

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita

AUBAGIO 14-il mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 7 mg ta' teriflunomide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 77 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

AUBAGIO 14-il mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 14-il mg ta' teriflunomide.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 72 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 0.3 mg ta' sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita

Pillola eżagonali miksija b'rita ta' 7.5 mm ta' lewn griż jagħti fil-blu fl-aħdar ċar hafna sa blu fl-aħdar ċar, stampata fuq naħa waħda ('7') u mnaqqxa b'logo tal-korporazzjoni fuq in-naħa l-oħra.

AUBAGIO 14-il mg pilloli miksija b'rita

Pillola pentagonali miksija b'rita ta' 7.5 mm ta' lewn blu ċar sa blu pastell, stampata fuq naħa waħda ('14') u mnaqqxa b'logo tal-korporazzjoni fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

AUBAGIO hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi t'età ta' 10 snin u aktar bi sklerozi multipla (MS) li tirkadi u tbatti (jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 5.1 għal tagħrif importanti dwar il-popolazzjoni li giet ippruvata effikaċja għaliha).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' sklerozi multipla.

Pożoloġija

Adulti

Fl-adulti, id-doża rakkomandata ta' teriflunomide hija ta' 14-il mg darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika (10 snin u aktar)

F'pazjenti pedjatriki (t'età ta' 10 snin u 'l fuq), id-doża rakkomandata hija dipendenti fuq il-piż tal-ġisem:

- Pazjenti pedjatriki b'piż tal-ġisem >40 kg: 14 -il mg darba kuljum.
- Pazjenti pedjatriki b'piż tal-ġisem ≤40 kg: 7 mg darba kuljum.

Pazjenti pedjatriki li jilhq u piż tal-ġisem stabbli aktar minn 40 kg għandhom jinqalbu fuq 14-il mg darba kuljum.

Pilloli miksija b'rita jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

AUBAGIO għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkollhom 65 sena jew iktar minhabba dejta insuffiċjenti dwar is-sigurtà u l-effikaċja.

Indeboliment tal-kliwi

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ għal pazjenti b'indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliwi li ma tkunx qed issirihom id-dijalisi.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi li kienet qed issirihom id-dijalisi ma għewx evalwati. Teriflunomide huwa kontraindikata f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ għal pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied. Teriflunomide hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika (inqas minn 10 snin t'età)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' teriflunomide fit-tfal t'età inqas minn 10 snin ma għewx determinati. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksija b'rita huma għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ ma' ftit ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C).

Nisa tqal, jew nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunx qed jużaw kontraċezzjoni affidabbli matul il-kura b'teriflunomide u wara sakemm il-livelli tiegħu fil-plażma jkunu oġġla minn 0.02 mg/l (ara sezzjoni 4.6). It-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.6).

Nisa li jkunu qed iredgħu (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti bi stati ta' immunodeficienza severa, eż. is-sindromu ta' immunodeficienza akkwizita (AIDS).

Pazjenti b'indeboliment sinifikanti fil-funzjoni tal-mudullun jew anemija, lewkopenija, newtropenija jew tromboċitopenija sinifikanti.

Pazjenti b'infekzjoni severa attiva sakemm ifiequ (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li tkun qed issirihom id-dijalisi, minhabba li m'hemmx biżżejjed esperjenza klinika disponibbli f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Pazjenti b'ipoproteinemija severa, eż. fis-sindrome nefrotiku.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Monitoraġġ

Qabel il-kura

Qabel tinbeda l-kura b'teriflunomide għandhom jiġu evalwati dawn li ġejjin:

- Pressjoni tad-demm
- Alanine aminotransferase/glutamic pyruvic transaminase fis-serum (ALT/SGPT)
- Għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demm li jinkludi għadd ta' ċelluli tad-demm bojod u plejtlits bid-differenzjal.

Waqt il-kura

Waqt il-kura b'teriflunomide dawn li ġejjin għandhom jiġu mmonitorjati:

- Pressjoni tad-demm
 - Iċċekkjata perijodikament
- Alanine aminotransferase/glutamic pyruvic transaminase fis-serum (ALT/SGPT)
 - L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu evalwati mill-inqas kull erba' ġimgħat waqt l-ewwel 6 xhur ta' trattament u mbagħad b'mod regolari.
 - Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ addizzjonali meta AUBAGIO jingħata lil pazjenti li diġà għandhom disturbi fil-fwied, jingħata ma' mediċini li jistgħu jkunu epatotossiċi jew skont kif indikat minn sinjali u sintomi kliniċi bħal dardir li m'għandu ebda spjegazzjoni, rimettar, uġiġh addominali, gheja, anoressija jew suffeja u/jew awrina skura. L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu evalwati kull ġimgħatejn waqt l-ewwel 6 xhur ta' trattament u mill-inqas kull 8 ġimgħat wara dan il-perijodu għal mill-inqas sentejn minn meta beda t-trattament.
 - Għal židiet fl-ALT (SGPT) li jkunu bejn darbtejn u tliet darbiet l-ogħla limitu tan-normal, il-monitoraġġ għandu jsir kull ġimgħa.
- Għandu jsir għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demm ibbażat fuq is-sinjali u s-sintomi kliniċi (eż. infezzjonijiet) waqt il-kura.

Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata

Teriflunomide jiġi eliminat bil-mod mill-plażma. Mingħajr proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata, hemm medja ta' 8 xhur biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' inqas minn 0.02 mg/l, għalkemm minhabba varjazzjoni individwali fit-tneħħija tas-sustanza dan jista' jiehū sa sentejn. Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata tista' tintuża fi kwalunkwe hin wara t-twaqqif ta' teriflunomide (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.2 għad-dettalji tal-proċedura).

Effetti fuq il-fwied

Židiet fl-enzimi tal-fwied ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Dawn iż-żidiet seħhew fil-biċċa l-kbira tagħhom matul l-ewwel 6 xhur tal-kura.

Ġew osservati każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżati mill-mediċina (DILI- *drug-induced liver injury*) waqt it-trattament b'teriflunomide, xi kultant b'theddida għall-ħajja. Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' DILI seħhew wara perijodu ta' żmien ta' bosta ġimgħat jew bosta xhur minn meta nbeda t-trattament b'teriflunomide, iżda DILI jista' jseħh ukoll bl-użu għal tul ta' żmien.

Ir-riskju ta' židiet fl-enzimi tal-fwied u DILI b'teriflunomide jista' jkun oghla f'pazjenti b'disturb tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, trattament fl-istess hin b'mediċini oħra epatotossiċi u/jew il-konsum ta' kwantitajiet sostanzjali ta' alkohol. Il-pazjenti għandhom għalhekk jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied.

It-terapija b'teriflunomide għandha titwaqqaf u proċedura t'eliminazzjoni ta' malajr kkunsidrata jekk ikun hemm suspett ta' hsara fil-fwied. Jekk jiġu kkonfermati livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied (aktar minn 3-darbiet il-ULN), it-terapija b'teriflunomide għandu jitwaqqaf.

F'każ ta' twaqqif fit-trattament, it-testijiet tal-fwied għandhom jibqgħu jsiru sakemm il-livelli tat-transaminase jiġu lura għan-normal.

Ipoproteinimija

Billi teriflunomide jehel hafna mal-proteini u billi t-twahħil jiddependi fuq il-konċentrazzjonijiet tal-albumina, il-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide mhux imwahħal fil-plażma huma mistennija li jiżiedu f'pazjenti b'ipoproteinemija, eż. fis-sindrome nefrotiku. Teriflunomide m'għandux jintuża f'pazjenti b'kundizzjonijiet ta' ipoproteinemija severa.

Pressjoni tad-demem

Żieda fil-pressjoni tad-demem tista' ssehh matul il-kura b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi ċekkjata qabel il-bidu tal-kura b'teriflunomide, u perjodikament minn hemm 'il quddiem. Iż-żieda fil-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmaniġġjata b'mod adattat qabel u matul il-kura b'teriflunomide.

Infezzjonijiet

Il-bidu tal-kura b'teriflunomide għandu jiġi mdewwem f'pazjenti b'infezzjoni severa attiva sakemm tfieq. Fi studji kkontrollati bi placebo, l-ebda żieda f'infezzjonijiet serji ma giet osservata b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.8).

Ġew irrapportati każijiet ta' infezzjonijiet bil-virus tal-herpes, inkluż herpes orali u herpes zoster, b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.8), b'xi whud minnhom ikunu serji, inkluż meningoencefalite erpetika u disseminazzjoni tal-herpes. Dan jista' jsehh f'kwalunkwe hin matul it-trattament.

Ibbażat fuq l-effett immunomodulatorju ta' teriflunomide, jekk pazjent jiżviluppa kwalunkwe infezzjoni serja, is-sospensjoni tal-kura b'AUBAGIO għandha tiġi kkunsidrata u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu evalwati mill-ġdid qabel il-bidu mill-ġdid tat-terapija. Minhabba l-half-life imtawla, l-eliminazzjoni aċċelerata b'cholestyramine jew bil-faham tista' tiġi kkunsidrata.

Pazjenti li jkunu qed jirċievu AUBAGIO għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw sintomi ta' infezzjonijiet lil tabib. Pazjenti b'infezzjonijiet attivi akuti jew kroniċi m'għandhomx jibdew il-kura b'AUBAGIO sakemm l-infezzjoni(jiet) tfieq.

Is-sigurtà ta' teriflunomide f'individwi b'infezzjoni ta' tuberkulożi moħbija mhijiex magħrufa, għax l-eżami għat-tuberkulozi ma twettaqx b'mod sistematiku fl-istudji kliniċi. Pazjenti li ttestjaw pożittiv fl-eżami għat-tuberkulozi għandhom jiġi trattati bil-prattika medika standard qabel it-terapija.

Reazzjonijiet respiratorji

F'kuntast ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew rappurtati mard tal-interstizju tal-pulmun (ILD) kif ukoll każijiet ta' ipertensjoni pulmonarja b'teriflunomide.

Ir-riskju jista' jiżdied f'pazjenti li kellhom passat mediku ta' ILD.

ILD jista' jsehh b'mod akut f'kwalunkwe żmien waqt it-terapija bi preżentazzjoni klinika li tvarja. ILD jista' jkun fatali. Sintomi pulmonari li jkunu ġodda jew li jmorru għall-aġar, bħal sogħla persistenti u qtugħ ta' nifs, jistgħu jkunu raġuni għat-twaqqif tat-terapija u għal investigazzjoni addizzjonali, skont il-htieġa. Jekk ikun meħtieġ li l-prodott mediċinali jitwaqqaf, wiehed għandu jikkonsidra li jibda proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata.

Effetti ematoloġiċi

Kien osservat tnaqqis medju ta' inqas minn 15% mil-linja bażi li jaffettwa l-għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demem bojod (ara sezzjoni 4.8). Bħala prekawzjoni, għadd shiħ riċenti taċ-ċelluli tad-demem, li jinkludi għadd ta' ċelluli tad-demem bojod u plejtlits bid-differenzjal, għandu jkun disponibbli qabel il-bidu tal-kura u l-għadd

shih tač-ċelluli tad-demem għandu jiġi evalwat matul it-terapija kif indikat mis-sinjali u sintomi kliniċi (eż., infezzjonijiet).

F'pazjenti b'anemija, lewkopenija u/jew tromboċitopenija li kienu jeżistu minn qabel, kif ukoll f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-mudullun jew daww li qegħdin f'riskju ta' trażżin tal-mudullun, ir-riskju ta' disturbi ematoloġiċi jiżdied. Jekk dawn l-effetti jseħħu, għandha tiġi kkunsidrata l-proċedura ta' eliminazzjoni aċċellerata (ara hawn fuq) biex jitnaqqsu l-livelli ta' teriflunomide fil-plażma. F'każijiet ta' reazzjonijiet ematoloġiċi severi, li jinkludu panċitopenija, AUBAGIO u kwalunkwe kura mijelosoppressiva fl-istess hin iridu jitwaqqfu u għandha tiġi kkunsidrata proċedura ta' eliminazzjoni aċċellerata ta' teriflunomide.

Reazzjoniet tal-ġilda

B'AUBAGIO ġew irrapportati każijiet ta' reazzjonijiet serji tal-ġilda, xi kultant fatali li jinkludu s-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), n-nekrolisi epidermali tossika (TEN-*toxic epidermal necrolysis*) u reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS-*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

Jekk jiġu osservati reazzjonijiet fil-ġilda u/jew fil-mukwi (stomatite ulċerattiva), li jgħajmu s-suspett ta' reazzjonijiet severi mifruka kbar fil-ġilda (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika-sindrome ta' Lyell jew reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi), teriflunomide u kwalunkwe kura oħra possibbilment assoċjata jridu jitwaqqfu, u tinbeda proċedura aċċellerata immedjatement. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti m'għandhomx jiġu esposti għal teriflunomide mill-ġdid (ara sezzjoni 4.3).

Bidu ġdid ta' psorjasi (inkluża psorjasi pustulari) u aggravar ta' psorjasi pre-eżistenti ġie rrapportat waqt l-użu ta' teriflunomide. It-trattament ta' rtirar u proċedura ta' eliminazzjoni ta' aċċellerazzjoni jistgħu jiġu kkunsidrati billi jitqiesu l-mard tal-pazjent u l-istorja medika.

Newropatija periferali

Każijiet ta' newropatija periferali ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu AUBAGIO (ara sezzjoni 4.8). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti marru għall-aħjar wara t-twaqqif ta' AUBAGIO. Madankollu, kien hemm varjabilità kbira fir-riżultati finali, i.e. f'xi pazjenti n-newropatija għaddiet għalkollox u xi pazjenti kellhom sintomi persistenti. Jekk pazjent li jkun qed jiehu AUBAGIO jiżviluppa newropatija periferali kkonfermata, it-twaqqif tat-terapija b'AUBAGIO u t-twettiq tal-proċedura ta' eliminazzjoni aċċellerata għandhom jiġu kkunsidrati.

Tilqim

Żewġ studji kliniċi wrew li t-tilqim kontra neoantigeni (l-ewwel tilqima) jew kontra antigeni li diġà huma preżenti (espożizzjoni mill-ġdid) u li huma inattivati kienu sikuri u effettivi waqt il-kura b'AUBAGIO. L-użu ta' tilqim attenwat ħaj jista' jkollu riskju ta' infezzjonijiet u għalhekk għandu jiġi evitat.

Terapiji immunosoppressivi jew immunomodulanti

Billi leflunomide hu l-kompost oriġinali ta' teriflunomide, l-ġhoti ta' teriflunomide flimkien ma' leflunomide mhuwiex rakkomandat.

L-ġhoti flimkien ma' terapiji antineoplastiċi jew immunosoppressivi li jintużaw għal kura ta' MS ma ġiex evalwat. Studji dwar is-sigurtà, li fihom teriflunomide dam jingħata fl-istess hin ma' interferon beta jew ma' glatiramer acetate sa sena, ma żvelaw l-ebda tħassib speċifiku dwar is-sigurtà, iżda ġiet osservata rata ogħla ta' reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' terapija b'teriflunomide waħdu. Is-sigurtà fit-tul ta' dawn il-kombinazzjonijiet fil-kura ta' sklerozi multipla ma ġiex stabbilita.

Meta taqleb minn jew għal AUBAGIO

Ibbażat fuq id-dejta klinika relatata mal-ġħoti ta' teriflunomide fl-istess ħin ma' interferon beta jew ma' glatiramer acetate, l-ebda perjodu ta' stennija mhu meħtieġ meta jinbeda teriflunomide wara interferon beta jew glatiramer acetate jew meta jinbeda interferon beta jew glatiramer acetate, wara teriflunomide.

Minhabba l-half-life twila ta' natalizumab, esponiment fl-istess ħin, u għalhekk effetti immuni fl-istess ħin, jistgħu jdumu jseħħu minn xahrejn sa 3 xhur wara t-twaqqif ta' natalizumab jekk AUBAGIO jkun inbeda immedjatament. Għalhekk, il-kawtela hi meħtieġa meta taqleb pazjenti minn natalizumab għal AUBAGIO.

Ibbażat fuq il-half-life ta' fingolimod, intervall ta' 6 ġimgħat mingħajr terapija hu meħtieġ għat-tneħħija miċ-ċirkolazzjoni u perjodu minn xahar sa xahrejn hu meħtieġ għall-limfoċiti biex jirritornaw lura għall-medda normali wara t-twaqqif ta' fingolimod. Li tibda AUBAGIO matul dan l-intervall se jirriżulta f'esponiment għal fingolimod fl-istess ħin. Dan jista' jwassal għal effett addittiv fuq is-sistema immuni u għalhekk, il-kawtela hi indikata.

F'pazjenti b'MS, il-medjan ta' $t_{1/2}$ kien ta' madwar 19 -il jum wara dożi ripetuti ta' 14-il mg. Jekk tittiehed deċiżjoni biex titwaqqaf il-kura b'AUBAGIO, matul l-intervall ta' 5 half-lives (madwar 3.5 xhur, għalkemm dan jista' jkun itwal fxi pazjenti), li tibda terapiji oħrajn se jirriżulta f'esponiment fl-istess ħin għal AUBAGIO. Dan jista' jwassal għal effett addittiv fuq is-sistema immuni u għalhekk, il-kawtela hi indikata.

Tfixkil fil-kalkolu tal-livelli tal-kalċju jonizzat

Skont it-tip ta' analizzatur tal-kalċju jonizzat li jintuża (e.ż. analizzatur tal-gass fid-demm), l-evalwazzjoni tal-livelli tal-kalċju jonizzat tista' turi valuri mnaqqs fałzi waqt il-kura b'leflunomide u/jew teriflunomide (il-metabolit attiv ta' leflunomide). Għalhekk, il-kredibilità tal-livelli osservati tal-kalċju jonizzat tista' tkun dubjuża f'pazjenti taħt kura b'leflunomide jew teriflunomide. F'każ ta' evalwazzjoni dubjuża, huwa rrakkomandat li tikkalkula l-konċentrazzjoni tal-kalċju fis-serum agġustat skont it-total tal-albumina.

Popolazzjoni pedjatrika

Pankreatite

Fil-prova klinika pedjatrika, każijiet ta' pankreatite, xi wħud akuti, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi kliniċi kienu jinkludu wġiġħ addominali, nawseja u/jew rimettar. Il-livelli tal-amylase u l-lipase fis-serum kienu għoljin f'dawn il-pazjenti. Iż-żmien sakemm deħru s-sintomi varja minn ftit xhur sa tliet snin. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, għandhom jinkisbu l-livelli tal-enzimi pankreatiċi u parametri laboratorji relatati. Jekk tiġi kkonfermata pankreatite, teriflunomide għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda proċedura aċċelerata t'eliminazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Lactose

Billi l-pilloli AUBAGIO fihom il-lactose, pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew ta' assorbiment ħażin ta' glucose-galactose, m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid prattikament "mingħajr sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' sustanzi oħra fuq teriflunomide

Ir-rotta ta' bijotrasformazzjoni primarja għal teriflunomide hija l-idrolisi, b'ossidazzjoni li hi rotta minuri.

Stimulaturi qawwijin taċ-ċitokroma P450 (CYP) u tat-trasportaturi

L-ghoti flimkien ta' doži ripetuti (600 mg darba kuljum għal 22 jum) ta' rifampicin (stimulatur ta' CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), kif ukoll stimulatur tat-trasportaturi tal-effluss glikoproteina P [P-gp] u proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider [BCRP] ma' teriflunomide (doża waħda ta' 70 mg) wasslu għal tnaqqis ta' madwar 40% fl-esponiment għal teriflunomide. Rifampicin u stimulatori magħrufa potenti oħrajn ta' CYP u tat-trasportaturi bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin u St John's Wort għandhom jintużaw b'kawtela matul it-terapija b'teriflunomide.

Cholestyramine jew faħam attiv

Hu rakkomandat li pazjenti li jkunu qed jirċievu teriflunomide ma jiġux ikkurati b'cholestyramine jew faħam attiv għax dan iwassal għal tnaqqis mgħaġġel u sinifikanti fil-koncentrazzjoni tal-plażma hliet jekk eliminazzjoni aċċelerata tkun mixtieqa. Il-mekkaniżmu hu maħsub li hu permezz ta' interruzzjoni ta' riċiklaġġ enteroepatiku u/jew dijalisi gastrointestinali ta' teriflunomide.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' teriflunomide fuq sustanzi oħra

L-effett ta' teriflunomide fuq substrat CYP2C8: repaglinide

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u tal-AUC (1.7 u 2.4 darbiet rispettivament) ta' repaglinide, wara l-ghoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide, u dan jissuggerixxi li teriflunomide hu inibitur ta' CYP2C8 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP2C8, bħal repaglinide, paclitaxel, pioglitazone jew rosiglitazone, għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura b'teriflunomide.

L-effett ta' teriflunomide fuq kontraċettivi orali: 0.03 mg ethinylestradiol u 0.15 mg levonorgestrel

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.58 u 1.54 darbiet, rispettivament) ta' ethinylestradiol, u fis- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ (1.33 u 1.41 darbiet, rispettivament) ta' levonorgestrel, wara l-ghoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide. Filwaqt li din l-interazzjoni ta' teriflunomide mhix mistennija li taffettwa b'mod avvers l-effikaċja ta' kontraċettivi orali, dan għandu jiġi kkunsidrat meta tintgħażel jew tinbidel il-kura kontraċettiva orali użata flimkien ma' teriflunomide.

L-effett ta' teriflunomide fuq substrat ta' CYP1A2: kaffeina

Doži ripetuti ta' teriflunomide naqqsu l-medja tas- C_{max} u l-AUC ta' kaffeina (substrat ta' CYP1A2) bi 18% u 55%, rispettivament, u dan jissuggerixxi li teriflunomide jista' jkun induttur dgħajef ta' CYP1A2 *in vivo*. Għalhekk, prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn CYP1A2 (bħal duloxetine, alosetron, theophylline u tizanidine) għandhom jintużaw b'kawtela matul il-kura b'teriflunomide, għax l-użu tagħhom jista' jwassal għat-tnaqqis tal-effikaċja ta' dawn il-prodotti mediċinali.

L-effett ta' teriflunomide fuq warfarin

Doži ripetuti ta' teriflunomide ma kellhom l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' warfarin S, u dan jindika li teriflunomide mhuwiex inibitur jew induttur ta' CYP2C9. Madankollu, ġie osservat tnaqqis ta' 25% fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) massimu meta teriflunomide ingħata flimkien ma' warfarin meta mqabbel ma' warfarin waħdu. Għalhekk, meta warfarin jingħata flimkien ma' teriflunomide, huwa rakkomandat li l-INR jiġi segwit u mmonitrat mill-qrib.

L-effett ta' teriflunomide fuq substrati tat-trasportatur tal-anjoni organiċi 3 (OAT3)

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u tal-AUC (1.43 u 1.54 darbiet rispettivament) ta' cefaclor, wara l-ghoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide, u dan jissuggerixxi li teriflunomide hu inibitur ta' OAT3 *in vivo*. Għalhekk, meta teriflunomide jingħata flimkien ma' substrati ta' OAT3, bħal cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indometacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate u zidovudine, il-kawtela hi rakkomandata.

L-effett ta' teriflunomide fuq BCRP u/jew substrati ta' polypeptide B1 u B3 li jittrasportaw l-anjoni organiċi (OATP1B1/B3)

Kien hemm żieda fil-medja tas- C_{max} u l-AUC (2.65 u 2.51 darbiet, rispettivament) ta' rosuvastatin, wara l-ghoti ta' doži ripetuti ta' teriflunomide. Madankollu, ma deher li kien hemm l-ebda impatt ta' din iż-żieda fl-esponiment għal rosuvastatin fil-plażma fuq l-attività ta' HMG-CoA reductase. Għal rosuvastatin, tnaqqis ta' 50% fid-doża hu rakkomandat għall-ghoti flimkien ma' teriflunomide. Għal substrati oħrajn ta' BCRP (eż., methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) u l-familja ta' OATP, speċjalment l-inibituri ta' HMG-Co reductase (eż., simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) l-ghoti fl-istess hin ta' teriflunomide għandu wkoll isir b'kawtela. Il-pazjenti

għandhom jiġu mmnitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' esponiment eċċessiv għall-prodotti mediċinali u għandu jitqies it-tnaqqis fid-doża ta' dawn il-prodotti mediċinali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

L-użu fl-irġiel

Ir-riskju ta' tossiċità embrijufetali medjata mir-raġel permezz tal-kura b'teriflunomide hu kkunsidrat li hu baxx (ara sezzjoni 5.3).

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' teriflunomide f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Teriflunomide jista' jikkawża difetti serji tat-twelid meta jinghata waqt it-tqala. Teriflunomide m'għandux jinghata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu jgħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt u wara t-trattament sakemm il-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma tibqa' oghla minn 0.02 mg/l. Matul dan il-perjodu, in-nisa għandhom jiddiskutu kwalunkwe pjanijiet li jwaqqfu jew jibdlu l-kontraċezzjoni mat-tabib li qed jikkurhom. Tfal femminili u/jew ġenituri/kuraturi ta' tfal femminili għandhom jiġu mgħarrfa dwar il-htieġa li jikkuntattjaw l-ispeċjalista li qed jittrattahom ladarba t-tifla taħt trattament b'AUBAGIO tibda jkollha l-menstrwazzjoni. Pazjenti għodda li għandhom il-potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jiġu pprovduti b'pariri dwar il-kontraċezzjoni u l-possibbiltà ta' riskju għall-fetu. Għandu jiġi kkunsidrat li jiġu riferuti għal għand ginekologu.

Il-pazjenta għandha tinghata parir li jekk ikun hemm kwalunkwe dewmien fil-menstrwazzjoni jew kwalunkwe raġuni oħra ta' sospett ta' tqala, għandha twaqqaf AUBAGIO u tavża lit-tabib immedjatament biex isir test tat-tqala, u jekk dan ikun pożittiv, it-tabib u l-pazjenta għandhom jiddiskutu r-riskju għat-tqala. Hu possibbli li t-tnaqqis mgħaġġel tal-livell ta' teriflunomide fid-demm, billi titwettaq il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata deskritta hawn taħt, mal-ewwel dewmien fil-menstrwazzjoni, jista' jnaqqas ir-riskju għall-fetu. Għal nisa li jkun qad jirċievu kura b'teriflunomide u li jkun jixtiequ jgħorgu tqal, il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf u proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata hi rakkomandata sabiex tinkiseb aktar malajr konċentrazzjoni ta' inqas minn 0.02 mg/l (ara hawn taħt).

Jekk ma tintużax proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata, hu mistenni li l-livelli ta' teriflunomide fil-plażma jkun oghla minn 0.02 mg/l għal medja ta' 8 xhur, madankollu, f'xi pazjenti jistgħu jgħaddu sa sentejn biex tintlaħaq konċentrazzjoni ta' inqas minn 0.02 mg/l fil-plażma. Għalhekk, il-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide fil-plażma għandhom jitkejlu qabel ma mara tibda tipprova toħroġ tqila. Ladarba l-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma tiġi stabbilita li hi taħt 0.02 mg/l, il-konċentrazzjoni fil-plażma trid tiġi stmata mill-ġdid wara intervall ta' mill-inqas 14-il jum. Jekk iż-żewġ konċentrazzjonijiet fil-plażma jkun taħt 0.02 mg/l, mhux mistenni li jkun hemm riskju għall-fetu.

Għal tagħrif addizzjonali dwar l-ittestjar tal-kampjun, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq jew lir-rappreżentant lokali tiegħu (ara sezzjoni 7).

Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata

Wara li titwaqqaf il-kura b'teriflunomide:

- cholestyramine 8 g jinghata 3 darbiet kuljum għal perjodu ta' 11 -il jum, jew cholestyramine 4 g tliet darbiet kuljum jista' jintuża, jekk cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum ma jkunux ittollerat tajjeb,
- alternattivament, 50 g ta' trab ta' faħam attiv għall-ħalq jinghata kull 12 -il siegħa għal 11 -il jum.

Madankollu, anki wara kwalunkwe waħda mill-proċeduri ta' eliminazzjoni aċċelerata, hemm bżonn li ssir verifika permezz ta' 2 testijiet separati b'intervall ta' mill-inqas 14-il jum u perjodu ta' stennija ta' xahar u nofs bejn l-ewwel okkorrenza ta' konċentrazzjoni fil-plażma ta' inqas minn 0.02 mg/l u l-fertilizzazzjoni.

Kemm cholestyramine kif ukoll trab ta' faħam attiv jistgħu jinfluwenzaw l-assorbiment tal-estrogeni u l-progesteroni b'tali mod li kontraċezzjoni affidabbli b'kontraċettivi orali tista' ma tkunx iggarantita matul il-

proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata b'cholestyramine jew bit-trab ta' faħam attiv. L-użu ta' metodi ta' kontraċezzjoni alternattivi hu rakkomandat.

Treddigh

Studji fl-annimali urew li kien hemm eliminazzjoni ta' teriflunomide fil-ħalib tas-sider. Teriflunomide huwa kontraindikata waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Riżultati ta' studji fl-annimali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm m'hemmx dejta dwar il-bnedmin, l-ebda effett fuq il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa mhu antiċipat.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

AUBAGIO m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Fil-każ ta' reazzjonijiet avversi bħal sturdament, li ġie rrapportat b'leflunomide, il-kompost oriġinali, il-hila tal-pazjent biex jikkonċentra u jirreaġixxi kif suppost tista' tiġi indebolita. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti m'għandhomx isuqu jew jużaw magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti fil-pazjenti ttrattati b'teriflunomide (7 mg u 14 mg) kienu: l-uġigh ta' ras (17.8%, 15.7%), dijarea (13.1%, 13.6%), żieda fl-ALT (13%, 15%), dardir (8%, 10.7%) u alopeċja (9.8%, 13.5%). B'mod ġenerali, l-uġigh ta' ras, id-dijarea, id-dardir u l-alopeċja, kienu minn ħfief sa moderati, temporanji u kienu ftit il-każijiet li wasslu għat-twaqqif tal-kura.

Teriflunomide hu l-metabolit ewlieni ta' leflunomide. Il-profil tas-sigurtà ta' leflunomide f'pazjenti li jbatu minn artrite rewmatojde jew artrite psorjatika jista' jkun pertinenti meta wiehed jordna teriflunomide lil pazjenti b'MS.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Teriflunomide ġie evalwat f'total ta' 2,267 pazjent li ġew esposti għal teriflunomide (1,155 fuq teriflunomide 7 mg u 1,112 fuq teriflunomide 14-il mg) darba kuljum għal tul medjan ta' madwar 672 ġurnata f'erba' studji kkontrollati bi placebo (1,045 u 1,002 pazjent għal teriflunomide 7 mg u 14-il mg, rispettivament) u studju komparatur attiv wiehed (110 pazjenti f'kull wiehed mill-gruppi ta' kura b'teriflunomide) f'pazjenti b'forom ta' sklerozi multipla li tirkadi (Sklerozi Multipla li Tirkadi, RMS).

Imniżżla hawn taħt huma r-reazzjonijiet avversi rrapportati b'AUBAGIO fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, irrappurtati għal teriflunomide 7 mg jew 14 mg minn studji kliniċi f'pazjenti adulti. Il-frekwenzi ġew definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni tal-frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-serjetà tagħhom, bl-effetti li huma l-aktar serji jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Influwenza, Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, Infezzjoni fl-apparat tal-awrina,	Infezzjonijiet severi inkluz sepsis ^a			

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
		Bronkite, Sinožite, Faringite, Ċistite, Gastroenterite virali, Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes ^b , Infezzjoni fis-snien, Laringite, Tinea pedis				
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtrogenija ^b Anemija,	Tromboċitopenija ħafifa (plejtlits <100G/l)			
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjonijiet allergiċi ħfief	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (immedjati jew ritardati) li jinkludu l-anafilassi u l-angjoedima			.
Disturbi psikjatriċi		Ansjetà				
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Parestesija Xjatika, Sindrome tal-carpal tunnel,	Iperestesija, Nevralġija, Newropatija periferali			
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet				
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja ^b				
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Mard interstizjali tal-pulmun			Ipertensjoni pulmonarja
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Dardir	Pankreatite ^{b,c} Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, Rimettar, Uġiġħ fis-snien	Stomatite Kolite			
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fil-livell ta' alanine aminotransferase (ALT) ^b	Żieda fil-livell ta' gamma-glutamyltransferase (GGT) ^b Żieda fil-livell ta' aspartate aminotransferase ^b		Epatite akuta		Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (DILI)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Dislipidimja			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Alopeċja	Raxx, Akne	Disturbi fid-dwiefer, Psoriasi			

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
			(inkluz pustolosa) ^{a,b} Reazzjonijiet severi fil-ġilda ^a			
Disturbi muskolu-skelettriċi u tatesstuti konnettivi		Uġiġħ muskuloskelettriku, Mijalgja Artralġja				
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		Pollakijurija				
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Mestrwazzjoni esagerata				
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Uġiġħ, Astenja				
Investigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż, Tnaqqis fl-ġhadd tan-newtrofili ^b , Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod tad-demmm ^b , Żieda fil-livell ta' creatine phosphokinase fid-demmm				
Korriment, avvelenament u kumplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Uġiġħ wara xi trawma			

^a: jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni ta' deskrizzjoni dettaljata

^b: ara sezzjoni 4.4

^c: il-frekwenza hija “komuni” fit-tfal skont studju kliniku kkontollat fil-pedjatrija; il-frekwenza hija “mhux komuni” fl-adulti

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Alopeċja

L-alopeċja ġiet irrappurtata bħala xagħar jehfief, tnaqqis fid-densità tax-xagħar, xagħar jaqa', assoċjati jew le ma' bidla fil-mod kif jinhass ix-xagħar meta tmissu, fi 13.9 % tal-pazjenti kkurati b'14-il mg teriflunomide kontra 5.1 % f'pazjenti kkurati bi placebo. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ġew deskritti bħala mxerrda jew mifruxa fuq il-qorriegħa (l-ebda telf ta' xagħar kollu ma ġie rrapportat) u seħħew l-aktar matul l-ewwel 6 xhur u b'fejqan f'121 minn 139 (87.1%) tal-pazjenti kkurati b' teriflunomide 14 mg. It-twaqqif tal-kura minhabba l-alopeċja kien ta' 1.3% fil-grupp ta' 14-il mg teriflunomide 14-il mg kontra 0.1 % fil-grupp tal-placebo.

Effetti fuq il-fwied

Matul l-istudji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, ġie osservat dan li ġej:

Žieda fl-ALT (ibbażat fuq dejta tal-laboratorju) skont l-istat fil-linja bażi - Popolazzjoni tas-sigurtà fi studji kkontrollati bi placebo		
	Plaċebo (N=997)	Teriflunomide 14-il mg (N=1002)
>3 ULN	66/994 (6.6%)	80/999 (8.0%)
>5 ULN	37/994 (3.7%)	31/999 (3.1%)
>10 ULN	16/994 (1.6%)	9/999 (0.9%)
>20 ULN	4/994 (0.4%)	3/999 (0.3%)
ALT >3 ULN u TBILI >2 ULN	5/994 (0.5%)	3/999 (0.3%)

Židiet ħfief fi transaminases, ALT taht jew daqs 3 darbiet tal-ULN ġew osservati b'mod iktar frekwenti fi gruppi kkurati b'teriflunomide meta mqabbla mal-placebo. Il-frekwenza ta' židiet ta' iktar minn 3 darbiet tal-ULN u oġġla kienet ibbilanċjata fil-gruppi kollha ta' kura. Dawn iż-żidiet fit-transaminases seħħew l-iktar matul l-ewwel 6 xhur ta' kura u kienu reversibbli wara t-twaqqif tal-kura. Iż-żmien tal-irkuprar varja minn xhur sa snin.

Effetti fuq il-pressjoni tad-demm

Fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, ġie stabbilit dan li ġej:

- il-pressjoni sistolika tad-demm kienet >140 mm Hg fi 19.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 14-il mg/jum ta' teriflunomide meta mqabbla ma' 15.5% li kienu qed jirċievu placebo;
- il-pressjoni sistolika tad-demm kienet >160 mm Hg f'3.8% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 14-il mg/jum ta' teriflunomide meta mqabbla ma' 2.0% li kienu qed jirċievu placebo;
- il-pressjoni diastolika tad-demm kienet >90 mm Hg f'21.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 14-il mg/jum ta' teriflunomide meta mqabbla ma' 13.6% li kienu qed jirċievu placebo.

Infezzjonijiet

Fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjent adulti, ma ġiet osservata l-ebda žieda f'infezzjonijiet serji b'teriflunomide 14-il mg (2.7%) meta mqabbla mal-placebo (2.2%). Infezzjonijiet opportunistiċi serji seħħew f'0.2% minn kull grupp.

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew irrapportati infezzjonijiet severi, li jinkludu sepsis li xi kultant kienu fatali.

Effetti ematologiċi

Tnaqqis medju li jaffettwa l-ġhadd ta' ċelluli tad-demm bojod (WBC) (<15% mil-livelli fil-linja bażi, il-biċċa l-kbira tnaqqis fin-newtrofili u limfociti) ġie osservat fi provi kkontrollati bi placebo b'AUBAGIO f'pazjenti adulti, għalkemm tnaqqis ikbar ġie osservat f'xi pazjenti. It-tnaqqis fl-ġhadd medju mil-linja bażi seħħ matul l-ewwel 6 ġimgħat u mbagħad stabbilizza maż-żmien matul il-kura, iżda f'livelli mnaqqs (inqas minn tnaqqis ta' 15% mil-linja bażi). L-effett fuq l-ġhadd ta' ċelluli ħomor tad-demm (RBC) (<2%) u l-ġhadd tal-plejtlits (<10%) kien inqas notevoli.

Newropatija periferali

Fi studji kkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti, newropatija periferali, li tinkludi kemm polineuropatija kif ukoll mononeuropatija (eż., sindrome tal-carpal tunnel), ġiet irrappurtata b'mod iktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jiehdu teriflunomide milli f'pazjenti li kienu qed jiehdu placebo. Fl-istudji l-aktar importanti, ikkontrollati bi placebo, l-inċidenza ta' newropatija periferali kkonfermata permezz ta' studji dwar il-konduzzjoni fin-nervaturi kienet ta' 1.9% (17-il pazjent minn 898) fuq 14-il mg ta' teriflunomide, meta mqabbla ma' 0.4% (4 pazjenti minn 898) fuq placebo. Il-kura twaqqfet f'5 pazjenti b'newropatija periferali fuq teriflunomide 14-il mg. L-irkuprar wara t-twaqqif tal-kura ġie rappurtat f'4 minn dawn il-pazjenti.

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)

Ma jidherx li hemm žieda fir-riskju ta' tumuri malinni b'teriflunomide fl-esperjenza tal-provi kliniċi. Ir-riskju ta' tumuri malinni, b'mod partikolari ta' disturbi limfoproliferattivi, jiżdied bl-użu ta' xi sustanzi oħrajn li jaffettwaw is-sistema immuni (effett tal-klassi).

Reazzjonijiet severi fil-ġilda

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew irrapportati każijiet severi ta' reazzjonijiet fil-ġilda b'teriflunomide (ara sezzjoni 4.4).

Astenja

F'studji kkontrollati bil-placebo f'pazjenti adulti, il-frekwenzi għal astenja kienu ta' 2.0%, 1.6% u 2.2% fil-grupp ta' placebo, teriflunomide 7 mg u teriflunomide 14 -il mg ,rispettivament.

Psoriasi

F'studji kkontrollati bil-placebo, il-frekwenzi għal psoriasis kienu 0.3%, 0.3% u 0.4% fil-grupp ta' placebo, teriflunomide 7 mg u teriflunomide 14 -il mg, rispettivament.

Disturbi gastrointestinali

B'teriflunomide fl-adulti, ġiet irrapportata pankreatite b'mod mhux frekwenti fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq, inkluż każijiet ta' pankreatite nekrotizzanti u psewdoċista pankreatika. Avvenimenti pankreatiċi jistgħu jsejnhu f'kwalunkwe hin matul it-trattament b'teriflunomide, li jistgħu jwasslu għal dħul fi sptar u/jew il-htieġa ta' trattament korrettiv.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà osservat f'pazjenti pedjatriċi (minn 10 sa 17 -il sena) li kienu qed jirċievu teriflunomide kuljum kien simili għal dak li deher f'pazjenti adulti. Madankollu, fl-istudju pedjatriku (166 pazjent: 109 fil-grupp ta' teriflunomide u 57 fil-grupp ta' placebo), każijiet ta' pankreatite ġew irrapportati f'1.8% (2/109) tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide meta mqabbel ma' xejn fil-grupp ta' placebo, fil-fażi *double-blind*. Wiehed minn dawn il-każijiet wassal għal dħul fi sptar u kien hemm il-bżonn ta' trattament korrettiv. F'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'teriflunomide fil-fażi tal-istudju *open-label*, ġew irrapportati 2 każijiet oħra ta' pankreatite (wiehed ġie irrapportat bħala avveniment serju, l-iehor kien avveniment mhux serju ta' intensità ħafifa) u każ wiehed ta' pankreatite akuta serja (b'psewdo-papilloma). F'tnejn minn dawn it-3 pazjenti, il-pankreatite wasslet biex dawn jiddaħħlu fl-isptar. Is-sintomi kliniċi kienu jinkludu wġiġħ addominali, dardir u/jew rimettar u l-livelli fis-serum ta' amylase u lipase kienu għoljin f'dawn il-pazjenti. Il-pazjenti kollha rkupraw wara t-twaqqif tat-trattament u proċedura t'eliminazzjoni aċċelerata (ara sezzjoni 4.4) u trattament korrettiv.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti fil-popolazzjoni pedjatrika milli fil-popolazzjoni adulta:

- Alopecja kienet irrapportata f'22.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 12.3% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.
- Infezzjonijiet kienu rrapportati f'66.1% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 45.6% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Fosthom, nażofaringite u infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti b'teriflunomide.
- Żieda fis-CPK kienet irrapportata f'5.5% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 0% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Il-parti l-kbira tal-każijiet kienu assoċjati ma' eżerċizzju fiżiku ddokumentat.
- Parestiżja kienet irrapportata f'11.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.
- Uġiġħ addominali kien irrapportat f'11.0% tal-pazjenti ttrattati b'teriflunomide kontra 1.8% tal-pazjenti ttrattati bi placebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

M'hemm l-ebda esperjenza dwar doża eċċessiva jew intossikazzjoni b'teriflunomide fil-bnedmin. Teriflunomide 70 mg kuljum dam jingħata sa 14-il jum lil individwi f'saħħithom. Ir-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà għal teriflunomide f'pazjenti b'MS.

Immaniġġjar

F'każ ta' doża eċċessiva jew tossiċità rilevanti, cholestyramine jew faħam attiv huma rakkomandati biex jaċċelleraw l-eliminazzjoni. Il-proċedura rakkomandata ta' eliminazzjoni hi cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum għal 11-il jum. Jekk ma jkunx ittollerat tajjeb, cholestyramine 4 g tliet darbiet kuljum għal 11-il jum jista' jintuża. Alternattivament, meta cholestyramine ma jkunx disponibbli, 50 g ta' faħam attiv darbejn kuljum għal 11-il jum jista' jintuża wkoll. Barra minn hekk, jekk ikun meħtieġ għal raġunijiet ta' tollerabilità, m'hemmx bżonn li l-għoti ta' cholestyramine jew faħam attiv isir f'jiem konsekuttivi (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Inibituri ta' dihydroorotate dehydrogenase (DHODH), Kodiċi ATC: L04AK02.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Teriflunomide hu sustanza immunomodulatorja bi propjetajiet antiinfjammatorji li b'mod selettiv u reversibbli jinibixxi l-enzima dihydroorotate dehydrogenase (DHO-DH) tal-mitokondrija, li l-funzjoni tagħha hija involuta fis-serje ta' reazzjonijiet respiratorji. Bhala konsegwenza ta' din l-inibizzjoni, teriflunomide generalment inaqqas il-proliferazzjoni ta' ċelluli li qed jiddividu b'mod mgħaġġel li għandhom bżonn is-sintesi de novo ta' pyrimidine biex jespandu. Il-mekkaniżmu eżatt li bih teriflunomide jeżerċita l-effett terapewtiku tiegħu f'MS mhuwiex mifhum kompletament, iżda dan huwa medjat minn tnaqqis fin-numru ta' limfoċiti.

Effetti farmakodinamiċi

Sistema immuni

Effetti fuq in-numri ta' ċelluli immuni fid-demem: Fl-istudji kkontrollati bi placebo, teriflunomide 14-il mg darba kuljum wassal għal tnaqqis hafif medju fl-għadd ta' limfoċiti, ta' inqas minn $0.3 \times 10^9/l$, li seħh matul l-ewwel 3 xhur ta' kura, u l-livelli nżammu sat-tmien tal-kura.

Potenzjal li jittawwal l-intervall tal-QT

Fi studju bir-reqqa dwar il-QT, ikkontrollat bi placebo, li twettaq fuq f'individwi f'saħħithom, teriflunomide fil-konċentrazzjonijiet medji fl-istat fiss, ma wera l-ebda potenzjal li jtawwal l-intervall tal-QT meta mqabbel mal-placebo: l-ikbar differenza medja mqabbla ta' hin bejn teriflunomide u l-placebo kienet ta' 3.45 ms bl-upper bound tal-CI 90% ikun 6.45 ms.

Effett fuq il-funzjonijiet tubulari tal-kliwi

Fl-istudji kkontrollati bi placebo, tnaqqis medju fl-aċidu uriku fis-serum fuq medda bejn 20 u 30 % ġie osservat f'pazjenti kkurati b'teriflunomide meta mqabbel mal-placebo. Il-medja tat-tnaqqis fil-fosfru fis-serum kienet ta' madwar 10 % fil-grupp ta' teriflunomide meta mqabbla mal-placebo. Dawn l-effetti huma kkunsidrati li huma relatati ma' zieda fit-tneħħija tubulari renali u mhumix relatati ma' tibdil fil-funzjonijiet glomerulari.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' AUBAGIO ntweriet f'żewġ studji kkontrollati bi placebo, l-istudju TEMSO u l-istudju TOWER, li evalwaw doġi darba kuljum ta' teriflunomide 7 mg u 14-il mg f'pazjenti adulti b'RMS.

Total ta' 1,088 pazjent b'RMS intgħażlu b'mod każwali fl-istudju TEMSO biex jirċievu 7 mg (n=366) jew 14-il mg (n=359) ta' teriflunomide jew placebo (n= 363) għal perjodu ta' 108 ġimgħat. Il-pazjenti kollha kellhom dijanjosi definittiva ta' MS (ibbażata fuq il-kriterji Mc Donald (2001)), urew rotta klinika ta' rikaduti, bi progressjoni jew mingħajrha, u kellhom mill-inqas rikaduta waħda matul is-sena ta' qabel il-prova jew mill-inqas 2 rikaduti matul is-sentejn ta' qabel il-prova. Meta ddaħlu fl-istudju, il-pazjenti kollhom punteġġ ta' ≤ 5.5 fuq l-Iskala tal-Istat ta' Diżabilità Mkabbra (EDSS).

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 37.9 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (91.5 %), iżda sottogrupp ta' pazjenti kellhom sklerozi multipla sekondarja progressiva (4.7%) jew progressiva li tirkadi (3.9 %). In-numru medju ta' rikaduti fis-sena ta' qabel id-dhul fl-istudju kien ta' 1.4 b'36.2% tal-pazjenti jkollhom leżjonijiet li jidhru aktar b'gadolinium fil-linja bażi. Il-punteġġ medjan tal-EDSS fil-linja bażi kien ta' 2.50; 249 pazjent (22.9 %) kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5 fil-linja bażi. It-tul ta' żmien medju tal-marda, mill-ewwel sintomi, kien ta' 8.7 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti (73 %) ma kinux irċievw terapija li timmodifika l-marda matul is-sentejn ta' qabel iddaħħlu fl-istudju. Ir-riżultati tal-istudju qed jintwerew f'Tabella 1.

Ir-riżultati ta' segwitu fit-tul mill-istudju ta' estensjoni dwar is-sigurtà fit-tul TEMSO (in ġenerali ż-żmien medjan ta' trattament kien ta' madwar 5 snin, it-tul massimu ta' trattament kien ta' madwar 8.5 snin) ma wrew ebda sejbiet ta' sigurtà godda jew mhux mistennija.

Total ta' 1,169 pazjent b'RMS intgħażlu b'mod każwali fl-istudju TOWER biex jirċievu 7 mg (n=408) jew 14-il mg (n=372) ta' teriflunomide jew placebo (n= 389) għal perjodu ta' żmien varjabbli ta' kura li ntemm wara 48 ġimgħa wara li ntgħażel b'mod każwali l-aħħar pazjent. Il-pazjenti kollha kellhom dijanjosi definittiva ta' MS (ibbażata fuq il-kriterji Mc Donald (2005)), urew rotta klinika ta' rikaduti, bi progressjoni jew mingħajrha, u kellhom mill-inqas rikaduta waħda matul is-sena ta' qabel il-prova jew mill-inqas 2 rikaduti matul is-sentejn ta' qabel il-prova. Meta ddaħħlu fl-istudju, il-pazjenti kollhom punteġġ ta' ≤ 5.5 fuq l-Iskala tal-Istat ta' Diżabilità Mkabbra (EDSS).

L-età medja tal-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 37.9 nin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (97.5%), iżda sottogrupp ta' pazjenti kellhom sklerozi multipla sekondarja progressiva (0.8%) jew progressiva li tirkadi (1.7%). In-numru medju ta' rikaduti fis-sena ta' qabel id-dhul fl-istudju kien ta' 1.4. Leżjonijiet li jidhru aktar b'gadolinium: l-ebda dejta. Il-punteġġ medjan tal-EDSS fil-linja bażi kien ta' 2.50; 298 pazjent (25.5 %) kellhom punteġġ EDSS ta' > 3.5 fil-linja bażi. It-tul ta' żmien medju tal-marda, mill-ewwel sintomi, kien ta' 8 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti (67.2 %) ma kinux irċievw terapija li timmodifika l-marda matul is-sentejn ta' qabel iddaħħlu fl-istudju. Ir-riżultati tal-istudju qed jintwerew f'Tabella 1.

Tabella 1 - Riżultatati ewlenin (għad-doża approvata, popolazzjoni ITT)

	Studju TEMSO		Studju TOWER	
	Teriflunomide 14 mg 358	Plaċebo 363	Teriflunomide 14 mg 370	Plaċebo 388
N				
Riżultatati kliniċi				
Rata annwalizzata ta' rikaduta	0.37	0.54	0.32	0.50
<i>Differenza fir-riskju (CI_{95%})</i>	-0.17 (-0.26, -0.08)***		-0.18 (-0.27, -0.09)****	
Hielsa minn rikaduta	56.5%	45.6%	57.1%	46.8%
gimgha 108				
Proporzjon ta' periklu (CI _{95%})	0.72, (0.58, 0.89)**		0.63, (0.50, 0.79)****	
Progressjoni għal diżabbiltà sostnuta ta' 3 xhur	20.2%	27.3%	15.8%	19.7%
gimgha108				
<i>Proporzjon ta' periklu (CI_{95%})</i>	0.70 (0.51, 0.97)*		0.68 (0.47, 1.00)*	
Progressjoni għal diżabbiltà sostnuta ta' 6 xhur	13.8%	18.7%	11.7%	11.9%
gimgha108				
<i>Proporzjon ta' periklu (CI_{95%})</i>	0.75 (0.50, 1.11)		0.84 (0.53, 1.33)	
Skopijiet finali tal-MRI				
Bidla fil-BOD ⁽¹⁾ week 108	0.72	2.21		
<i>Bidla meta mqabbla ma' plaċebo</i>	67%***			
Numru medju ta' leżjonijiet li jidhru aktar b'Gd f'gimgha 108	0.38	1.18		
<i>Bidla meta mqabbla ma' plaċebo (CI_{95%})</i>	-0.80 (-1.20, -0.39)****		Ma tkejjilx	
Numru ta' leżjonijiet attivi uniċi/scan	0.75	2.46		
<i>Bidla meta mqabbla ma' plaċebo (CI_{95%})</i>	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0.0001 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 meta mqabbla mal-plaċebo

(1) BOD: toqol tal-mard: volum totali ta' leżjonijiet (T2 u T1 ipointensi) f' ml

Effikaċja f' pazjenti b'attività qawwija tal-marda:

Kien osservat effett konsistenti tal-kura fuq ir-rikaduti u ż-żmien għal progressjoni għal diżabbiltà sostnuta ta' 3 xhur f' sottogrupp ta' pazjenti f' TEMSO (n= 127) b'attività qawwija tal-marda. Minhabba d-disinn tal-istudju, attività qawwija tal-marda kienet iddefinita bħala 2 rikaduti jew aktar f' sena, u b'leżjoni waħda jew aktar li jidhru aktar b'Gd f' MRI tal-moħħ. L-ebda analiżi simili ta' sottogrupp ma saret f' TOWER minhabba li ma nkisbitx dejta bl-MRI.

Dejta mhijiex disponibbli f' pazjenti li ma rnxxielhomx jirrispondu għal kors shih u xieraq (is-soltu ta' mill-inqas sena waħda ta' kura) ta' beta-interferon, li kellhom tal-inqas rikaduta waħda fis-sena ta' qabel waqt li kienu qed jiehdu l-medicina, u mill-inqas 9 leżjonijiet T2-hyperintense f' MRI tal-kranju jew tal-inqas leżjoni waħda li tidher aktar b'Gd, jew pazjenti li kellhom rata mhux mibdula jew zieda fir-rikaduti fis-sena ta' qabel meta mqabbla mas-sentejn ta' qabel.

TOPIC kien studju *double-blind* ikkontrollat bil-plaċebo li evalwa doži ta' darba kuljum ta' teriflunomide 7 mg u 14 mg għal 108 gimgha f' pazjenti li kellhom l-ewwel avveniment kliniku ta' telf ta' myelin (età medja ta' 32.1 sena). Il-punt aħħari primarju kien iż-żmien għat-tieni episodju kliniku (rikaduta). Total ta'

618-il pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju biex jirċievu 7 mg (n=205) jew 14-il mg (n=216) ta' teriflunomide jew placebo (n=197). Ir-riskju tat-tieni attakk kliniku fuq sentejn kien ta' 35.9 % fil-grupp tal-placebo u ta' 24.0% fil-grupp ta' kura ta' teriflunomide 14 -il mg (proporzjon ta' periklu: 0.57, 95% intervall ta' kunfidenza: 0.38 sa 0.87, p=0.0087). Ir-riżultati mill-istudju TOPIC jikkonfermaw l-effikaċja ta' teriflunomide f'RRMS (inkluż RRMS bikri bl-ewwel avveniment kliniku ta' telf ta' myelin u l-leżjonijiet li jidhru fl-MRI jseħhu f'żminijiet u f'postijiet 'il bogħod minn xulxin).

L-effettività ta' teriflunomide tqabblat ma' dik ta' interferon beta-1a taħt il-ġilda (fid-doża rakkomandata ta' 44 µg tliet darbiet fil-ġimgħa) fi 324 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali fi studju (TENERE) b'tul minimu ta' kura ta' 48 ġimgħa (massimu ta' 114-il ġimgħa). Ir-riskju ta' falliment (rikaduta kkonfermata jew twaqqif permanenti tal-kura, liema minnhom seħh l-ewwel) kien il-punt aħħari primarju. In-numru ta' pazjenti li waqqfu l-kura b'mod permanenti fil-grupp ta' teriflunomide 14-il mg kien ta' 22 minn 111 (19.8%), fejn ir-raġunijiet kienu avvenimenti avversi (10.8%), nuqqas ta' effikaċja (3.6%), raġuni oħra (4.5%) u ma' baqgħux jiġu segwiti (0.9%). In-numru ta' pazjenti li waqqfu l-kura b'mod permanenti fil-grupp ta' interferon beta-1a mogħti taħt il-ġilda kien ta' 30 minn 104 (28.8%), fejn ir-raġunijiet kienu avvenimenti avversi (21.2%), nuqqas ta' effikaċja (1.9%), raġuni oħra (4.8%) u l-protokoll ma' giex segwit kif suppost (1%). Teriflunomide 14-il mg/jum ma' kienx statistikament superjuri għal interferon beta-1a fuq il-punt aħħari primarju: l-istima ta' perċentwali ta' pazjenti b'kura li ma' rnexxietx wara 96 ġimgħa, bl-użu tal-metodu Kaplan-Meier kienet ta' 41.1% kontra 44.4% (teriflunomide 14-il mg kontra l-grupp ta' interferon beta-1a, p=0.595).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti (10 sa 17 -il sena t'età)

L-istudju EFC11759/TERIKIDS kien studju internazzjonali, *double-blind* u ikkontrollat bi placebo f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 10 sa 17 il sena b'MS li tirkadi u tbatti li evalwa dożi ta' darba kuljum ta' teriflunomide (aġġustati sabiex jilhqgħu espożizzjoni ekwivalenti għad-doża ta' 14 -il mg tal-adulti) għal 96 ġimgħa segwit minn estensjoni *open-label*. Precedentement għall-istudju, il-pazjenti kollha kellhom mill-inqas rikaduta 1 fuq medda ta' sena jew mill-inqas 2 rikaduti fuq medda ta' sentejn. Saru evalwazzjonijiet newroloġiċi fl-ewwel skrutinju mediku tal-pazjent u kull 24 ġimgħa sa tmiem l-istudju u waqt viżti mhux skedati għal suspett ta' rikadenza. Pazjenti b'rikadenza klinika jew b'attività għolja fl-MRI b'mill-inqas 5 leżjonijiet T2 godda jew li qegħdin jikbru fuq 2 skans konsekuttivi nqalbu qabel is-96 ġimgħa għall-estensjoni *open-label* sabiex jiġu assigurati b'trattament attiv. Il-punt finali primarju kien iż-żmien sal-ewwel rikadenza minn meta ntgħażlu l-pazjenti b'mod arbitrarju. Iż-żmien sal-ewwel rikadenza klinika kkonfermata jew attività għolja fl-MRI, liema wahda minnhom diġà l-ewwel, gie definit minn qabel bħala analiżi ta' sensitività peress li jinkludu kondizzjonijiet kemm kliniċi u kemm ta' MRI li jikkwalifikaw għall-bidla għall-perijodu *open-label*.

Total ta' 166 pazjent intgħażlu b'mod arbitrarju f'proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu teriflunomide (n=109) jew placebo (n=57). Mad-dhul fl-istudju l-pazjenti kellhom punteġġ EDSS ta' ≤5.5; l-età medja kienet ta' 14.6 snin; il-piż medju kien ta' 58.1 kg; it-tul ta' żmien medju tal-marda mid-dijanjożi kien ta' 1.4 snin; u l-medja ta' leżjonijiet T1 mtejbja b'Gd f'kull skan tal-MRI kien ta' 3.9 fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom MS li tirkadi u tbatti bil-punteġġ medjan ta' EDSS ta' 1.5 fil-linja bażi. Iż-żmien medju ta' trattament kien ta' 362 ġurnata fuq placebo u ta' 488 ġurnata fuq teriflunomide. Il-bidla mill-perijodu *double-blind* għat-trattament *open-label* minhabba attività għolja fl-MRI kienet aktar frekwenti milli antiċipat u aktar frekwenti u aktar kmieni fil-grupp ta' placebo milli fil-grupp ta' teriflunomide (26% fuq placebo, 13% fuq teriflunomide).

Teriflunomide naqqas ir-riskju ta' rikadenza klinika b'34% meta mqabbel ma' placebo, mingħajr ma tintlaħaq statistika sinifikanti (p = 0.29) (Tabella 2). Fl-analiżi definita minn qabel ta' sensitività, teriflunomide kiseb tnaqqis statistikament sinifikanti fir-riskju kkombinat ta' rikadenza klinika jew attività għolja fl-MRI ta' 43% meta mqabbel ma' placebo (p = 0.04) (Tabella 2).

Teriflunomide naqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' leżjonijiet T2 godda jew li qegħdin jikbru f'kull skan b'55% (p=0.0006) (analiżi post-hoc aġġustata wkoll għall-ghadd ta' T2 fil-linja bażi: 34%, p=0.0446), u n-numru ta' leżjonijiet TI mtejbja bil-Gadolinium f'kull skan b'75% (p <0.0001) (Tabella 2).

Tabella 2 – Riżultati kliniċi u ta' MRI ta' EFC11759/TERIKIDS

EFC11759 popolazzjoni ITT	Teriflunomide (N=109)	Plaċebo (N=57)
Punti finali kliniċi		
Żmien sal-ewwel rikadenza kkonfermata, Probabbiltà (95%CI) ta’ rikadenza kkonfermata f’Ġimgħa 96 <i>Probabbiltà (95%CI) ta’ rikadenza kkonfermata f’Ġimgħa 48</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>
Hazard Ratio (95% CI)	0.66 (0.39, 1.11)^	
Żmien sal-ewwel rikadenza kkonfermata jew attività għolja tal-MRI, Probabbiltà (95%CI) ta’ rikadenza kkonfermata jew attività għolja tal-MRI f’Ġimgħa 96 <i>Probabbiltà (95%CI) ta’ rikadenza kkonfermata jew attività għolja tal-MRI f’Ġimgħa 48</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>
Hazard Ratio (95% CI)	0.57 (0.37, 0.87)*	
Punti finali ewlenin ta’ MRI		
Numru aġġustat ta’ leżjonijiet T’’ ġodda jew li kibru, Stima (95% CI) <i>Stima (95% CI), analiżi post-hoc aġġustata wkoll għall-għadd ta’ T2 fil-linja bażi</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>
Riskju relattiv (95% CI) Riskju relattiv (95% CI), <i>analiżi post-hoc aġġustata wkoll għall-għadd ta’ T2 fil-linja bażi</i>	0.45 (0.29, 0.71)** <i>0.67 (0.45, 0.99)*</i>	
Numru aġġustat ta’ leżjonijiet T1 mtejbja b’Gd, Stima (95% CI)	1.90 (0.66, 5.49)	7.51 (2.48, 22.70)
Riskju relattiv (95% CI)	0.25 (0.13, 0.51)***	
^p≥0.05 mqabbel ma’ plaċebo, * p<0.05, ** p<0.001, *** p<0.0001 Il-probabbiltà kienet ibbażata fuq l-istimatur Kaplan-Meier u Ġimgħa 96 kienet it-tmiem tat-trattament taht studju (EOT - end of study treatment).		

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'AUBAGIO fi tfal mit-twelid sa inqas minn 10 snin fil-kura tal-isklerożi multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Iż-żmien medjan biex jintlaħqu il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jseħh bejn siegħa u 4 sigħat wara d-doża, wara għoti ripetut ta' teriflunomide mill-halq, b'bijodisponibilità għolja (madwar 100%).

L-ikel m'għandu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' teriflunomide.

Mill-medja tal-parametri farmakokinetiċi mbassra kkalkulati minn analiżi ta' farmakokinetika tal-popolazzjoni (PopPK) bl-użu ta' dejta minn voluntiera f'saħħithom u pazjenti b'MS, kien hemm approċċ bil-mod lejn il-konċentrazzjoni fl-istat fiss (i.e., madwar 100 jum (3.5 xhur) biex jinkisbu 95% tal-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss) u l-istima tal-proporzjon ta' akkumulazzjoni tal-AUC hu ta' madwar 34 darba aktar.

Distribuzzjoni

Teriflunomide jehel b'mod estensiv mal-proteina fil-plażma (> 99%), probabbilment mal-albumina, u jiġi ddistribwit primarjament fil-plażma. Il-volum tad-distribuzzjoni hu ta' 11 l wara għoti ta' darba ġol-vini (IV). Madankollu, wisq probabbli din hi sottovalutazzjoni billi distribuzzjoni estensiva fl-organi ġiet osservata fil-firien.

Bijotrasformazzjoni

Teriflunomide jiġi metabolizzat moderatament u hu l-uniku komponent li ġie osservat fil-plażma. Ir-rotta primarja ta' bijotrasformazzjoni għal teriflunomide hi l-idrolisi, bl-ossidazzjoni li hi rotta minuri. Rotot sekondarji jinvolvu ossidazzjoni, N-acetylation u konjugazzjoni ta' sulfate.

Eliminazzjoni

Teriflunomide jitneħħa fil-passaġġ gastrointestinali l-aktar permezz tal-bila bħala sustanza attiva mhux mibdula, u wisq probabbli permezz ta' tnixxija diretta. Teriflunomide hu substrat tat-trasportatur tal-effluss BCRP, li jista' jkun involut fit-tnixxija diretta. Fuq perjodu ta' 21 jum, 60.1% tad-doża mogħtija titneħħa mal-ippurgar (37.5%) u l-awrina (22.6%). Wara l-proċedura tat-tneħħija mgħaġġla b'cholestyramine, ġie rkuprat porzjon addizzjonali ta' 23.1% (l-aktar fl-ippurgar). Ibbażat fuq tbassir individwali ta' parametri farmakokinetiċi bl-użu tal-mudell PopPK ta' teriflunomide f'voluntiera f'saħħithom u pazjenti b'MS, il-medjan ta' $t_{1/2}$ kien madwar 19- il jum wara doži ripetuti ta' 14-il mg. Wara għoti ta' darba ġol-vini, it-tneħħija totali ta' teriflunomide mill-ġisem kienet ta' 30.5 ml/sieġha.

Proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata: cholestyramine u faħam attiv

L-eliminazzjoni ta' teriflunomide miċ-ċirkolazzjoni tista' tiġi aċċelerata bl-għoti ta' cholestyramine jew faħam attiv, preżumibilment permezz tal-interruzzjoni tal-proċessi tal-assorbiment mill-ġdid fil-livell intestinali. Il-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide imkejla waqt proċedura ta' 11-il jum li taċċellera l-eliminazzjoni ta' teriflunomide jew b'8 g ta' cholestyramine tliet darbiet kuljum, 4 g ta' cholestyramine tliet darbiet kuljum jew 50 g ta' faħam attiv darbiet kuljum wara t-twaqqif tal-kura b'teriflunomide, urew li dawn l-iskedi kienu effettivi fl-aċċelerazzjoni tal-eliminazzjoni ta' teriflunomide, u wasslu għal tnaqqis ta' iktar minn 98% fil-konċentrazzjonijiet ta' teriflunomide fil-plażma, b'cholestyramine li jkun aktar mgħaġġel mill-faħam. Wara t-twaqqif tal-kura b'teriflunomide u l-għoti ta' cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum, il-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma tonqos bi 52% fl-aħħar ta' jum 1, 91% fl-aħħar ta' jum 3, 99.2% fl-aħħar ta' jum 7, u 99.9% fit-tmiem ta' jum 11. L-għażla bejn it-3 proċeduri ta' eliminazzjoni għandha tiddependi fuq it-tollerabilità tal-pazjent. Jekk cholestyramine 8 g tliet darbiet kuljum ma jkunx ittollerat tajjeb, cholestyramine 4 g tliet darbiet kuljum jista' jintuża. Inkella, il-faħam attiv jista' jintuża wkoll (il-11-il jum m'hemmx bżonn li jkun konsekkutivi ħlief jekk ikun hemm bżonn li l-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma titbaxxa malajr).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Esponiment sistemiku jizdied b'mod proporzjonali mad-doża wara l-għoti mill-ħalq ta' teriflunomide minn 7 sa 14-il mg.

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Sess u Anzjani

Diversi sorsi ta' varjabilità intrinsika ġew identifikati f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'MS ibbażat fuq l-analiżi PopPK: età, piż tal-ġisem, sess, razza, u livelli ta' albumina u bilirubina. Madankollu, l-impatt tagħhom jibqa' limitat ($\leq 31\%$).

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied ma kellu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' teriflunomide. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhu antiċipat f'pazjenti b'indeboliment ħafif u

moderat tal-fwied. Madankollu, teriflunomide hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Indeboliment tal-kliwi

Indeboliment sever tal-kliwi ma kellu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' teriflunomide. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhu antiċipat f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-kliwi.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti pedjatriki b'piż tal-ġisem >40 kg ittrattati b'14 mg darba kuljum, l-espożizzjonijiet fl-istat fiss kienu fil-marġni ta' dawk osservati f'pazjenti adulti ttrattati bl-istess skeda ta' dożaġġ.

F'pazjenti pedjatriki b'piż tal-ġisem ≤40 kg ittrattati b'7 mg darba kuljum (abbażi ta' tagħrif kliniku limitat u simulazzjonijiet) wassal għal espożizzjonijiet fl-istat fiss fil-marġni ta' dawk osservati f'pazjenti adulti ttrattati b'14 mg darba kuljum.

L-aktar konċentrazzjonijiet baxxi osservati fl-istat fiss kienu jvarjaw hafna bejn l-individwi, kif osservat għal pazjenti adulti b'MS.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità b'doži ripetuti

L-ġhotti orali ripetuti ta' teriflunomide lil ġrieden, firien u klieb li dam sa 3, 6, u 12-il xahar, rispettivament, żvela li l-miri ewlenin tat-tossicità kienu l-mudullun, l-organi limfojdi, il-kavità orali/ il-passaġġ gastrointestinali, l-organi riproduttivi, u l-frixa. Evidenza ta' effett ossidattiv fuq iċ-ċelluli tad-demem ħomor giet osservata wkoll. Anemija, tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits u effetti fuq is-sistema immuni, li jinkludu lewkenopenija, limfopenija u infezzjonijiet sekondarji, kienu relatati mal-effetti fuq il-mudullun u/jew l-organi limfojdi. Il-maġġoranza tal-effetti jirriflettu l-mod bażiku ta' azzjoni tal-kompost (inibizzjoni ta' ċelluli li jkunu qed jiddividu). L-annimali huma iktar sensitivi għall-farmakologija, u għalhekk, għat-tossicità ta' teriflunomide, mill-bnedmin. B'riżultat ta' dan, it-tossicità fl-annimali nstabat f'esponimenti li kienu ekwivalenti jew taħt il-livelli terapewtiċi fil-bniedem.

Potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku

Teriflunomide ma kienx mutageniku *in vitro* jew klastoġeniku *in vivo*. Il-klastoġenicità osservata *in vitro* giet ikkunsidrata li hi effett indirett relatat ma' żbilanċ fin-nucleotide pool li jirriżulta mill-farmakologija tal-inibizzjoni ta' DHO-D H. Il-metabolit minuri TFMA (4-trifluoromethylaniline) ikkawża mutagenicità u klastoġenicità *in vitro* iżda mhux *in vivo*.

L-ebda evidenza ta' karċinoġenicità ma giet osservata fil-firien u l-ġrieden.

Tossicità fir-riproduzzjoni

Il-fertilità ma kinitx affettwata fil-firien minkejja l-effetti avversi ta' teriflunomide fuq l-organi riproduttivi maskili, inkluż għadd imnaqqas ta' sperma. Ma kien hemm l-ebda malformazzjonijiet esterni fil-frieh ta' firien irġiel li ngħataw teriflunomide qabel it-tgħammir ma' firien nisa mhux ikkurati. Teriflunomide kien embrijotossiku u teratoġeniku fil-firien u fil-fniek f'doži fil-medda terapewtika umana. Effetti avversi fuq il-frieh dehru wkoll meta teriflunomide ngħata lil firien tqal matul it-tqala u t-treddiġh. Ir-riskju ta' tossicità embrijofetali medjata mill-irġiel permezz tal-kura b'teriflunomide hu kkunsidrat li hu baxx. L-istima tal-esponiment fil-plażma tal-mara permezz tal-isperma ta' pazjent ikkurat hi mistennija li tkun 100 darba iktar baxxa mill-esponiment fil-plażma wara doża orali ta' 14 mg ta' teriflunomide.

Tossicità govanili

Firien govanili li kienu qed jirċievu teriflunomide b'mod orali għal 7 ġimġhat mill-ftim sal maturità sesswali ma wrew ebda effetti avversi fuq it-tkabbir, l-iżvilupp fiżiku jew newroloġiku, tagħlim u memorja, attività lokomotorja, żvilupp sesswali jew fertilità. L-effetti avversi kienu jikkonsistu minn anemija, tnaqqis fir-risponsività limfojde, tnaqqis fir-rispons tal-antikorpi dipendenti fuq iċ-ċelluli T li hija dipendenti fuq id-doża u tnaqqis qawwi fil-konċentrazzjonijiet ta' IgM u IgG, li ġeneralment ikkoinċidu mal-osservazzjonijiet

fl-istudji ta' tossicità b'dozi ripetuti fil-firien adulti. Madankollu, iż-żieda osservata fiċ-ċelluli B fil-firien govanili ma kinitx osservata fil-firien adulti. Is-sinifikat ta' din id-differenza mhijiex maghrufa, iżda għet murija reversibbiltà shiha kif sehh ukoll għal hafna mis-sejbiet l-oħra. Minhabba s-sensittività għolja tal-annimali għal teriflunomide, firien govanili ġew esposti għal livelli aktar baxxi milli daww fit-tfal u fl-adolexxenti bl-oġġla doża rrakkomandata umana (MRHD - *maximum recommended human dose*).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

lactose monohydrate
maize starch
microcrystalline cellulose
sodium starch glycolate (Tip A)
hydroxypropylcellulose
magnesium stearate

Kisja tal-pillola

pilloli miksija b'rita 7 mg
hypromellose
titanium dioxide (E171)
talc
macrogol 8000
indigo carmine aluminum lake (E132)
iron oxide isfar (E172)

pilloli miksija b'rita 14 -il mg
hypromellose
titanium dioxide (E171)
talc
macrogol 8000
indigo carmine aluminum lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-aluminju-polyamide/aluminium/poly(vinyl chloride) imdaħħlin ġo portafoll (28 pillola miksija b'rita) u ppakkjati f'kaxxa li fiha 28 pillola miksija b'rita.

AUBAGIO 14 -il mg pilloli miksija b'rita

Folji tal-aluminju-polyamide/aluminium/poly(vinyl chloride) imdahhlin ġo portafolli (14 u 28 pillola miksija b'rita) u ppakkjati f'kartun li fih 14, 28, 84 (3 portafolli ta' 28), u 98 (7 portafolli ta' 14) pillola miksija b'rita.

Folji perforati ta' doża waħda tal-aluminju-polyamide/aluminium/poly(vinyl chloride) f'kaxxi li fihom 10x1 pilloli miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/838/006 28 pillola

AUBAGIO 14 -il mg pilloli miksija b'rita

EU/1/13/838/001 14 -il pillola
EU/1/13/838/002 28 pillola
EU/1/13/838/003 84 pillola
EU/1/13/838/004 98 pillola
EU/1/13/838/005 10x1 pillola

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 Awwissu 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 28 Mejju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita

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

AUBAGIO 14 -il mg pilloli miksija b'rita

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSURs għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

• Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel ma l-prodott jibda jkun disponibbli f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel fuq programm edukattiv mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jiżgura li, wara diskussjoni u ftehim mal-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti f'kull stat membru fejn AUBAGIO jkun fis-suq, meta u wara li jibda jkun disponibbli, il-professjonisti kollha fil-qasam tas-saħħa li huma mistennija li jużaw AUBAGIO jiġu pprovduti dawn li ġejjin:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC)
- Materjal edukattiv għall-professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa
- Biljett Edukattiv għall-Pazjenti

Il-materjal edukattiv għall-Professjonijiet fil-Qasam tas-Saħħa (HCP - *HealthCare Professionals*) se jinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:

1. L-HCPs għandhom jiddiskutu mal-pazjenti tagħhom it-tfassil speċifiku dwar is-sigurtà ta' AUBAGIO ddettaljat hawn taħt inkluż it-testijiet u l-prekawzjonijiet meħtieġa għall-użu sikur mal-ewwel riċetta u b'mod regolari waqt it-trattament kif ġej:

- Riskju ta' effetti fil-fwied
 - Testijiet tal-funzjoni tal-fwied huma meħtieġa qabel il-kura u b'mod perijodiku waqt il-kura
 - Biex il-pazjent jiġi edukat dwar is-sinjali u s-sintomi ta' mard tal-fwied u l-ħtieġa li jgħidu bihom lill-HCP tagħhom jekk ikollhom xi wieħed minnhom
- Riskju potenzjali ta' teratoġenicità
 - Biex ifakkru lin-nisa li għandhom il-potenzjal li jkollhom it-tfal (WOCP- *women of child-bearing potential*) inkluż adolexxenti/il-ġenituri tagħhom-kuraturi li AUBAGIO huwa kontraindikata f'nisa tqal u f'WOCP li mhux jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u wara t-trattament.
 - Sabiex jevalwaw b'mod regolari l-potenzjal għat-tqala f'pazjenti nisa inkluż pazjenti taħt it-18-il sena
 - Biex jgħidu lit-tfal femminili u/jew ġenituri/kuraturi ta' tfal femminili dwar il-ħtieġa li jikkuntattjaw l-ispeċjalista li qed jitrattahom ladarba t-tifla taħt trattament b'AUBAGIO tibda jkollha l-menstruazzjoni. Pazjenti godda li għandhom il-potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jiġu pprovduti b'pariri dwar il-kontraċezzjoni u l-possibbiltà ta' riskju għall-fetu.
 - Biex jiġi ċċekkjat l-istat ta' tqala qabel tinbeda l-kura
 - Biex il-pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal jiġu edukati dwar il-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva waqt u wara t-trattament b'teriflunomide
 - Sabiex ifakkru lill-pazjenti jinfurmaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk iwaqqfu l-kontraċezzjoni, jew qabel ma jbiddu l-miżuri ta' kontraċezzjoni
 - Jekk pazjenti nisa johorġu tqal minkejja li jużaw miżuri kontraċettivi, huma għandhom iwaqqfu AUBAGIO u jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatament li minn naha tiegħu għandu:
 - Iqis u jiddiskuti mal-pazjent il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata,

- Jirrapporta kwalunkwe każ ta' tqala lil <marketing authorization holder> billi jċempel <local number> jew iżur <URL>, irrispettivament mir-riżultat avvers osservat,
- Jikkuntattja lil <marketing authorization holder> għal informazzjoni fir-rigward tal-kalkulazzjoni tal-konċentrazzjoni ta' teriflunomide fil-plażma.
- Riskju ta' pressjoni għolja
 - biex jiġi ċċekkjat jekk kienx hemm storja ta' pressjoni għolja u li l-pressjoni għanda tiġi mmanigġjata b'mod xieraq waqt il-kura
 - il-bżonn ta' iċċekkjar tal-pressjoni qabel il-kura u perijodikament waqt il-kura,
- Riskju ta' effetti ematoloġiċi
 - Li jiġi diskuss ir-riskju ta' tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demem(li jaffettwa l-iżjed iċ-ċelluli bojod tad-demem) u l-bżonn ta' għadd shiħ taċ-ċelluli tad-demem qabel il-kura u b'mod perijodiku waqt il-kura abbażi ta' sinjali u sintomi.
- Riskju ta' infezzjonijiet/infezzjonijiet serji
 - Li jiġi diskuss il-bżonn li wiehed jikkuntattja lit-tabib f'każ ta' sinjali/sintomi ta' infezzjoni, jew jekk il-pazjent jiehu mediċini oħra li jaffettwaw is-sistema immuni. Jekk issehh infezzjoni serja, tiġi kkunsidrata l-proċedura aċċelerata ta' eliminazzjoni.

2. Nota biex wiehed ma jinsix jagħti l-Biljett ta' Edukazzjoni tal-Pazjent lill-pazjenti/rappreżentant legali, li tinkludi li wiehed jimla d-dettalji ta' kuntatt tagħhom, u li l-Biljetti ta' Edukazzjoni tal-Pazjent jiġi sostitwi skont il-htieġa;

3. Nota biex b'mod regolari jiġi diskuss il-kontenut tal-Biljett ta' Edukazzjoni tal-Pazjent mal-pazjent/ rappreżentant legali f'kull konsultazzjoni mill-inqas darba f'sena waqt it-trattament.

4.. Biex il-pazjenti jiġu nkorġġuti jikkuntattjaw it-tabib tal-MS tagħhom u/jew Tabib jekk ikollhom xi sinjali u sintomi diskussi fil-Biljett ta' Edukazzjoni tal-Pazjent;

5. Informazzjoni dwar is-servizz għal min irid li jfakkar b'mod perijodiku lill-pazjenti fuq is-sit elettroniku MS One to One, dwar il-bżonn kontinwu għal kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura.

6. Meta tiġġedded ir-riċetta, jiġu ċċekkjati l-avvenimenti avversi, jiġu diskussi r-riskji li jkun hemm għaddejjin u l-prevenzjoni tagħhom u jsiru verifikazzjonijiet li jassiguraw li qiegħed isir monitoraġġ adegwat.

Il-biljett ta' edukazzjoni għall-pazjenti jaqbel mal-informazzjoni fuq it-tikketta u jinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:

1. Nota kemm għall-pazjenti kif ukoll għall-HCPs involuti fil-kura tagħhom biex ma jinsewx li l-pazjent qed jiġi kkurat b'teriflunomide, mediċina li:

- M'għandux jintuża f'nisa tqal
- Tehtieg l-użu konkomitanti ta' kontraċezzjoni effettiva f'nisa li jista' jkollhom it-tfal
- Tehtieg li wiehed jiċċekkja l-istat ta' tqala qabel il-kura
- Taffettwa l-funzjoni tal-fwied
- Taffettwa l-għadd taċ-ċelluli tad-demem u s-sistema immuni

2. Informazzjoni li teduka lill-pazjent dwar effetti sekondarji importanti:

- Biex joqghod attent għal ċerti sinjali u sintomi li jistgħu jindikaw mard tal-fwied jew infezzjoni, u jekk tigri kwalunkwe waħda minn dawn, biex jikkuntattjaw lit-tabib/HCP tagħhom minnufih
- Biex tfakkar pazjenti nisa biex jgħidu lit-tabib tagħhom jekk qed ireddgħu
- Nota lin-nisa li jista' jkollhom it-tfal inkluż bniet u l-ġenituri/kuraturi tagħhom
 - biex jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt u wara t-trattament b'teriflunomide
 - li t-tabib tagħhom se jipprova pariri dwar il-possibbiltà ta' riskji lill-fetu u l-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva
 - li t-trattament b'teriflunomide jitwaqqaf immedjatement jekk huma jissuspettaw li jistgħu jkunu tqal u wkoll biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatement
- Nota lil ġenituri/kuraturi jew bniet
 - biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom meta t-tifla jibda jkollha l-menstrwazzjoni għall-ewwel darba sabiex tingħata parir dwar il-possibbiltà ta' riskju għall-fetu u l-htieġa ta' kontraċezzjoni
- Jekk nisa li jista' jkollhom it-tfal joħorġu tqal:
 - Biex tfakkar kemm il-pazjenti kif ukoll l-HCPs dwar il-proċedura ta' eliminazzjoni aċċelerata

- Biex tfakkar il-pazjenti biex juru l-Biljett ta' Edukazzjoni tal-Pazjent lit-Tobba/l-HCPs involuti fil-kura tas-saħħa tagħhom (speċjalment f'każ ta' emergenzi mediċi u/jew jekk ikunu involuti Tobba/HCPs godda.)
 - Biex titniżżel l-ewwel data ta' meta gie ordnat u d-dettalji ta' kuntatt ta' min ordnahulhom
3. Biex il-pazjenti jitheggu biex jaqraw il-PIL bir-reqqa

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 7 mg ta' teriflunomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/13/838/006 28 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

AUBAGIO 7 MG

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**PORTAFOLL****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 7 mg ta' teriflunomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

Granet kalendarji

Tne
Tli
Erb
Ham
Ġim
Sib
Had

Aktar informazzjoni fuq Aubagio
Għandu jiġi inkluz il-QR Code + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA GHALL-PORTAFOLL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

AUBAGIO 7 mg
teriflunomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

AUBAGIO 14-il mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 14-il mg ta' teriflunomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
84 (3 portafolli ta' 28) pillola miksija b'rita
98 (7 portafolli ta' 14) pillola miksija b'rita
10x1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/838/001 14-il pillola
EU/1/13/838/002 28 pillola
EU/1/13/838/003 84 pillola
EU/1/13/838/004 98 pillola
EU/1/13/838/005 10x1 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

AUBAGIO 14 MG

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**PORTAFOLL****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

AUBAGIO 14-il mg pilloli miksija b'rita
teriflunomide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 14-il mg ta' teriflunomide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

Granet kalendarji

Tne

Tli

Erb

Ham

Gim

Sib

Had

Aktar informazzjoni fuq Aubagio
Għandu jiġi inkluż il-QR Code + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA B' KULL DOŻA WAHEDHA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AUBAGIO 14-il mg pilloli
teriflunomide

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA GHALL-PORTAFOLL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

AUBAGIO 14-il mg

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita AUBAGIO 14-il mg pilloli miksija b'rita teriflunomide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu AUBAGIO u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu AUBAGIO
3. Kif għandek tiehu AUBAGIO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen AUBAGIO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu AUBAGIO u għalxiex jintuża

X'inhu AUBAGIO

AUBAGIO fih is-sustanza attiva teriflunomide li hija sustanza immunomodulatorja u taġġusta s-sistema immuni sabiex trazzan l-attakki tagħha fuq is-sistema nervuża.

Għalxiex jintuża AUBAGIO

AUBAGIO jintuża fl-adulti u fit-tfal u fl-adolesxenti (10 snin t'età u aktar) għall-kura ta' sklerozi multipla (MS) li tirkadi u tbatti.

X'inhom l-isklerozi multipla

MS hi marda fit-tul li taffettwa s-sistema nervuża ċentrali (CNS). Is-CNS tikkonsisti mill-moħħ u mis-sinsla. Fi sklerozi multipla, l-infjammazzjoni teqred il-kisja protettiva (imsejha *myelin*) madwar in-nervaturi fis-CNS. Dan it-telf ta' *myelin* jissejjah dimijelinazzjoni. Dan iwaqqaf lin-nervaturi milli jaħdmu kif suppost.

Nies b'forma ta' sklerozi multipla li tirkadi se jkollhom attakki ripetuti (rikaduti) ta' sintomi fiżiċi kkawżati min-nervaturi tagħhom li ma jkunux qed jaħdmu kif suppost. Dawn is-sintomi jvarjaw minn pazjent għal pazjent iżda normalment jinvolvu:

- diffikultà biex timxi
- problemi fil-vista
- problemi fil-bilanċ.

Is-sintomi jistgħu jisparixxu għal kollox wara li tgħaddi r-rikaduta, iżda maż-żmien, xi problemi jistgħu jibqgħu bejn ir-rikaduti. Dan jista' jikkawża diżabilitajiet fiżiċi li jistgħu jinterferixxu mal-attivitàjiet tiegħek ta' kuljum.

Kif jaħdem AUBAGIO

AUBAGIO jgħin biex jipproteġi kontra attakki fuq is-sistema nervuża ċentrali mis-sistema immuni billi jillimita ż-żieda ta' xi ċelluli bojod tad-demem (limfoċiti). Dan jillimita l-infjammazzjoni li twassal għal ħsara fin-nervaturi f'MS.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu AUBAGIO

Tihux AUBAGIO:

- jekk inti allergiku ghal teriflunomide jew ghal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6),
 - jekk qatt hariglek raxx sever fil-gilda jew tqaxxritlek il-gilda, telghulek hafna nfafet u/jew feriti madwar il-halq wara li hadt teriflunomide jew leflunomide,
 - jekk ghandek problemi severi fil-fwied,
 - jekk inti **tqila**, tahseb li tista' tkun tqila, jew qed tredda',
 - jekk tbatì minn problema serja li taffettwa lis-sistema immuni tiegħek eż. is-sindromu ta' immunodeficienza akkwizita (AIDS),
 - jekk ghandek problema serja fil-mudullun jew jekk ghandek numru baxx ta' celluli tad-demm homor jew bojod fid-demm jew xi tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm,
 - jekk qed tbatì minn infezzjoni serja,
 - jekk ghandek problemi severi fil-kliewi li jehtiegu d-dijalisi,
 - jekk ghandek livelli baxxi hafna ta' proteini fid-demm (ipoproteinemija),
- Jekk ghandek xi dubju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu AUBAGIO jekk:

- ghandek problemi fil-fwied u/jew tixrob ammonti kbar ta' alkohol. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demm qabel u waqt il-kura biex jiççekkjha kemm il-fwied tiegħek qed jaħdem tajjeb. Jekk ir-riżultati tat-testijiet tiegħek juru problema fil-fwied, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf il-kura b'AUBAGIO. Jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4.
- ghandek pressjoni tad-demm għolja (ipertensjoni) kemm jekk hija kkontrollata bil-medicini jew le. AUBAGIO jista' jikkawża zieda fil-pressjoni tad-demm. It-tabib tiegħek se jiççekkjha l-pressjoni tad-demm tiegħek qabel ma tibda t-trattament u b'mod regolari wara li tibdieh. Jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4.
- ghandek infezzjoni. Qabel ma tiehu AUBAGIO, it-tabib tiegħek se jaççerta ruħu li ghandek biżżejjed celluli tad-demm bojod fid-demm. Minhabba li AUBAGIO jista' jnaqqas in-numru ta' celluli tad-demm bojod fid-demm dan jista' jaffettwa l-hila li inti tiġġieled l-infezzjoni. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demm biex jiççekkjha ç-celluli tad-demm bojod tiegħek jekk tahseb li ghandek kwalunkwe infezzjoni. Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes, inkluż herpes orali jew herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin), jistghu jseħhu b'trattament b'teriflunomide. F'xi każijiet seħħew komplikazzjonijiet serji. Ghandek tgħarraf minnufih lit-tabib tiegħek jekk tissuspetta li ghandek xi sintomi ta' infezzjonijiet bil-virus tal-herpes. Jekk jogħġbok aqra sezzjoni 4.
- ghandek reazzjonijiet severi fil-gilda.
- ghandek sintomi respiratorji.
- ghandek debbulizza, tnemnim u uġiġh fl-idejn u fis-saqajn.
- tkun se tingħata tilqima.
- tiehu leflunomide ma' AUBAGIO.
- qed/a tbiddel għal jew minn AUBAGIO.
- ghandek tiehu test tad-demm speçifiku (livell tal-kalcju). Jistghu jinstabu livelli baxxi falzi tal-kalcju.

Reazzjonijiet respiratorji

Ghid lit-tabib tiegħek jekk ghandek sogħla u dispnea (qtuġh ta' nifs) li m'ghandekx spjegazzjoni għalihom. It-tabib tiegħek jista' jordnalek iżjed testijiet.

Tfal u adolexxenti

AUBAGIO mhux intenzjonat għall-użu fit-tfal taħt l-10 snin t'età, peress li ma ġiex studjat f'pazjenti b'MS f'dan il-grupp t'età.

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet imniżżla fuq japplikaw ukoll għat-tfal. L-informazzjoni li ġejja hija importanti għat-tfal u l-kuraturi tagħhom:

- giet osservata infjammazzjoni tal-frixa f'pazjenti li qed jirçievu teriflunomide. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jagħmel xi testijiet tad-demm jekk jiġi ssuspettat li hemm xi infjammazzjoni tal-frixa.

Medicini oħra u AUBAGIO

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta.

B'mod partikulari, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi mediċina minn dawn li ġejjin:

- leflunomide, methotrexate u mediċini oħrajn li jaffettwaw is-sistema immuni (ta' spiss imsejha immunosoppressanti jew immunomodulatori)
- rifampicin (mediċina li tintuża għall kura tat-tuberkulożi u infezzjonijiet oħrajn)
- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin għall-epilessija
- St John's wort (mediċina li ġejja mill-ħxejjex użata għad-dipressjoni)
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide, jew rosiglitazone għad-dijabete
- daunorubicin, doxorubicin, paclitaxel, jew topotecan għall-kanċer
- duloxetine għad-dipressjoni, għall-inkontinenza tal-awrina jew f'mard tal-kliewi fid-dijabetiċi
- alosetron għall-immaniġġjar ta' dijarea severa
- theophylline għall-ażma
- tizanidine, rilassant tal-muskoli
- warfarin, antikoagulant li jintuża biex jagħmel id-demmm irraqq (i.e. iktar fluwidu) sabiex jiġi evitat tagħqid tad-demmm
- kontraċettivi orali (li fihom ethinylestradiol u levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicillin (penicillin G), ciprofloxacin għall-infezzjonijiet
- indometacin, ketoprofen għall-uġiġħ jew infjammazzjoni
- furosemide għal mard tal-qalb
- cimetidine biex jitnaqqas l-aċidu fl-istonku
- zidovudine għal infezzjoni bl-HIV
- rosuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin għall-iperkolesterolemija (kolesterol għoli).
- sulfasalazine għal mard infjammatorju tal-imsaren jew artrite reumatojde
- cholestyramine għal kolesterol għoli jew għal serħan mill-ħakk f'mard tal-fwied
- faham attivatt biex inaqqas l-assorbiment ta' mediċini jew sustanzi oħra

Tqala u treddigh

Tihux AUBAGIO jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun **tqila**. Jekk inti tqila jew toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu AUBAGIO, ir-riskju li jkollok tarbija b'difetti tat-twelid jiżdied. Nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx jiehdu din il-mediċina mingħajr ma jużaw miżuri ta' kontraċezzjoni affidabbli.

Jekk it-tifla tiegħek tilhaq iż-żmien tal-menstruazzjoni waqt li qed tieħu AUBAGIO, għandek tinforma lit-tabib tiegħek li se jipprova parir ta' speċjalista fir-rigward ta' kontraċezzjoni u l-possibbiltà ta' riskji f'każ ta' tqala.

Ghid lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila wara li twaqqaf il-kura b'AUBAGIO, għax se jkollok bżonn li taċċerta ruhek li l-biċċa l-kbira ta' din il-mediċina tkun ħarġet mill-ġisem tiegħek qabel ma tipprova toħroġ tqila. It-tnehhija tas-sustanza attiva tista' tieħu sa sentejn biex tiġri b'mod naturali. Il-ħin jista' jitnaqqas għal ftit ġimġat billi jittieħdu ċerti mediċini li jħaffu t-tnehhija ta' AUBAGIO mill-ġisem tiegħek. Fi kwalunkwe każ, għandu jiġi kkonfermat permezz ta' test tad-demmm li s-sustanza attiva tkun tnehhiet b'mod suffiċjenti minn ġismek u jkollok bżonn konferma mit-tabib li qed jikkurak li l-livell fid-demmm ta' AUBAGIO huwa baxx biżżejjed biex jippermettilek li toħroġ tqila.

Għal aktar informazzjoni fuq l-ittestjar tal-laboratorju, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Jekk tissuspetta li inti tqila waqt li tkun qed tieħu AUBAGIO jew fis-sentejn ta' wara li tkun waqqaft il-kura, inti trid twaqqaf AUBAGIO u tikkuntattja lit-tabib tiegħek **immedjament** għal test tat-tqala. Jekk it-test jikkonferma li inti tqila, it-tabib tiegħek jista' jissuggerixxi kura b'ċerti mediċini biex AUBAGIO jitneħħa malajr u b'mod suffiċjenti mill-ġisem tiegħek, għax dan jista' jnaqqas ir-riskju lit-tarbija tiegħek.

Kontraċezzjoni

Trid tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul u wara l-kura b'AUBAGIO. Teriflunomide jibqa' fid-demmm tiegħek għal żmien twil wara li tieqaf tieħdu. Kompli uża kontraċezzjoni effettiva wara li twaqqaf il-kura.

- Aghmel dan sakemm il-livelli ta' AUBAGIO fid-demmm tiegħek jkunu baxxi biżżejjed - it-tabib tiegħek se jiċċekkja dan.

- Tkellem mat-tabib tiegħek dwar l-aħjar metodu ta' kontraċezzjoni għalik u kwalunkwe bżonn ta' tibdil fil-kontraċezzjoni li jista' jkun hemm.

Tihux AUBAGIO meta tkun qed tredda', għax teriflunomide jgħaddi fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

AUBAGIO jista' jgħiegħlek thossok stordut u dan jista' jnaqqas il-ħila tiegħek li tikkonċentra u tirreagixxi. Jekk tkun affettwat, m'għandekx issuq jew tuża magni.

AUBAGIO fih lactose

AUBAGIO fih lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek ikun qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

AUBAGIO fih sodium

Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid prattikament "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiehu AUBAGIO

Il-kura b'AUBAGIO se tiġi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' sklerozi multipla.

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola waħda kuljum ta' 14-il mg.

Tfal u adolexxenti (10 snin t'età u 'l fuq)

Id-doża tiddependi mil-piż tal-ġisem:

- Tfal b'piż tal-ġisem aktar minn 40 kg: pillola waħda ta' kuljum ta' 14 -il mg.
- Tfal b'piż tal-ġisem inqas minn jew ugwali għal 40 kg: pillola waħda ta' kuljum ta' 7 mg.

Tfal u adolexxenti li jilhq u piż tal-ġisem stabbli l' fuq minn 40 kg se jiġi mgħarrfa mit-tabib tagħhom biex jaqilbu għal pillola waħda ta' kuljum ta' 14 -il mg.

Mod ta' kif u mnejn jingħata

AUBAGIO hu għall-użu orali. AUBAGIO jittiehed kuljum bħala doża waħda fi kwalunkwe hin tal-ġurnata. Għandek tibla' l-pillola shiħa ma' ftit ilma.

AUBAGIO jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

Jekk tiehu AUBAGIO aktar milli suppost

Jekk tkun ħadt iżżejjed AUBAGIO, ċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. Inti jista' jkollok effetti sekondarji li jixbħu dawk deskritti fis-sezzjoni 4 hawn taht.

Jekk tinsa tiehu AUBAGIO

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu. Hu d-doża li jmiss fil-hin li suppost.

Jekk tieqaf tiehu AUBAGIO

Tiqafx tiehu AUBAGIO jew tibdel id-doża tiegħek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-mediċina.

Effetti sekondarji serji

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu jew jistgħu jsiru serji, jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infjammazzjoni tal-frixa li tista' tinkludi sintomi ta' wġiġ fin-naħa tal-addome, dardir jew rimettar (il-frekwenza hija komuni f'pazjenti pedjatriċi u mhux komuni f'pazjenti adulti).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jinkludu sintomi ta' raxx, urtikarja, nefha tax-xufftejn, ilsien jew wiċċ jew diffikultà f'daqqa biex tieħu n-nifs
- reazzjonijiet severi fil-ġilda li jistgħu jinkludu sintomi bħal raxx fil-ġilda, infafet, deni jew ulċeri fil-ħalq
- infezzjonijiet severi jew sepsis (tip ta' infezzjoni li tista' tikkawża l-mewt) li tista' tinkludi sintomi ta' deni għoli, tregħid, tkexkix, tnaqqis fil-fluss tal-awrina jew konfużjoni
- infjammazzjoni tal-pulmuni li tista' tinkludi sintomi ta' qtugħ ta' nifs jew sogħla persistenti

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli):

- mard serju fil-fwied li jista' jinkludi sintomi ta' sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk, awrina iktar skura min-normal, dardir u rimettar mhux spjegabbli jew uġiġ addominali

Effetti sekondarji oħra istgħu jseħħu b'dawn il-frekwenzi li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Uġiġ ta' ras
- Dijarea, thossok imdardar
- Żieda fl-ALT (żieda fil-livelli ta' ċerti enzimi tal-fwied fid-demm) li jidhru fit-testijiet
- Xagħar jehfief

Komuni ((jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Influenza, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, infezzjoni fl-apparat tal-awrina bronkite, sinožite, uġiġ fil-grizmejn u skonfort meta tibla', ċistite, gastroenterite virali, infezzjoni fis-snien, laringite, infezzjoni fungali tas-sieq
- Infezzjonijiet bil-virus tal-herpes, inkluz herpes orali u herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin) b'sintomi bħal infafet, ħruq, ħakk, tnemnim jew uġiġ tal-ġilda, b'mod tipiku fuq naħa waħda tal-parti ta' fuq tal-ġisem jew wiċċ u sintomi oħra bħal deni u debbulizza.
- Valuri ta' laboratorju: tnaqqis fin-numru taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija), ġew osservati tibdil fir-riżultati tat-testijiet tal-fwied u taċ-ċelluli bojod fid-demm (ara sezzjoni 2), kif ukoll żidiet f'enzima tal-muskolu (creatine phosphokinase).
- Reazzjonijiet allergiċi ħfief
- Thossok ansjuż
- Tingiż u tnemnim, thossok dgħajjef, titrix, tnemnim jew uġiġ fin-naħa t'isfel tad-dahar jew tar-rigġel (xjatika), sensazzjoni ta' titrix, ħruq, tnemnim jew uġiġ fl-idejn u fis-swaba' (sindrome tal-carpal tunnel)
- Thoss qalbek thabbat
- Żieda fil-pressure tad-demm
- Thossok imdardar (tirremetti), uġiġ fis-snien, uġiġ fin-naħa ta' fuq tal-addome
- Raxx, akne
- Uġiġ fit-tendini, fil-ġogi, fl-għadam, uġiġ fil-muskoli (uġiġ muskoluskelettriċi),
- Ikollok bżonn tgħaddi l-awrina iktar mis-soltu
- Mestrwazzjoni bi ħruq ta' demm eċċessiv

- Uġiġh
- Nuqqas ta' enerġija jew tħossok debboli (astenja)
- Tnaqqis fil-piż

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm (tromboċitopenija ħafifa)
- Żieda fis-sens tal-mess jew tas-sensittività, speċjalment fil-ġilda; uġiġh qisu daqqiet ta' stallett jew qisu tektik kontinwu tul nerv wieħed jew aktar nervaturi, problemi fin-nervaturi tad-dirġajn jew tar-riġlejn (newropatija periferali)
- Disturbi fid-dwiefer, reazzjonijiet severi fil-ġilda
- Uġiġh wara xi avveniment trawmatiku
- Psorjasi
- Infjammazzjoni tal-ħalq/xufftejn
- Livelli mhux normali ta' xahmijiet (lipidi) fid-demm
- Infjammazzjoni tal-kolon (kolite)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- Infjammazzjoni jew ħsara fil-fwied

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli)

- Ipertensjoni respiratorja

Tfal (10 snin t'età u 'l fuq) u adolexxenti

L-effetti sekondarji mniżżla hawn fuq japplikaw ukoll għat-tfal u l-adolexxenti. L-informazzjoni miżjuda li ġejja hija importanti għat-tfal, l-adolexxenti u l-kuraturi tagħhom:

Komuni ((jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Infjammazzjoni tal-frixa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen AUBAGIO

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, l-envelopp protettiv, u l-portafoll wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih AUBAGIO

Is-sustanza attiva hi teriflunomide

AUBAGIO pilloli miksija b'rita ta' 7 mg

- Kull pillola fiha 7 mg ta' teriflunomide.

- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (Tip A), hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E171), talc, macrogol 8000, indigo carmine aluminum lake (E132) u iron-oxide isfar (E172) (ara sezzjoni 2 “Aubagio fih lactose”).

AUBAGIO pilloli miksija b'rita ta' 14 -il mg

- Kull pillola fiha 14-il mg ta' teriflunomide.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (Tip A), hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E171), talc, macrogol 8000, indigo carmine aluminum lake (E132) (ara sezzjoni 2 “Aubagio fih lactose”).

Kif jidher AUBAGIO u l-kontenut tal-pakkett

AUBAGIO pillola miksija b'rita ta' 7 mg (pilloli)

Il-pilloli miksija b'rita huma pilloli eżagonali miksija b'rita ta' lewn griż jagħti fil-blu fl-aħdar ċar hafna sa blu fl-aħdar ċar, stampata fuq naħa waħda ('7') u mnaqqxa b'logo tal-korporazzjoni fuq in-naħa l-oħra.

AUBAGIO 7 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 28 pillola f'pakketti portafoll bil-folji integrati.

AUBAGIO pillola miksija b'rita ta' 14-il mg (pilloli)

Il-pilloli miksija b'rita huma pilloli, ta' lewn blu ċar sa blu pastell, miksijin b'rita b'forma pentagonali, stampati fuq naħa waħda b'('14') u mnaqqxa b'logo tal-korporazzjoni fuq in-naħa l-oħra.

AUBAGIO 14 -il mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom:

- 14, 28, 84 u 98 pillola f'pakketti portafoll bil-folji integrati;
- 10xpillola 1 f'folji imtaqqbin ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

Manifattur

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l..
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvia

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

Tista' wkoll issib kopja tal-fuljett ta' tagħrif u biljett tal-pazjent b'informazzjoni dwar is-sigurtà fil-kodiċi QR imsemmi hawn isfel.

Biex jiġi inkluz il-Kodiċi QR + www.qr-aubagio-sanofi.eu