos parametrų, apskaičiuotų pagal populiacijos farmakokinetikos analizę [angl., *population pharmacokinetic* (PopPK)], naudojant sveikų savanorių ir IS sergančių pacientų duomenis, pusiausvyros apykaitos koncentracijos pasiekiamos iš lėto (t. y. maždaug per 100 dienų [3,5 mėn.] pasiekiamą 95 % pusiausvyros apykaitos koncentracijos), o apskaičiuotas *AUC* kaupimosi santykis yra maždaug 34 kartai.

Pasiskirstymas

Daug teriflunomido susijungia su plazmos baltymais (> 99 %), daugiausiai albuminu, ir pasiskirsto daugiausia plazmoje. Po vienkartinės injekcijos į veną (i.v.) pasiskirstymo tūris yra 11 l. Tačiau labiausiai tikėtina, kad tai yra nepakankamas įvertinimas, nes žiurkėms buvo pastebėtas didelis pasiskirstymas organuose.

Biotransformacija

Teriflunomidas metabolizuojamas vidutiniškai ir yra vienintelis plazmoje aptinkamas komponentas. Pagrindinis teriflunomido biotransformacijos būdas yra hidrolizė, o nedidelė dalis metabolizuojama oksidacijos būdu. Antriniai metabolizmo būdai yra oksidacija, N-acetilinimas ir sulfatų konjugacija.

Eliminacija

Teriflunomidas šalinamas per virškinimo traktą, daugiausia su tulžimi nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu ir veikiausiai tiesioginės sekrecijos būdu. Teriflunomidas yra šalinimo iš ląstelės nešiklio *BCRP* substratas, galintis dalyvauti tiesioginėje sekrecijoje. Per 21 dieną 60,1 % suvartotos dozės pasišalina su išmatomis (37,5 %) ir šlapimu (22,6 %). Po pagreitinotos eliminacijos procedūros su kolestimaminu pasišalino papildomai 23,1 % dozės (daugiausia su išmatomis). Remiantis teriflunomido PopPK modeliu individualiai prognozuojant sveikų savanorių ir IS sergančių pacientų farmakokinetikos parametrus, mediana $t_{1/2z}$ buvo maždaug 19 dienų po kartotinių 14 mg dozių pavartojimo. Po vienkartinės injekcijos į veną bendrasis teriflunomido klirensas iš organizmo buvo 30,5 ml/val.

Pagreitintos eliminacijos procedūra: kolestimaminas arba aktyvintoji anglis

Teriflunomido eliminaciją iš kraujotakos galima paspartinti vartojant kolestimaminą arba aktyvintąją anglį, kurie greičiausiai nutraukia reabsorbcijos procesus žarnyne. Teriflunomido koncentracijos, išmatuotos per 11 dienų teriflunomido eliminacijos greitinimo procedūrą skiriant 8 g kolestimamino dozę tris kartus per parą arba 4 g kolestimamino dozę tris kartus per parą, arba 50 g aktyvintosios anglies dozę du kartus per parą nutraukus gydymą teriflunomidu, parodė, kad gydymas pagal šiuos planus veiksmingai pagreitinino teriflunomido eliminaciją, nes daugiau kaip 98 % sumažėjo teriflunomido koncentracijos plazmoje, ir kolestimaminas veikė greičiau už anglį. Nutraukus teriflunomido vartojimą ir vartojant 8 g kolestimamino dozę tris kartus per parą, teriflunomido koncentracija plazmoje sumažėjo 52 % 1 dienos pabaigoje, 91 % 3 dienos pabaigoje, 99,2 % 7 dienos pabaigoje, ir 99,9 % 11 dienos pabaigoje. Vienos iš 3 eliminacijos procedūrų pasirinkimas priklauso nuo to, kaip jas toleruoja pacientas. Jei 8 g kolestimamino dozę tris kartus per parą netoleruojama gerai, galima vartoti 4 g kolestimamino dozę tris kartus per parą. Arba galima vartoti aktyvintąją anglį (nebūtinai 11 dienų iš eilės, išskyrus atvejus, kai teriflunomido koncentraciją plazmoje reikia sumažinti greitai).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sisteminė ekspozicija didėja proporcingai dozei, vartojant nuo 7 iki 14 mg teriflunomido dozes per burną.

Tam tikrų grupių pacientų savybės

Lytis ir senyvi pacientai

Remiantis PopPK analize, buvo nustatyti keli vidinio kintamumo šaltiniai sveikiems asmenims ir IS sergantiems pacientams: amžius, kūno masė, lytis, rasė ir albumino bei bilirubino koncentracijos. Nepaisant to, jų įtaka išlieka ribota (≤ 31 %).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas teriflunomido farmakokinetikai įtakos neturi. Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Tačiau teriflunomido negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas teriflunomido farmakokinetikai įtakos neturi. Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Vaikams, kurių kūno svoris buvo > 40 kg ir kurie vieną kartą per parą vartojo 14 mg dozę, pusiausvyros apykaitos ekspozicija buvo suaugusiems pacientams, gydytiems taikant tokią pat dozavimo schemą, nustatytos ekspozicijos ribose.

Vaikams, kurių kūno svoris buvo ≤ 40 kg, gydymas kartą per parą vartojama 7 mg doze (remiantis ribotais klinikiniais duomenimis ir modeliavimo duomenimis) lėmė pusiausvyros apykaitos ekspoziciją, kuri buvo suaugusiems pacientams, gydytiems kartą per parą vartojama 14 mg doze, nustatytos ekspozicijos ribose.

Nustatytos pusiausvyros apykaitos mažiausios koncentracijos pacientų organizme labai skyrėsi, kaip ir stebėta suaugusiems IS sergantiems pacientams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinis kartotinių dozių poveikis

Girdant kartotines teriflunomido dozes pelėms, žiurkėms ir šunims atitinkamai 3, 6 ir 12 mėnesių, nustatyta, kad pagrindiniai toksinio poveikio organai taikiniai yra kaulų čiulpai, limfiniai organai, burnos ertmė / virškinimo traktas, reprodukcijos organai ir kasa. Taip pat buvo pastebėtas oksidacinis poveikis eritrocitams. Anemija, sumažėjęs trombocitų kiekis ir poveikis imuninei sistemai, įskaitant leukopeniją, limfopeniją ir antrines infekcijas, buvo susiję su poveikiu kaulų čiulpams ir (arba) limfoidiniams organams. Didžioji dalis poveikio atspindi pagrindinį veikliosios medžiagos veikimo mechanizmą (ląstelių dalijimosi slopinimą). Gyvūnai yra jautresni farmakologiniam, o taip pat ir toksiniam teriflunomido poveikiui nei žmonės. Todėl toksinis poveikis gyvūnams pasireiškė esant tokioms pat arba mažesnėms ekspozicijoms už tas, kurios atsiranda žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme.

Galimas genotoksinis ir kancerogeninis poveikis

Teriflunomidas nesukėlė mutageninio poveikio *in vitro* arba klastogeninio poveikio *in vivo*. Manoma, kad klastogeniškumas, pastebėtas *in vitro*, pasireiškia dėl netiesioginio poveikio, susijusio su nukleotidų disbalansu, kylančiu dėl farmakologinio DHO-DH slopinimo. Nereikšmingas TFMA (4-trifluoro metilanolinas) metabolitas sukėlė mutageninį ir klastogeninį poveikį *in vitro*, bet ne *in vivo*.

Žiurkėms ir pelėms kancerogeninio poveikio požymių nepastebėta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių vaisingumas dėl teriflunomido nepageidaujamo poveikio patinų reprodukcijos organams, įskaitant sumažėjusį spermatozoidų skaičių, nepakito. Žiurkių patinų, gavusių teriflunomido prieš poruojantis su negydytomis patelėmis, palikuonys neturėjo jokių išorinių apsigimimų. Teriflunomidas sukėlė embriotoksinį ir teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, gavusiems žmogui skiriamas gydomasias dozes. Taip pat buvo pastebėtas nepageidaujamas poveikis palikuonims žiurkių, kurios veisimosi ir žindymo laikotarpiu gavo teriflunomido. Manoma, kad gydant teriflunomidu, su poveikiu vyrui susijusio toksiškumo vaisiui rizika yra maža. Manoma, kad tikėtina ekspozicija moterų, paveiktų gydytų pacientų sperma, plazmoje gali būti 100 kartų mažesnė už ekspoziciją plazmoje, kuri atsiradna pavartojus 14 mg geriamojo teriflunomido dozę.

Toksinis poveikis jaunikliams

Žiurkių jaunikliams, kuriems teriflunomidas buvo girdomas 7 savaites nuo atjunkymo ir lytinės brandos laikotarpiu, nepageidaujamo poveikio augimui ir fizinei bei nervų sistemos raidai, mokymuisi bei atminčiai, lokomotoriniam aktyvumui, lytinei raidai ar vislumui nenustatyta. Pasireiškęs nepageidaujamas poveikis buvo anemija, limfoidinio reaktyvumo sumažėjimas, nuo dozės priklausomas sumažėjęs nuo T ląstelių priklausomas antikūnų atsakas ir labai sumažėjusi IgM ir IgG koncentracija, tai iš esmės atitiko kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su suaugusiomis žiurkėmis metu gautus duomenis. Vis dėlto žiurkių jaunikliams nustatytas B ląstelių kiekio padidėjimas suaugusioms žiurkėms nustatytas nebuvo. Tokio skirtumo reikšmė nėra žinoma, tačiau buvo įrodytas visiškas grįžtamumas, kaip ir daugumai kitokio poveikio atvejų. Dėl didelio gyvūnų jautrumo teriflunomidui žiurkių jaunikliams pasiekta ekspozicija buvo mažesnė nei būna vaikams ir paaugliams vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

laktozė monohidratas
kukurūzų krakmolas
mikrokristalinė celiuliozė
karboksietilkrakmolo A natrio druska
hidroksipropilceliuliozė
magnio stearatas

Tabletės plėvelė

7 mg plėvele dengtos tabletės

hipromeliozė
titano dioksidas (E171)
talkas
makrogolis 8000
indigokarminas (E132)
geltonasis geležies oksidas (E172)

14 mg plėvele dengtos tabletės

hipromeliozė
titano dioksidas (E171)
talkas
makrogolis 8000
indigokarminas (E132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės

Poliamido/aliuminio/polivinilchlorido-aliuminio lizdinės plokštelės, įdėtos į dėklą (28 plėvele dengtos tabletės) ir supakuotos į kartono dėžutę, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės.

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės

Poliamido/aliuminio/polivinilchlorido-aliuminio lizdinės plokštelės, įdėtos į dėklus (14 ir 28 plėvele dengtos tabletės) ir supakuotos į kartono dėžutes, kuriose yra 14, 28, 84 (3 dėklai po 28), ir 98 (7 dėklai po 14) plėvele dengtų tablečių.

Poliamido/aliuminio/polivinilchlorido-aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės kartoninėse dėžutėse, kuriose yra 10x1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/13/838/006 28 tabletės

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. rugpjūčio 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJAS**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės

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

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės

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

arba

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato PASP per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš vaistinio preparato pateikimą į kiekvienos valstybės narės rinką registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti edukacinę programą.

RTT turi užtikrinti, kad, aptarus su kiekvienos valstybės narės, kurioje į rinką bus tiekiamas AUBAGIO, nacionaline kompetentinga institucija ir gavus jos patvirtinimą, prieš vaistinio preparato pateikimą į rinką ir po jo visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, manoma, skirs AUBAGIO, bus pateikta:

- Preparato charakteristikų santrauka (PCS);
- edukacinė medžiaga sveikatos priežiūros specialistams;
- paciento edukacinė kortelė.

Edukacinę medžiagą sveikatos priežiūros specialistams (SPS) sudarys toliau išvardyti svarbiausi elementai.

1. Prieš pirmą kartą skiriant šį vaistinį preparatą ir reguliariai gydymo metu, SPS su savo pacientais turi aptarti specifinius su AUBAGIO vartojimu susijusius toliau išvardytus saugumo klausimus, įskaitant saugiam vartojimui būtinų testų ir atsargumo priemonių aptarimą.

- **Poveikio kepenims rizika**
 - Kepenų funkcijos tyrimus būtina atlikti prieš pradedant gydymą bei periodiškai jo metu.
 - Pacientus reikia išmokyti atpažinti kepenų ligos požymius ir simptomus ir nurodyti, kad pasireiškus bet kokiam iš tokių požymių ar simptomų, apie tai būtina pranešti savo SPS.
- **Teratogeninio poveikio rizika**
 - Vaisingo amžiaus moterims (VAM), įskaitant paaugles (bei jų tėvams ar globėjams), reikia priminti, kad AUBAGIO draudžiama vartoti nėščioms moterims ir VAM, nenaudojančioms veiksmingos kontracepcijos gydymo metu ir po jo.
 - Būtina reguliariai tirti, ar moteris (įskaitant jaunesnes kaip 18 metų pacientės) nepastorėja.
 - Moteriškos lyties vaikams ir (arba) moteriškos lyties vaikų tėvams ar globėjams reikia pasakyti apie būtinybę kreiptis į vaistinį preparatą skyrusį gydytoją po to, kai AUBAGIO gydomam moteriškos lyties vaikui prasideda menstruacijos. Naujos vaisingo amžiaus pacientės turi būti pakonsultuotos dėl kontracepcijos ir galimos rizikos vaisiui.
 - Prieš gydymą reikia patikrinti, ar moteris nėra nėščia.
 - Pacientes vaisingo amžiaus moteris reikia informuoti, kad būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo teriflunomidu metu ir baigus gydymą.
 - Reikia priminti pacientei, kad jei ji nutraukia kontracepcijos metodo naudojimą ar nori jį keisti, ji turi nedelsdama informuoti gydytoją.
 - Jei pacientė pastorėja nepaisant kontracepcijos metodo naudojimo, ji turi nutraukti AUBAGIO vartojimą ir nedelsdama kreiptis į gydytoją, kuris:
 - turi apsvarstyti ir su paciente aptarti pagreitinotos eliminacijos procedūrą;
 - turi pranešti apie bet kokią nėštumo atvejį <Registruotojui>, paskambinę telefonu <vietinis numeris> arba apsilankę adresu <URL>, nepriklausomai nuo pastebėto nepageidaujamo poveikio;
 - turi kreiptis į <Registruotoją> dėl informacijos, susijusios su teriflunomido koncentracijos žmogaus kraujo plazmoje matavimu.

- Hipertenzijos rizika
 - Būtina patikrinti, ar pacientas nesirgo hipertenzija, bei gydymo metu būtina užtikrinti tinkamą kraujospūdžio kontrolę.
 - Būtina matuoti kraujospūdį prieš gydymą bei periodiškai jo metu.
- Poveikio kraujui rizika
 - Būtina aptarti kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimo riziką (daugiausiai baltųjų kraujo ląstelių) ir poreikį atlikti bendrąjį kraujo tyrimą prieš pradedant gydymą bei periodiškai jo metu (remiantis pasireiškiančiais požymiais ir simptomais).
- Infekcijos, įskaitant sunkią, rizika
 - Būtina aptarti būtinybę kreiptis į gydytoją, jei atsiranda infekcinės ligos požymių ar simptomų arba jei pacientas vartoja imuninę sistemą veikiančių vaistinių preparatų. Jei pasireiškia sunki infekcija, apsvastykite pagreitinotos eliminacijos iš organizmo procedūrą.

2. Priminimas, kad pacientams ar teisiniams atstovams reikia duoti Paciento edukacinę kortelę (įrašius savo kontaktinius duomenis) ir, jei reikia, duoti pakaitinę Paciento edukacinę kortelę.

3. Priminimas reguliariai su pacientu ar teisiniu atstovu aptarti Paciento edukacinės kortelės turinį kiekvienos konsultacijos metu bent kartą per metus gydymo metu.

4. Paciento paskatinimas, kad jis kreiptųsi į savo IS ar bendrosios praktikos gydytoją, jei atsiranda bet kuris iš Paciento edukacinėje kortelėje aptariamų požymių ir simptomų.

5. Informacija apie pasirenkamą periodinio priminimo pacientams paslaugą IS „One to One“ tinklalapyje apie nuolatinį veiksmingos kontracepcijos poreikį gydymo metu.

6. Pratęsiant gydymą ir išrašant naują receptą, turi būti tikrinamos nepageidaujamos reakcijos, aptariama esama rizika ir jų prevencija bei atliekami patikrinimai siekiant užtikrinti tinkamą stebėseną.

Pacientams skirta edukacinė kortelė yra suderinta su ženklinimo informacija ir joje yra toliau išvardyti svarbiausi elementai.

1. Priminimas ir pacientui, ir visiems į jo gydymą įtrauktiems SPS, kad pacientas yra gydomas teriflunomidu, t. y. vaistiniu preparatu:

- kurio negalima vartoti nėščioms moterims;
- kurio vartojančios vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą;
- prieš kurio vartojimą būtina patikrinti, ar moteris nėra nėščia;
- kuris sukelia poveikį kepenų funkcijai;
- kuris sukelia poveikį kraujo ląstelių kiekiui ir imuninei sistemai.

2. Mokomoji informacija pacientui apie svarbius šalutinius poveikius:

- Atkreipti dėmesį į tam tikrus požymius ir simptomus, kurie gali rodyti kepenų ligą ar infekcinę ligą, bei nedelsiant kreiptis į savo gydytoją ar SPS, jei atsiranda bet kuris nurodytas požymis ar simptomas.
- Priminti vaistinio preparato vartojančioms moterims, kad pasakytų savo gydytojui, jei maitina krūtimi.
- Priminti vaisingo amžiaus moterims, įskaitant merginas ir jų tėvus ar globėjus:
 - taikyti veiksmingą kontracepciją gydymo teriflunomidu metu ir po jo;
 - kad gydytojas pateiks informacijos dėl galimos rizikos vaisiui ir būtinybės taikyti veiksmingą kontracepciją;
 - jei moteris mano, kad ji galėjo pastoti, būtina nedelsiant nutraukti teriflunomido vartojimą ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.
- Priminti tėvams ar globėjams ar merginoms:
 - kad būtina kreiptis į gydytoją, kai merginai pirmąjį kartą prasideda menstruacijos, kad ji būtų pakonsultuota dėl galimos rizikos vaisiui ir kontracepcijos būtinybės;
- Jeigu vaisingo amžiaus moteris pastoja:
 - priminti pacientei ir SPS apie pagreitinotos eliminacijos procedūrą.
- Priminti pacientams, kad jie parodytų Paciento edukacinę kortelę gydytojams ar SPS, kurie yra įtraukti į jo medicininę priežiūrą (ypač jei yra būklė, kai būtina skubi medicininė pagalba, ir (arba) jei į paciento gydymą įtraukiamas naujas gydytojas ar SPS).
- Užrašyti primojo vaistinio preparato skyrimo datą ir jo skyrusio specialisto kontaktinius duomenis.

3. Paskatinimas, kad pacientas atidžiai perskaitytų pakuotės lapelį.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės
teriflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 7 mg teriflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/838/006 28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

AUBAGIO 7 MG

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės
teriflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 7 mg teriflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Kalendorinės dienos

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Daugiau informacijos apie AUBAGIO
Bus įtrauktas QR kodas + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DĖKLO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUBAGIO 7 mg

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės
teriflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 14 mg teriflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
84 (3 dėklai po 28) plėvele dengtos tabletės
98 (7 dėklai po 14) plėvele dengtos tabletės
10x1 plėvele dengtos tabletė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

AUBAGIO 14 MG

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės
teriflunomidum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 14 mg teriflunomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

Kalendorinės dienos

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Daugiau informacijos apie AUBAGIO
Bus įtrauktas QR kodas + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****19. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****20. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUBAGIO 14 mg tabletės
teriflunomidum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi Winthrop Industrie

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ DĖKLE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

AUBAGIO 14 mg

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės teriflunomidas (*teriflunomidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra AUBAGIO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant AUBAGIO
3. Kaip vartoti AUBAGIO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti AUBAGIO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra AUBAGIO ir kam jis vartojamas

Kas yra AUBAGIO

AUBAGIO sudėtyje yra veikliosios medžiagos teriflunomido, imunomodulatoriaus, kuris imuninę sistemą pakoreguoja taip, kad ji nepultų nervų sistemos.

Kam AUBAGIO vartojamas

AUBAGIO vartojamas gydyti suaugusius pacientus ir vaikus bei paauglius (vyresnius kaip 10 metų), sergančius recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (IS).

Kas yra išsėtinė sklerozė

IS yra ilgalaikė liga, paveikianti centrinę nervų sistemą (CNS). CNS sudaro galvos ir nugaros smegenys. Sergant išsėtine skleroze, uždegimas pažeidžia apsauginį CNS nervų dangalą (vadinamą mielinu). Toks mielino nykimas vadinamas demielinizacija. Tai stabdo tinkamą nervų veiklą.

Žmonės, sergantys recidyvuojančia išsėtinės sklerozės forma, patiria pasikartojančius fizinių simptomų priepuolius (atkryčius), kuriuos sukelia netinkama jų nervų veikla. Kiekvieno paciento simptomai gali būti skirtingi, bet paprastai būna:

- sunku vaikščioti;
- regėjimo problemos;
- pusiausvyros problemos.

Simptomai po atkryčio gali visiškai išnykti, tačiau laikui bėgant, kai kurios problemos tarp atkryčių gali išlikti. Tai gali sukelti fizinę negalią, galinčią trukdyti kasdieninei veiklai.

Kaip AUBAGIO veikia

AUBAGIO padeda apsaugoti nuo imuninės sistemos atakų prieš centrinę nervų sistemą, kadangi ribojamas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) kiekio didėjimas. Tai apriboja uždegimą, kuris sukelia nervų pažeidimą sergant IS.

2. Kas žinotina prieš vartojant AUBAGIO

AUBAGIO vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija teriflunomidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu po teriflunomido ar leflunomido pavartojimo buvo pasireiškę sunkus odos išbėrimas ar odos lupimasis, pūslių susidarymas ir (arba) buvo atsiradę burnos opų;
- jei Jūsų kepenų funkcija sutrikusi;
- jeigu esate **nėščia**, manote, kad galbūt esate nėščia arba žindote kūdikį;
- jei turite sunkių problemų, veikiančių imuninę sistemą, pvz., įgytą (akvizitinį) imunodeficito sindromą (AIDS);
- jei turite sunkių problemų dėl kaulų čiulpų arba jei yra mažas eritrocitų arba leukocitų kiekis kraujyje, arba per mažas kraujo plokštelių kiekis;
- jei sergate sunkia infekcine liga;
- jei yra labai sutrikusi Jūsų inkstų funkcija ir būtinas gydymas dializėmis;
- jei kraujyje yra labai mažas baltymų kiekis (hipoproteinemija).

Jei abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti AUBAGIO, jeigu:

- sergate kepenų ligomis ir (arba) vartojate daug alkoholio. Gydytojas atliks kraujo tyrimus prieš gydymą ir jo metu, kad patikrintų Jūsų kepenų veiklą. Jei tyrimo duomenys rodo kepenų problemas, gydytojas gali nutraukti gydymą AUBAGIO. Žr. 4 skyrių;
- yra padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija), nesvarbu, ar jis valdomas vaistais, ar ne. AUBAGIO gali sukelti kraujospūdžio padidėjimą. Jūsų gydytojas prieš pradedant gydymą ir vėliau reguliariai matuos Jūsų kraujospūdį. Žr. 4 skyrių;
- sergate infekcine liga. Prieš vartojant AUBAGIO, gydytojas įsitikins, kad kraujyje turite pakankamai baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių. AUBAGIO mažina baltųjų ląstelių kiekį kraujyje ir tai gali bloginti Jūsų gebėjimą kovoti su infekcija. Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų baltųjų kraujo ląstelių kiekį, jei Jūs manote, kad sergate bet kokia infekcine liga. Gydant teriflunomidu gali pasireikšti pūslelinės (*herpes*) viruso sukeltos infekcinės ligos, įskaitant burnos pūslelinę ar juostinę pūslelinę. Kai kuriais atvejais atsirado sunkių komplikacijų. Jeigu įtariate, kad Jums pasireiškė bet kokie pūslelinės viruso sukeltos infekcinės ligos simptomai, turite nedelsdami apie tai pasakyti gydytojui. Žr. 4 skyrių;
- Jums pasireiškė sunkios odos reakcijos;
- Jums pasireiškė kvėpavimo sutrikimo simptomų;
- jaučiate plaštakų ir pėdų silpnumą, užtirpimą ir skausmą;
- ketinate skiepytis;
- kartu su AUBAGIO vartojate leflunomidą;
- keičiate gydymą į AUBAGIO ar nutraukiate gydymą AUBAGIO ir pradedate vartoti kito vaisto;
- jeigu jums bus atliekamas specialus kraujo tyrimas (kalcio kiekiui nustatyti). Gali būti neteisingai nustatytas mažas kalcio kiekis.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jeigu gydymo AUBAGIO metu atsiranda odos opų arba pablogėja žaizdų gijimas;
- jeigu Jums bus atliekama ar neseniai buvo atlikta didelė operacija arba jeigu po operacijos vis dar yra neužgijusi žaizda, nes AUBAGIO gali pabloginti žaizdų gijimą.

Kvėpavimo sistemos reakcijos

Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė neaiškių priežasčių sukeltas kosulys ir dusulys. Gydytojas gali atlikti papildomus tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

AUBAGIO nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 10 metų vaikams, kadangi tyrimų su tokio amžiaus IS sergančiais pacientais neatlikta.

Aukščiau paminėti įspėjimai ir atsargumo priemonės galioja ir vaikams. Toliau pateikiama informacija yra svarbi vaikams ir jų globėjams:

- teriflunomidu gydomiems pacientams buvo kasos uždegimo atvejų. Jeigu įtariamas kasos uždegimas, Jūsų vaiko gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus.

Kiti vaistai ir AUBAGIO

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- leflunomidą, metotreksatą ir kitus vaistus, kurie veikia imuninę sistemą (jie dažnai vadinami imunosupresantais arba imunomodulatoriais);
- rifampiciną (vaistą tuberkuliozei ir kitokioms infekcinėms ligoms gydyti);
- karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną nuo epilepsijos;
- jonažolės preparatus (vaistažolių preparatą nuo depresijos);
- repaglinidą, pioglitazoną, nateglinidą arba rosiglitazoną nuo diabeto;
- daunorubiciną, doksorubiciną, paklitakselį ar topotekaną nuo vėžio;
- duloksetiną nuo depresijos, šlapimo nelaikymo ar inkstų ligos sergant cukriniu diabetu;
- alosetroną sunkiam viduriavimui valdyti;
- teofiliną nuo astmos;
- tizanidiną (raumenis atpalaiduojantį preparatą);
- varfariną, t. y. antikoagulantą, kuris vartojamas kraujui skystinti, kad būtų išvengta kraujo krešulių susiformavimo;
- geriamuosius kontraceptikus (kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio);
- cefaklorą, benzilpeniciliną (peniciliną G), ciprofloksaciną infekcinėms ligoms gydyti;
- indometaciną, ketoprofeną nuo skausmo ar uždegimo;
- furozemidą nuo širdies ligos;
- cimetidiną skrandžio rūgštingumui sumažinti;
- zidovudiną nuo AIDS;
- rozuvastatiną, simvastatiną, atorvastatiną, pravastatiną hipercholesterolemijai (dideliam cholesterolio kiekiui) gydyti;
- sulfasalaziną, kuriuo gydomos uždegimu pasireiškiančios žarnyno ligos ar reumatoidinis artritas;
- kolestiraminą, kurio vartojama esant dideliam cholesterolio kiekiui arba niežuliui mažinti sergant kepenų liga;
- aktyvintosios anglies, kuria mažinama vaistų ar kitų medžiagų absorbcija.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite AUBAGIO, jei esate arba manote, kad galite būti **nėščia**. Jeigu esate nėščia arba pastojote vartodama AUBAGIO, kūdikiui gali būti didesnė apsigimimų rizika. Vaisingo amžiaus moterims, nevartojančioms patikimų kontracepcijos priemonių, šio vaisto vartoti negalima.

Jeigu Jūsų AUBAGIO vartojančiai dukrai prasideda menstruacijos, apie tai turite pasakyti gydytojui, kuris pasirūpins, kad ji būtų pakonsultuota dėl kontracepcijos ir galimos rizikos pastojus.

Pasakykite savo gydytojui, jei po gydymo AUBAGIO nutraukimo planuojate pastoti, nes turite įsitikinti, kad prieš bandant pastoti, didžioji šio vaisto dalis iš Jūsų organizmo pašalinama. Toks savaiminis veikliosios medžiagos išsiskyrimas iš organizmo gali užtrukti iki 2 metų. Šį laikotarpį galima sutrumpinti iki kelių savaičių, vartojant tam tikrus vaistus, pagreitinančius AUBAGIO šalinimą iš organizmo.

Bet kuriuo atveju kraujo tyrimas turi patvirtinti, kad pakankamai veikliosios medžiagos pašalinama iš organizmo, taip pat reikia gydančio gydytojo patvirtinimo, kad AUBAGIO koncentracija kraujyje yra pakankamai maža, kad būtų galima pastoti.

Daugiau informacijos apie laboratorinius tyrimus gali suteikti Jūsų gydytojas.

Jei vartodama AUBAGIO arba per dvejus metus po gydymo nutraukimo įtariate, kad esate nėščia, nutraukite AUBAGIO vartojimą ir **nedelsdama** kreipkitės į savo gydytoją, kad patvirtintų nėštumą.

Jei testas rodo, kad esate nėščia, gydytojas gali pasiūlyti gydymą tam tikrais vaistais, kad AUBAGIO greitai ir pakankamai pašalintų iš organizmo, nes tai gali sumažinti riziką Jūsų kūdikiui.

Kontracepcija

Gydymo AUBAGIO metu ir baigus gydymą turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Teriflunomidas kraujyje lieka ilgą laiką po to, kai nutraukiamas jo vartojimas. Baigus gydymą, ir toliau naudokite veiksmingą kontracepcijos metodą.

- Jį taikykite tol, kol AUBAGIO koncentracijos kraujyje bus pakankamai mažos – tai patikrins Jūsų gydytojas.
- Pasitarkite su savo gydytoju dėl geriausiai Jums tinkančio būdo ir bet kokios galimybės prireikus pakeisti kontracepcijos priemones.

Nevartokite AUBAGIO žindymo metu, nes teriflunomidas išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

AUBAGIO gali sukelti svaigulį, kuris gali sutrikdyti gebėjimą sutelkti dėmesį ir reaguoti. Jeigu jaučiate tokį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

AUBAGIO sudėtyje yra laktozės

AUBAGIO sudėtyje yra laktozės (tai cukraus tipas). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

AUBAGIO sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti AUBAGIO

Gydymą AUBAGIO prižiūrės gydytojas, turintis išsėtinės sklerozės gydymo patirties.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra viena 14 mg tabletė per parą.

Vaikams ir paaugliams (10 metų ir vyresniems)

Dozė priklauso nuo kūno svorio:

- vaikams, kurių kūno svoris yra didesnis kaip 40 kg: viena 14 mg tabletė per parą;
- vaikams, kurių kūno svoris yra 40 kg arba mažesnis: viena 7 mg tabletė per parą.

Vaikams ir paaugliams, kurių stabilus kūno svoris tampa didesnis kaip 40 kg, gydytojas nurodys dozę keisti į vieną 14 mg tabletę per parą.

Vartojimo būdas / metodas

AUBAGIO skirtas vartoti per burną. Vartojama po vieną AUBAGIO dozę kiekvieną dieną bet kuriuo paros laiku.

Reikia nuryti visą tabletę užgeriant vandeniu.

AUBAGIO gali būti vartojamas su maistu ar be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę AUBAGIO dozę?

Jei išgėrėte per daug AUBAGIO, tuojau pat kreipkitės į gydytoją. Gali pasireikšti šalutinis poveikis, panašus į išvardytą toliau esančiame 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti AUBAGIO

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Kitą dozę gerkite numatytu laiku.

Nustojus vartoti AUBAGIO

Nenustokite vartoti AUBAGIO ir nekeiskite dozės pirmiau nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, galimas šis šalutinis poveikis:

Sunkus šalutinis poveikis

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti arba tapti sunkus, ir jei Jums pasireiškia bet kuris paminėtas poveikis, **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kasos uždegimas, kurio simptomai gali būti pilvo skausmas, pykinimas arba vėmimas (dažnis yra „dažnas“ vaikams ir „nedažnas“ suaugusiems pacientams).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- alerginės reakcijos, kurių simptomai gali būti išbėrimas, dilgėlinė, lūpų, liežuvio ar veido tinimas arba staigus sunkumas kvėpuoti;
- sunkios odos reakcijos, kurių simptomai gali būti odos išbėrimas, pūslės, karščiavimas ar opos burnoje;
- sunkios infekcijos ar sepsis (potencialiai pavojingos gyvybei infekcijos tipas), kurių simptomai gali būti aukšta temperatūra, drebėjimas, šaltkrėtis, sumažėjusi šlapimo srovė ar sumišimas;
- plaučių uždegimas, kurio simptomai gali būti dusulys ar nuolatinis kosulys.

Nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- sunki kepenų liga, kurios simptomai gali būti pageltusi oda ar akių baltymai, tamsesnis nei įprasta šlapimas, nepaaiškinamas pykinimas ir vėmimas arba pilvo skausmas.

Kitas šalutinis poveikis gali pasireikšti toliau išvardytu dažniu:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas;
- viduriavimas, šleikštulys;
- ALT aktyvumo padidėjimas (tam tikrų kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas), patvirtintas tyrimais;
- plaukų išretėjimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- gripas, viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, šlapimo takų infekcinė liga, bronchitas, sinusitas, gerklės skausmas ir sunkumas ryjant, cistitas, virusinis gastroenteritas, dantų infekcija, laringitas, grybelinė pėdų infekcinė liga;
- pūslelinės viruso sukeltos infekcinės ligos, įskaitant burnos pūslelinę ir juostinę pūslelinę, pasireiškiant tokiems simptomams kaip pūslės, deginimas, niežėjimas, odos tirpimas ar skausmas, paprastai vienoje viršutinės kūno dalies ar veido pusėje, kartu atsirandant ir kitų simptomų, tokių kaip karščiavimas ir silpnumas;
- laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai: buvo stebėta raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo (anemijos), kepenų ir baltųjų kraujo ląstelių tyrimų rezultatų pokyčių (žr. 2 skyrių) ir raumenų fermento (kreatino fosfokinazės) aktyvumo padidėjimo atvejų;
- lengvos alerginės reakcijos;
- nerimo jutimas;
- dilgčiojimas ir dygsėjimas, silpnumo pojūtis, tirpimas, dilgčiojimas arba skausmas apatinėje nugaros dalyje ar kojoje (išialgija), rankų ir pirštų tirpimas, deginimo pojūtis, dilgčiojimas arba skausmas (riešo kanalo sindromas);

- širdies plakimo pojūtis;
- padidėjęs kraujospūdis;
- šleikštulys (vėmimas), dantų skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas;
- bėrimas, spuogai;
- sausgyslių, sąnarių, kaulų skausmas, raumenų skausmas (griaučių raumenų skausmas);
- dažnesnis nei įprastai noras šlapintis;
- gausios mėnesinės;
- skausmas;
- energijos stygius ar silpnumas (astenija);
- kūno masės mažėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas (nesunki trombocitopenija);
- sustiprėję pojūčiai ar jautrumas, ypač odos, duriantis ar tvinkčiojantis vieno ar daugiau nervų skausmas, rankų ar kojų nervų problemos (periferinė neuropatija);
- nagų sutrikimai, sunkios odos reakcijos;
- potrauminis skausmas;
- psoriazė;
- burnos ar lūpų uždegimas;
- nenormalus riebalų (lipidų) kiekis kraujyje.
- gaubtinės žarnos uždegimas (kolitas).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- kepenų uždegimas ar pažeidimas.

Nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- padidėjęs kraujospūdis plaučių kraujagyslėse.

Vaikams (10 metų ir vyresniems) ir paaugliams

Aukščiau paminėtas šalutinis poveikis pasireiškia ir vaikams bei paaugliams. Toliau pateikiama informacija yra svarbi vaikams, paaugliams ir jų globėjams.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kasos uždegimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti AUBAGIO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir dėklo po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

AUBAGIO sudėtis

Veiklioji medžiaga yra teriflunomidas.

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės

- Kiekvienoje tabletėje yra 7 mg teriflunomido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo A natrio druska, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), talkas, makrogolis 8000, indigokarminas (E132) ir geltonasis geležies oksidas (E172) (žr. 2 skyrių „AUBAGIO sudėtyje yra laktozės“).

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės

- Kiekvienoje tabletėje yra 14 mg teriflunomido.
- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, kukurūzų krakmolos, mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo A natrio druska, hidroksipropilceliuliozė, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), talkas, makrogolis 8000, indigokarminas (E132) (žr. 2 skyrių „AUBAGIO sudėtyje yra laktozės“).

AUBAGIO išvaizda ir kiekis pakuotėje

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės)

Plėvele dengtos tabletės yra nuo labai šviesios žalsvai-melsvai pilkos iki šviesiai žalsvos-mėlynos spalvos šešiakampės plėvele dengtos tabletės su įspaudu vienoje pusėje („7“) ir išgraviruotu logotipu kitoje pusėje.

AUBAGIO 7 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėse, kuriose yra 28 tabletės dėklų pakuotėse su integruotomis lizdinėmis plokštelėmis.

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės)

Plėvele dengtos tabletės yra nuo šviesiai mėlynos iki pastelinės mėlynos spalvos penkiakampės plėvele dengtos tabletės su įspaudu vienoje pusėje („14“) ir išgraviruotu logotipu kitoje pusėje.

AUBAGIO 14 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamas kartono dėžutėse, kuriose yra:

- 14, 28, 84 ir 98 tabletės dėklų pakuotėse su integruotomis lizdinėmis plokštelėmis;
- 10x1 tabletė perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prancūzija

Gamintojas

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

arba

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

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

España

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvia

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelio ir paciento kortelės, kurioje pateikiama saugumo informacija, kopiją galite rasti pasinaudoję toliau nurodytu QR kodu.

Bus įtrauktas QR kodas + www.qr-aubagio-sanofi.eu