BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten
AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 7 mg teriflunomide.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 72 mg lactose (als monohydraat).

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 14 mg teriflunomide.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 72 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten

Zeer licht groenblauw-achtig grijze tot licht groen-achtig blauwe, hexagonale filmomhulde tabletten van 7,5 mm met opschrift ('7') aan de ene zijde en het bedrijfslogo aan de andere zijde.

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten

Lichtblauwe tot pastelblauwe, pentagonale filmomhulde tabletten van 7,5 mm met opschrift ('14') aan de ene zijde en een bedrijfslogo aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AUBAGIO is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder met relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). Zie rubriek 5.1 voor belangrijke informatie over de patiëntengroep waarvoor de werkzaamheid is vastgesteld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van multiple sclerose.

Dosering

Volwassenen

Bij volwassenen is de aanbevolen dosis teriflunomide 14 mg eenmaal per dag.

Pediatrische populatie (10 jaar en ouder)
Bij pediatrische patiënten (10 jaar en ouder) is de aanbevolen dosis afhankelijk van het lichaamsgewicht:
- Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg: 14 mg eenmaal daags.
- Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg: 7 mg eenmaal daags.

Pediatrische patiënten die een stabiel lichaamsgewicht van meer dan 40 kg bereiken, dienen over te stappen naar 14 mg eenmaal daags.

De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen
Voorzichtigheid is geboden bij toediening van AUBAGIO bij patiënten van 65 jaar en ouder, omdat onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over veiligheid en werkzaamheid.

Nierfunctiestoornis
De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis die geen dialyse ondergaan.
Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die wel dialyse ondergaan, zijn niet geëvalueerd. Om die reden is teriflunomide gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis
De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis. Teriflunomide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten (jonger dan 10 jaar)
De veiligheid en werkzaamheid van teriflunomide bij kinderen jonger dan 10 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel met wat water te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

Zwangere vrouwen, of vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met teriflunomide, en daarna zo lang de plasmaconcentraties hoger zijn dan 0,02 mg/l (zie rubriek 4.6). Zwangerschap moet worden uitgesloten voor het begin van de behandeling (zie rubriek 4.6).

Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

Patiënten met een ernstige vorm van immunodeficiëntie, zoals verworven immuundeficiëntiesyndroom (AIDS).

Patiënten met een significant verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie.

Patiënten met een ernstige actieve infectie totdat deze is verdwenen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die dialyse ondergaan, omdat er onvoldoende klinische ervaring beschikbaar is in deze patiëntengroep.

Patiënten met ernstige hypoproteïnemie, bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Controle

Voorafgaand aan de behandeling

Alvorens met de behandeling met teriflunomide te beginnen, moet het volgende worden beoordeeld:

- Bloeddruk
- Alanineaminotransferase/serum glutamine pyruvine transaminase (ALAT/SGPT)
- Volledig bloedbeeld inclusief gedifferentieerde leukocyten- en trombocytentelling.

Tijdens de behandeling

Tijdens de behandeling met teriflunomide moet het volgende regelmatig worden gecontroleerd:

- Bloeddruk
    - Controleer regelmatig
- Alanineaminotransferase/serum glutamine pyruvine transaminase (ALAT/SGPT)
    - Leverenzymen moeten minstens om de vier weken beoordeeld worden gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en regelmatig daarna.
    - Overweeg extra controle wanneer AUBAGIO aan patiënten met pre-existente leveraandoeningen gegeven wordt, samen met andere mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen of zoals aangewezen bij klinische klachten en symptomen zoals onverklaarde nausea, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia of geelzucht en/of donkere urine. Leverenzymen moeten om de twee weken beoordeeld worden tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, en daarna ten minste elke 8 weken gedurende minstens 2 jaar na de start van de behandeling.
    - Bij stijgingen van ALAT (SGPT) tussen 2 en 3 maal de bovenste limiet van de normale waarde, moet de controle wekelijks uitgevoerd worden.

- Volledig bloedbeeld moet worden uitgevoerd op basis van klinische klachten en symptomen (zoals infecties) tijdens de behandeling.

Versnelde eliminatieprocedure

Teriflunomide wordt langzaam uit het plasma geëlimineerd. Zonder een versnelde eliminatieprocedure duurt het gemiddeld 8 maanden voordat de plasmaconcentraties van teriflunomide lager worden dan 0,02 mg/l, hoewel dit als gevolg van individuele variatie in klaring van stoffen tot maximaal 2 jaar kan duren. Een versnelde eliminatieprocedure kan worden gebruikt op elk gewenst moment na stopzetting van het gebruik van teriflunomide (zie rubrieken 4.6 en 5.2 voor meer informatie over de procedure).

Hepatische effecten

Verhogingen van leverenzymen zijn waargenomen bij patiënten die teriflunomide toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Deze verhogingen deden zich voornamelijk voor in de eerste 6 maanden van de behandeling.

Gevallen van geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (*drug-induced liver injury*, DILI) werden waargenomen tijdens de behandeling met teriflunomide, soms levensbedreigend. De meeste gevallen van DILI traden op na een aantal weken of enkele maanden na de start van de behandeling met teriflunomide, maar DILI kan ook bij langdurig gebruik optreden.

Het risico op leverenzymverhogingen en DILI met teriflunomide kan hoger zijn bij patiënten met een pre-existente leveraandoening, gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen en/of het nuttigen van aanzienlijke hoeveelheden alcohol. Patiënten moeten nauwgezet gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van leverletsel.

De behandeling met teriflunomide moet stopgezet worden en een versnelde eliminatieprocedure moet overwogen worden als leverletsel vermoed wordt. Indien toegenomen leverenzymen (meer dan 3 keer de normale bovenlimiet) bevestigd worden, moet de behandeling met teriflunomide gestopt worden.

In geval van stopzetting van de behandeling moeten levertests voortgezet worden tot normalisatie van de transaminasewaarden.

Hypoproteïnemie

Aangezien teriflunomide sterk proteïnegebonden is en de binding afhankelijk is van de concentraties van albumine, worden verhoogde ongebonden plasma-teriflunomideconcentraties verwacht bij patiënten met hypoproteïnemie, bijvoorbeeld bij nefrotisch syndroom. Teriflunomide dient niet te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen met ernstige hypoproteïnemie.

Bloeddruk

Verhoging van de bloeddruk kan optreden tijdens de behandeling met teriflunomide (zie rubriek 4.8). De bloeddruk moet worden gecontroleerd voor het begin van de behandeling met teriflunomide en vervolgens regelmatig tijdens de behandeling. Een verhoogde bloeddruk dient adequaat te worden behandeld voorafgaand aan en tijdens de behandeling met teriflunomide.

Infecties

De aanvang van de behandeling met teriflunomide moet worden uitgesteld bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat de infectie is verdwenen.
In placebogecontroleerde onderzoeken is geen toename van ernstige infecties waargenomen bij teriflunomide (zie rubriek 4.8). Als een patiënt echter een ernstige infectie ontwikkelt, moet op basis van de immunomodulaire werking van teriflunomide worden overwogen de behandeling met teriflunomide te staken en moeten de voordelen en risico's opnieuw worden beoordeeld voordat de therapie opnieuw wordt begonnen. Vanwege de langdurige halfwaardetijd kan versnelde eliminatie met colestyramine of geactiveerde kool worden overwogen.
Patiënten die AUBAGIO krijgen toegediend, moeten worden geïnstrueerd symptomen van infecties te melden aan een arts. Patiënten met actieve acute of chronische infecties mogen niet beginnen met de behandeling met AUBAGIO totdat de infectie(s) zijn verdwenen.
De veiligheid van AUBAGIO bij personen met een latente tuberculose-infectie is onbekend, aangezien tuberculosescreening niet systematisch werd uitgevoerd in klinisch onderzoek. Patiënten die positief getest werden bij een tuberculosescreening moeten voorafgaand aan de behandeling volgens de standaard medische praktijk worden behandeld.

Ademhalingsreacties
Interstitiële longziekte (ILD) en gevallen van pulmonale hypertensie zijn gemeld met teriflunomide in de postmarketingfase. Het risico is mogelijk verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van ILD.

ILD kan acuut en op elk tijdstip gedurende de behandeling optreden met een variabele klinische presentatie. ILD kan fataal zijn. Nieuwe onset of verergering van pulmonaire symptomen, zoals aanhoudende hoest en dyspneu, kunnen een reden vormen voor stopzetting van de behandeling en voor nader onderzoek, indien nodig. Indien staken van het geneesmiddel nodig is, dient het opstarten van een versnelde eliminatieprocedure overwogen te worden.

Hematologische effecten

Een gemiddelde daling van de leukocytentelling (WBC) (<15% ten opzichte van baseline) werd waargenomen (zie rubriek 4.8). Als voorzorgsmaatregel moet een recent volledig bloedbeeld, inclusief gedifferentieerde leukocyten- en trombocytentelling, beschikbaar zijn voor het begin van de behandeling en moet het volledige bloedbeeld worden beoordeeld gedurende de therapie zoals geïndiceerd door klinische klachten en symptomen (zoals infecties).

Bij patiënten met pre-existente anemie, leukopenie en/of trombocytopenie, en bij patiënten met een verminderde beenmergfunctie of patiënten met een risico op beenmergonderdrukking, is het risico op hematologische aandoeningen verhoogd. Als dergelijke effecten optreden, dient de versnelde eliminatieprocedure (zie hierboven) om de plasmaconcentraties van teriflunomide te verlagen te worden overwogen.
In gevallen van ernstige hematologische reacties, waaronder pancytopenie, moet behandeling met AUBAGIO en eventuele gelijktijdig toegediende myelosuppressieve behandeling worden stopgezet en moet een versnelde eliminatieprocedure voor teriflunomide worden overwogen.

Huidreacties

Gevallen van ernstige huidreacties, soms fataal met inbegrip van Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) werden gemeld met AUBAGIO.

Als huid- en/of spierreacties (ulceratieve stomatitis) worden waargenomen waardoor vermoedens ontstaan van ernstige, over het gehele lichaam verspreide huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom, Lyell-syndroom, of geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen), moet de behandeling met teriflunomide en eventuele andere mogelijk gerelateerde behandelingen worden stopgezet, en moet onmiddellijk een versnelde procedure worden begonnen. In dergelijke gevallen mogen de patiënten niet opnieuw worden blootgesteld aan teriflunomide (zie rubriek 4.3).

Het ontstaan van psoriasis (inclusief pustulaire psoriasis) en verergering van reeds bestaande psoriasis zijn gemeld tijdens het gebruik van teriflunomide. Beëindiging van de behandeling en toepassing van een versnelde eliminatieprocedure kunnen worden overwogen, rekening houdend met de ziekte en de medische voorgeschiedenis van de patiënt.

Perifere neuropathie

Er zijn gevallen van perifere neuropathie gemeld bij patiënten die AUBAGIO toegediend kregen (zie rubriek 4.8). De meeste patiënten herstelden na stopzetting van AUBAGIO. Er werden echter veel verschillende resultaten waargenomen na stopzetting; bij sommige patiënten herstelde de neuropathie volledig en bij anderen hielden de symptomen aan. Als een patiënt die AUBAGIO krijgt toegediend een bevestigde perifere neuropathie ontwikkelt, dient stopzetting van de AUBAGIO-therapie en uitvoering van de versnelde eliminatieprocedure te worden overwogen.

Vaccinatie

Twee klinische studies hebben aangetoond dat vaccinaties tegen geïnactiveerd neo-antigen (eerste vaccinatie), of “recall”-antigen (hernieuwde blootstelling), veilig en effectief waren gedurende behandeling met AUBAGIO. Het gebruik van levende verzwakte vaccins kan een risico op infecties met zich meebrengen en zou daarom moeten vermeden worden.

Immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

Aangezien teriflunomide een afgeleide is van leflunomide, wordt gelijktijdige toediening van teriflunomide en leflunomide niet aanbevolen.
Gelijktijdige toediening met antineoplastische of immunosuppressieve therapieën voor de behandeling van MS is niet geëvalueerd. Veiligheidsonderzoeken, waarin teriflunomide gelijktijdig werd toegediend met interferon-bèta of met glatirameer-acetaat gedurende maximaal één jaar, hebben geen specifieke veiligheidsoverwegingen aan het licht gebracht, maar een groter aantal bijwerkingen in vergelijking met teriflunomide-monotherapie werd waargenomen. De veiligheid op de lange termijn van deze combinaties bij de behandeling van multiple sclerose is niet vastgesteld.

Overstappen op of van AUBAGIO

Op basis van de klinische gegevens met betrekking tot de gelijktijdige toediening van teriflunomide met interferon-bèta of met glatirameer-acetaat is geen wachttijd vereist voor het beginnen met teriflunomide na interferon-bèta of glatirameer-acetaat of voor het beginnen met interferon-bèta of glatirameer-acetaat na teriflunomide.

Vanwege de lange halfwaardetijd van natalizumab kunnen zich gelijktijdige blootstelling en daardoor gelijktijdige immuuneffecten voordoen gedurende maximaal 2-3 maanden na stopzetting van natalizumab als direct wordt begonnen met de toediening van AUBAGIO. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer patiënten overstappen van natalizumab op AUBAGIO.

Op basis van de halfwaardetijd van fingolimod is een interval van 6 weken zonder therapie vereist voor klaring uit de circulatie en is een periode van 1 tot 2 maanden vereist om de lymfocytenconcentratie te laten terugkeren naar normale waarden na stopzetting van fingolimod. Wanneer tijdens dit interval met de toediening van AUBAGIO wordt begonnen, zal dit leiden tot gelijktijdige blootstelling aan fingolimod. Dit kan leiden tot een additief effect op het immuunsysteem en daarom is voorzichtigheid geboden.

Bij MS-patiënten was de mediane $t_{1/2z}$ ongeveer 19 dagen na herhaalde doses van 14 mg. Als wordt besloten te stoppen met de behandeling met AUBAGIO, tijdens het interval van 5 halfwaardetijden (ongeveer 3,5 maanden, maar kan bij sommige patiënten langer zijn), zal het beginnen met andere therapieën leiden tot gelijktijdige blootstelling aan AUBAGIO. Dit kan leiden tot een additief effect op het immuunsysteem en daarom is voorzichtigheid geboden.

Interferentie bij de bepaling van geïoniseerde calciumgehaltes

Er kunnen ten onrechte geringere waarden van geïoniseerde calciumgehaltes worden gemeten bij patiënten die behandeld worden met leflunomide en/of teriflunomide (de actieve metaboliet van leflunomide), afhankelijk van het type analyseapparaat dat daarvoor wordt gebruikt (bv. bloedgasanalyseerder). Daarom moet de aannemelijkheid van het waargenomen verlaagde geïoniseerde calciumgehalte nader worden onderzocht bij patiënten die met leflunomide of teriflunomide worden behandeld. In geval van twijfelachtige metingen wordt aangeraden de totale albumine-gecorrigeerde serumcalciumconcentratie te bepalen.

Pediatrische populatie

Pancreatitis
In het pediatrisch klinisch onderzoek zijn gevallen van pancreatitis gemeld, sommige acuut, bij patiënten die teriflunomide kregen (zie rubriek 4.8). Tot de klinische symptomen behoorden buikpijn, misselijkheid en/of braken. Amylase en lipase in het serum waren bij deze patiënten verhoogd. De tijd tot optreden varieerde van een paar maanden tot drie jaar. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de kenmerkende symptomen van pancreatitis. Als er pancreatitis wordt vermoed, dienen pancreatische enzymen en gerelateerde laboratoriumparameters te worden bepaald. Als pancreatitis wordt bevestigd, dient teriflunomide te worden stopgezet en dient er een versnelde eliminatieprocedure te worden gestart (zie rubriek 5.2).

Lactose

AUBAGIO-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties van andere stoffen met teriflunomide

De voornaamste biotransformatieweg voor teriflunomide is hydrolyse, waarbij oxidatie een ondergeschikte rol speelt.

Krachtige inductoren van cytochroom P450 (CYP) en transporteiwitten
Gelijktijdige toediening van herhaalde doses (600 mg eenmaal per dag gedurende 22 dagen) rifampicine (een inductor van CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), en een inductor van de effluxtransporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne (BCRP) met teriflunomide (70 mg enkele dosis) resulteerde in een daling van ongeveer 40% van de blootstelling aan teriflunomide. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van rifampicine en andere bekende krachtige inductoren van CYP en transporteiwitten zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid tijdens de behandeling met teriflunomide.

Colestyramine of geactiveerde kool
Aanbevolen wordt patiënten die teriflunomide toegediend krijgen, niet te behandelen met colestyramine of geactiveerde kool omdat dit leidt tot een snelle en significante daling van de plasmaconcentratie, tenzij een versnelde eliminatie is gewenst. Het mechanisme wordt toegeschreven aan onderbreking van de enterohepatische cyclus en/of gastro-intestinale dialyse van teriflunomide.

Farmacokinetische interacties van teriflunomide met andere stoffen

Effect van teriflunomide op CYP2C8-substraat: repaglinide
Er was een stijging van de gemiddelde repaglinide C_{max} en AUC (respectievelijk 1,7- en 2,4-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide, wat suggereert dat teriflunomide een remmer van CYP2C8 *in vivo* is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C8, zoals repaglinide, paclitaxel, pioglitazon of rosiglitazon, tijdens de behandeling met teriflunomide.

Effect van teriflunomide op orale anticonceptiva: 0,03 mg ethinylestradiol en 0,15 mg levonorgestrel
Er was een stijging van de gemiddelde ethinylestradiol C_{max} en AUC_{0-24} (respectievelijk 1,58- en 1,54-voudig) en levonorgestrel C_{max} en AUC_{0-24} (respectievelijk 1,33- en 1,41-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide. Hoewel deze interactie van teriflunomide naar verwachting geen nadelige invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptiva heeft, moet hier aandacht aan worden besteedbij de selectie of de aanpassing van de orale anticonceptie die wordt gebruikt in combinatie met teriflunomide.

Effect van teriflunomide op CYP1A2-substraat: cafeïne
Herhaalde doses teriflunomide verlaagden de gemiddelde C_{max} en AUC van cafeïne (CYP1A2-substraat) met respectievelijk 18% en 55%, wat suggereert dat teriflunomide een zwakke inductor van CYP1A2 *in vivo* is. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals duloxetine, alosetron, theofylline en tizanidine) tijdens de behandeling met teriflunomide, omdat het kan leiden tot een afname van de werkzaamheid van geneesmiddelen.

Effect van teriflunomide op warfarine
Herhaalde doses van teriflunomide hadden geen effect op de farmacokinetiek van S-warfarine, wat erop duidt dat teriflunomide geen remmer of inductor van CYP2C9 is. Een daling van 25% in de piekwaarde van de internationale genormaliseerde ratio (INR) werd echter waargenomen wanneer teriflunomide gelijktijdig werd toegediend met warfarine in vergelijking met alleen warfarine. Daarom wordt een nauwgezette follow-up en controle van INR aanbevolen wanneer warfarine gelijktijdig wordt toegediend met teriflunomide.

Effect van teriflunomide op substraten van organisch anion transporteiwit 3 (OAT3)
Er was een stijging van de gemiddelde cefaclor C_{max} en AUC (respectievelijk 1,43- en 1,54-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide, wat suggereert dat teriflunomide een remmer van OAT3 *in vivo* is. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer teriflunomide gelijktijdig wordt toegediend met substraten van OAT3, zoals cefaclor, penicilline G, ciprofloxacine, indomethacine, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexaat en zidovudine.

Effect van teriflunomide op BCRP en/of substraten van organisch anion-transporterende polypeptide B1 en B3 (OATP1B1/B3)
Er was een stijging van de gemiddelde rosuvastatine C_{max} en AUC (respectievelijk 2,65- en 2,51-voudig) na herhaalde doses van teriflunomide. Deze stijging van blootstelling aan plasma-rosuvastatine was schijnbaar echter niet van invloed op de activiteit van het HMG-CoA-reductase. Voor rosuvastatine wordt een dosisverlaging van 50% aanbevolen voor gelijktijdige toediening met teriflunomide. Voor andere substraten van BCRP (zoals methotrexaat, topotecan, sulfasalazine, daunorubicine, doxorubicine) en de OATP-familie, vooral remmers van HMG-Co-reductase (zoals simvastatine, atorvastatine, pravastatine, methotrexaat, nateglinide, repaglinide, rifampicine), is eveneens voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van teriflunomide. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overmatige blootstelling aan de geneesmiddelen en een verlaging van de dosis van deze geneesmiddelen moet worden overwogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij mannen

Het risico van door de vader overgebrachte embryo-foetale toxiciteit door de teriflunomidebehandeling wordt laag geacht (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van teriflunomide bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).
Teriflunomide kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken bij toediening tijdens de zwangerschap. Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en na de behandeling zo lang de teriflunomide-plasmaconcentratie hoger is dan 0,02 mg/l. Gedurende deze periode moeten vrouwen eventuele plannen voor het stopzetten of wijzigen van de anticonceptiva bespreken met de behandelende arts. Meisjes en/of ouders/zorgverleners van meisjes moeten worden geïnformeerd over de noodzaak om contact op te nemen met de behandelend arts zodra het meisje onder behandeling met AUBAGIO menstrueert. Er moet advies worden gegeven aan de nieuwe patiënten die kinderen kunnen krijgen over anticonceptie en het mogelijke risico voor de foetus. Verwijzing naar een gynaecoloog moet overwogen worden.

De patiënt moet worden geadviseerd dat als de menstruatie is uitgesteld of als er een andere reden is om zwangerschap te vermoeden, AUBAGIO moet worden stopgezet en onmiddellijk contact moet worden opgenomen met de arts voor een zwangerschapstest. Indien deze zwangerschapstest positief is, moeten de arts en de patiënt het risico voor de zwangerschap bespreken. Het is mogelijk dat het versneld verlagen van het teriflunomidegehalte in het bloed, door de hieronder beschreven versnelde eliminatieprocedure in te stellen bij de eerste uitgestelde menstruatie, het risico voor de foetus kan verlagen.
Voor vrouwen die een teriflunomidebehandeling ondergaan en die zwanger willen worden, moet de toediening van het geneesmiddel worden stopgezet en wordt een versnelde eliminatieprocedure aanbevolen om de concentratie sneller lager dan 0,02 mg/l te krijgen (zie hieronder):

Als geen versnelde eliminatieprocedure wordt gebruikt, blijven de teriflunomide-plasmaconcentraties naar verwachting gedurende gemiddeld 8 maanden hoger dan 0,02 mg/l. Bij sommige patiënten kan het echter tot maximaal 2 jaar duren voordat de plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l is. Daarom moeten de teriflunomide-plasmaconcentraties worden gemeten voordat een vrouw begint met proberen zwanger te worden. Zodra is vastgesteld dat de teriflunomide-plasmaconcentratie lager is dan 0,02 mg/l, moet de plasmaconcentratie opnieuw worden vastgesteld na een interval van ten minste 14 dagen. Als beide plasmaconcentraties lager zijn dan 0,02 mg/l, wordt er geen risico voor de foetus verwacht.
Neem voor meer informatie over de testprocedure contact op met de vergunninghouder of zijn lokale vertegenwoordiger (zie rubriek 7).

Versnelde eliminatieprocedure

Na stopzetting van de behandeling met teriflunomide:

- kan colestyramine 8 g driemaal per dag worden toegediend gedurende een periode van 11 dagen, of colestyramine 4 g driemaal per dag, indien colestyramine 8 g driemaal per dag niet goed wordt verdragen;
- kan als alternatief 50 g geactiveerde kool in poedervorm worden toegediend elke 12 uur gedurende 11 dagen.

Daarnaast is echter, na een van de twee versnelde eliminatieprocedures, verificatie vereist door 2 afzonderlijke testen met een interval van ten minste 14 dagen en dient een wachttijd van anderhalve maand aangehouden te worden tussen de eerste plasmaconcentratie die lager is dan 0,02 mg/l en de bevruchting. Zowel colestyramine als geactiveerde kool in poedervorm kunnen van invloed zijn op de absorptie van oestrogenen en progestagenen waardoor betrouwbare anticonceptie met orale anticonceptiva mogelijk niet is gegarandeerd tijdens de versnelde eliminatieprocedure met colestyramine of geactiveerde kool in poedervorm. Het gebruik van alternatieve anticonceptiemethoden wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Uit dieronderzoek is gebleken dat teriflunomide in de melk wordt uitgescheiden. Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3)?.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek hebben geen effect op de vruchtbaarheid aangetoond (zie rubriek 5.3). Hoewel er onvoldoende gegevens bij de mens zijn, wordt er geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AUBAGIO heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
In het geval van bijwerkingen zoals duizeligheid, wat is gemeld voor leflunomide, waarvan teriflunomide is afgeleid, kan het concentratie- en reactievermogen van de patiënt zijn verminderd. In deze gevallen dienen patiënten af te zien van rijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen bij de patiënten behandeld met teriflunomide (7 mg en 14 mg) waren: hoofdpijn (17,8%, 15,7%), diarree (13,1%, 13,6%), verhoogde ALAT (13%, 15%), nausea (8%, 10,7%) en verminderde haardichtheid (9,8%, 13,5%). Over het algemeen waren hoofdpijn, diarree, nausea en verminderde haardichtheid licht tot matig-ernstig en van voorbijgaande aard en leidden deze soms tot het stopzetten van de behandeling.

Teriflunomide is de belangrijkste metaboliet van leflunomide. Het veiligheidsprofiel van leflunomide in patiënten die lijden aan reumatoïde artritis of psoriatische artritis kan relevant zijn wanneer teriflunomide in MS patiënten wordt voorgeschreven.

Tabel met bijwerkingen

In totaal werden 2.267 patiënten blootgesteld aan teriflunomide (1.155 aan teriflunomide 7 mg en 1.112 aan teriflunomide 14 mg) eenmaal per dag gedurende een mediane duur van ongeveer 672 dagen in vier placebogecontroleerde onderzoeken (respectievelijk 1.045 en 1.002 patiënten voor teriflunomide 7 mg en 14 mg) en één onderzoek met vergelijkende actieve geneesmiddelen (110 patiënten in elke behandelingsgroep met teriflunomide) bij volwassen patiënten met recidiverende vormen van MS (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RMS). Hieronder vermeld: bijwerkingen gemeld voor AUBAGIO in

placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten, gemeld bij 7 mg of 14 mg teriflunomide in klinische onderzoeken bij volwassen patiënten. De frequentie was als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen zijn binnen elke frequentiegroep gerangschikt in aflopende volgorde van ernst.

Systeem/orgaanklassen	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen (zie rubriek 4.4)		Griep, Bovenste luchtweginfectie, Urineweginfectie, Bronchitis, Sinusitis, Faryngitis, Cystitis, Virale gastro-enteritis, Orale herpes, Tandinfectie, Laryngitis, Tinea pedis	Ernstige infecties met inbegrip van sepsis[a]			
Bloed- en lymfestelselaan-doeningen		Neutropenie[b], Anemie	Lichte trombocytopenie (bloedplaatjes <100 G/l)			
Immuunsysteem-aandoeningen		Lichte allergische reacties	Overgevoelig-heidsreacties (onmiddellijk of vertraagd) met inbegrip van anafylaxie en angio-oedeem			
Psychische stoornissen		Angst				
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Paresthesie Ischias, Carpale tunnelsyndroom,	Hyperesthesie, Neuralgie, Perifere neuropathie			
Hartaandoeningen		Palpitaties				
Bloedvataan-doeningen		Hypertensie				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Interstitiële longziekte			Pulmonale hypertensie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree, nausea	Pancreatitis[b,c], Buikpijn (bovenste gedeelte) Braken, Tandpijn	Stomatitis, Colitis			
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde alanine amino transferase (ALAT)	Verhoogde gamma-glutamyltransferase (GGT)[b], Verhoogde		Acute hepatitis		Geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel (DILI)

Systeem/orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
		aspartaatamino transferase [b]				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Dyslipidemie			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Verminderde haardichtheid	Rash, Acne	Nagelafwijkingen Psoriasis (inclusief pustulaire psoriasis)[a,b], Ernstige huidreacties[a]			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Skeletspierstelsel pijn, Myalgie, Artralgie				
Nier- en urinewegaandoeningen		Pollakisurie				
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen		Menorragie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Pijn, Asthenie[a]				
Onderzoeken		Gewichtsafname, Neutrofielentelling verlaagd, Leukocytentelling verlaagd, Verhoogd bloedcreatine fosfokinase				
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties			Posttraumatische pijn			

a: zie rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”
b: zie rubriek 4.4
c: frequentie is “vaak” bij kinderen op basis van een gecontroleerd klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten; frequentie is “soms” bij volwassenen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Alopecia
Alopecia werd gemeld als het dunner worden van het haar, verminderde haardichtheid, haaruitval, al dan niet geassocieerd met verandering van de haarstructuur bij 13,9 % van de patiënten behandeld met 14 mg teriflunomide, versus 5,1 % bij patiënten behandeld met placebo. De meeste gevallen werden beschreven als diffuus of algemeen verspreid over het hoofd (geen volledige haaruitval gemeld) en traden het vaakst op tijdens de eerste 6 maanden, waarbij de klachten bij 121 van de 139 (87,1 %) patiënten spontaan verdwenen tijdens de behandeling met teriflunomide 14 mg. Stopzetting vanwege verminderde haardichtheid was 1,3 % in de groep met teriflunomide 14 mg, versus 0,1 % in de placebogroep.

Hepatische effecten
Tijdens placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten is het volgende aangetoond:

ALAT-stijging (op basis van laboratoriumgegevens) volgens baseline-status - Veiligheidspopulatie in placebogecontroleerde onderzoeken		
	placebo (N=997)	**Teriflunomide 14 mg (N=1002)**
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALAT >3 ULN en TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Licht verhoogde transaminase, ALAT lager dan of gelijk aan 3 x ULN, werd vaker waargenomen in de groepen behandeld met teriflunomide dan in de placebogroep. De frequentie van verhoogde waarden boven 3 x ULN en hoger was gelijk verdeeld over de behandelingsgroepen. Deze verhoogde transaminasewaarden traden het vaakst op in de eerste 6 maanden van de behandeling en verdwenen spontaan na beëindiging van de behandeling. De hersteltijd varieerde tussen maanden en jaren.

Effecten op de bloeddruk
In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten is het volgende vastgesteld:
- systolische bloeddruk was >140 mmHg bij 19,9 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 15,5 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend;
- systolische bloeddruk was >160 mmHg bij 3,8 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 2, 0% van de patiënten die een placebo kregen toegediend;
- diastolische bloeddruk was >90 mmHg bij 21,4 % van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 13,6 % van de patiënten die een placebo kregen toegediend.

Infecties
In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten is geen toename van ernstige infecties waargenomen bij teriflunomide 14 mg (2,7%) in vergelijking met de placebo (2,2%). Er traden ernstige opportunistische infecties op in 0,2% van elke groep.
Ernstige infecties met inbegrip van, soms fatale, sepsis, werden gerapporteerd na het op de markt brengen.

Hematologische effecten
Een gemiddelde daling van de leukocytentelling (WBC) (<15% ten opzichte van baseline, voornamelijk daling van neutrofielen en lymfocyten) werd waargenomen in placebogecontroleerde onderzoeken met AUBAGIO bij volwassen patiënten, hoewel bij sommige patiënten een grotere daling werd waargenomen. De daling in de gemiddelde telling ten opzichte van baseline trad op gedurende de eerste 6 weken en stabiliseerde vervolgens na verloop van tijd tijdens de behandeling, maar in mindere mate (daling van minder dan 15% ten opzichte van baseline). Het effect op de erytrocytentelling (RBC) (<2%) en trombocytentelling (<10%) was minder uitgesproken.

Perifere neuropathie
In placebogecontroleerede onderzoeken bij volwassen patiënten, inclusief zowel polyneuropathie als mononeuropatie (vb. carpaletunnelsyndroom), werd perifere neuropatie vaker gerapporteerd bij patiënten die teriflunomide kregen dan bij patiënten die placebo kregen. In de pivotale placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van perifere neuropathie, bevestigd aan de hand van zenuwgeleidingsonderzoek, 1,9 % (17 patiënten op 898) bij patiënten op 14 mg teriflunomide, vergeleken met 0,4 % (4 patiënten op 898) bij patiënten op placebo. De behandeling werd stopgezet bij 5 patiënten met perifere neuropathie op 14 mg teriflunomide. Herstel na stopzetting van de behandeling werd gerapporteerd bij 4 van deze patiënten.

Benigne, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata (incl. cysten en poliepen)
Hoewel er geen verhoogd risico op maligniteit bij teriflunomide lijkt te zijn in de klinische onderzoeken, is het risico op maligniteit, vooral lymfoproliferatieve aandoeningen, verhoogd bij een aantal andere geneesmiddelen die net als teriflunomide het immuunsysteem beïnvloeden (klasse-effect).

Ernstige huidreacties
Na het op de markt brengen, werden gevallen van ernstige huidreacties gemeld met teriflunomide (zie rubriek 4.4).

Asthenie
In placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassen patiënten waren de frequenties voor asthenie respectievelijk 2,0%, 1,6% en 2,2% in de groepen die placebo, teriflunomide 7 mg en teriflunomide 14 mg kregen toegediend.

Psoriasis
In placebogecontroleerde onderzoeken waren de frequenties voor psoriasis respectievelijk 0,3%, 0,3% en 0,4% in de groepen met placebo, teriflunomide 7 mg en teriflunomide 14 mg.

Maagdarmstoornissen
Na het op de markt brengen, werden bij volwassenen gevallen van pancreatitis gemeld, inclusief gevallen van necrotiserende pancreatitis en pancreatische pseudocyste. Er kunnen op elk moment tijdens de behandeling met teriflunomide pancreatische voorvallen optreden, die kunnen leiden tot ziekenhuisopname en/of een corrigerende behandeling.

Pediatrische populatie

Het waargenomen veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten (10 tot en met 17 jaar) die dagelijks teriflunomide kregen, was over het algemeen vergelijkbaar met het bij volwassen patiënten waargenomen profiel. In de dubbelblinde fase van het pediatrische onderzoek (166 patiënten; 109 in de teriflunomidegroep en 57 in de placebogroep) werden echter gevallen van pancreatitis gemeld bij 1,8% (2/109) van de met teriflunomide behandelde patiënten, vergeleken met nul in de placebogroep. Eén van deze gevallen leidde tot ziekenhuisopname en een corrigerende behandeling. Bij pediatrische patiënten behandeld met teriflunomide in de open-labelfase van het onderzoek werden er 2 bijkomende gevallen van pancreatitis (het ene gemeld als ernstig voorval, het andere als een niet-ernstig voorval van lichte intensiteit) en een geval van ernstige acute pancreatitis (met pseudo-papilloom) gemeld. Bij 2 van deze 3 patiënten leidde pancreatitis tot ziekenhuisopname. Tot de klinische symptomen behoorden buikpijn, nausea en/of braken en amylase en lipase in het serum waren bij deze patiënten verhoogd. Alle patiënten herstelden na stopzetting van de behandeling en een versnelde eliminatieprocedure (zie rubriek 4.4) en een corrigerende behandeling.

De volgende bijwerkingen werden vaker gemeld in de pediatrische populatie dan in de volwassen populatie:
- Alopecia werd gemeld bij 22,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 12,3% van de patiënten behandeld met placebo.
- Infecties werden gemeld bij 66,1% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 45,6% van de patiënten behandeld met placebo. Daarbij werden nasofaryngitis en infecties van de bovenste luchtwegen vaker gemeld bij teriflunomide.
- CPK-toename werd gemeld bij 5,5% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 0% van de patiënten behandeld met placebo. De meerderheid van de gevallen werd in verband gebracht met gedocumenteerde lichaamsbeweging.
- Paresthesie werd gemeld bij 11,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 1,8% van de patiënten behandeld met placebo.
- Buikpijn werd gemeld bij 11,0% van de patiënten behandeld met teriflunomide versus 1,8% van de patiënten behandeld met placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring met betrekking tot overdosering of intoxicatie met teriflunomide bij de mens. Teriflunomide 70 mg per dag werd toegediend gedurende maximaal 14 dagen bij gezonde personen. De bijwerkingen waren in overeenstemming met het veiligheidsprofiel voor teriflunomide bij MS-patiënten.

Behandeling

In het geval van een relevante overdosis of toxiciteit wordt colestyramine of geactiveerde kool aanbevolen om eliminatie te versnellen. De aanbevolen eliminatieprocedure is colestyramine 8 g driemaal per dag gedurende 11 dagen. Indien dit niet goed wordt verdragen, kan colestyramine 4 g driemaal per dag gedurende 11 dagen worden toegediend. Als alternatief, wanneer colestyramine niet beschikbaar is, kan ook geactiveerde kool 50 g tweemaal per dag gedurende 11 dagen worden gebruikt. Bovendien geldt, indien de verdraagbaarheid een probleem vormt, dat de toediening van colestyramine of geactiveerde kool niet op opeenvolgende dagen hoeft plaats te vinden (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva. Selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA31.

Werkingsmechanisme

Teriflunomide is een immunomodulerende agens met ontstekingsremmende eigenschappen die werkt als selectieve en omkeerbare remmer van het mitochondriale enzym dihydro-orotaatdehydrogenase (DHODH), functioneel verbonden met de ademhalingsketen. Als gevolg van de remming vermindert teriflunomide over het algemeen de proliferatie van snel delende cellen die van de novo-synthese van pyrimidine afhangen om te kunnen groeien. Het exacte mechanisme waarmee teriflunomide zijn therapeutisch effect bij MS uitoefent, wordt nog niet volledig begrepen, maar kan te maken hebben met een daling in het aantal lymfocyten.

Farmacodynamische effecten

Immuunsysteem
Invloed op het aantal immuuncellen in het bloed: in de placebogecontroleerde onderzoeken leidde teriflunomide 14 mg eenmaal per dag tot een lichte gemiddelde afname van de lymfocytentelling, van minder dan 0,3 x 10^9/l, die plaatsvond gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling en waarvoor de waarden behouden bleven tot het einde van de behandeling.

Mogelijkheid tot verlenging van het QT-interval
In een placebogecontroleerd, diepgaand QT-onderzoek met gezonde proefpersonen werd voor teriflunomide bij gemiddelde plateauconcentraties geen mogelijkheid voor verlenging van het QTcF-interval vertoond in vergelijking met placebo: het grootste 'time-matched' gemiddelde verschil tussen teriflunomide en de placebo was 3,45 ms waarbij de bovengrens van 90% BI 6,45 ms was.

Effect op niertubulusfuncties
In de placebogecontroleerde onderzoeken werden gemiddelde dalingen van serumurinezuur binnen een bereik van 20 tot 30% waargenomen bij patiënten behandeld met teriflunomide in vergelijking met placebo. De gemiddelde daling van serumfosfor was rond de 10% in de teriflunomidegroep in vergelijking met placebo. Deze effecten worden beschouwd als gerelateerd aan de toename van uitscheiding van de niertubulus en niet gerelateerd aan veranderingen in glomerulaire functies.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van AUBAGIO is gedemonstreerd in twee placebogecontroleerde onderzoeken, TEMSO en TOWER, waarin doses teriflunomide 7 mg en 14 mg eenmaal per dag werden geëvalueerd bij volwassen patiënten met RMS.

In TEMSO werden in totaal 1.088 patiënten met RMS gerandomiseerd naar 7 mg (n=366) of 14 mg (n=359) teriflunomide of placebo (n= 363), toegediend gedurende 108 weken. Alle patiënten hadden een definitieve diagnose MS (gebaseerd op McDonald-criteria (2001)), vertoonden een recidiverend klinisch verloop, met of zonder voortgang, en ondervonden ten minste 1 recidief gedurende het jaar voorafgaand aan het onderzoek of ten minste 2 recidieven gedurende de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek. Bij aanvang hadden patiënten een score van ≤ 5,5 op de EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 37,9 jaar. Het merendeel van de patiënten had '*relapsing remitting*' multiple sclerosis (91,5%), een subgroep had secundair progressieve (4,7%) of progressieve '*relapsing'* multiple sclerose (3.9%). Het gemiddelde aantal recidieven in het jaar voorafgaande aan inclusie in het onderzoek was 1,4, waarbij 36,2% van de patiënten gadolinium-aankleurende laesies had op baseline. De mediane EDSS-score op baseline was 2,5; voor 249 patiënten (22,9%), was de EDSS-score > 3,5 op baseline. De gemiddelde duur van de ziekte, sinds de eerste symptomen, was 8,7 jaar. Een meerderheid van de patiënten (73%) had in de 2 jaar voor deelname aan het onderzoek geen '*disease modifying drugs*' ontvangen. De onderzoeksresultaten worden weergegeven in tabel 1.

Langetermijnopvolgingsresultaten van het TEMSO langetermijnverlengingsonderzoek naar veiligheid (algehele gemiddelde behandelingsduur ongeveer 5 jaar, maximale behandelingsduur ongeveer 8,5 jaar) hebben geen nieuwe of onverwachte bevindingen betreffende de veiligheid aangetoond.

In TOWER werden in totaal 1.169 patiënten met RMS gerandomiseerd naar 7 mg (n=408) of 14 mg (n=372) teriflunomide of een placebo (n= 389), toegediend gedurende een variabele behandelingsduur die 48 weken na de laatste gerandomiseerde patiënt werd beëindigd. Alle patiënten hadden een definitieve diagnose MS (gebaseerd op McDonald-criteria (2005)), vertoonden een recidiverend klinisch verloop, met of zonder voortgang, en ondervonden ten minste 1 recidief gedurende het jaar voorafgaand aan het onderzoek of ten minste 2 recidieven gedurende de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek. Bij aanvang hadden patiënten een score van ≤ 5,5 op de EDSS (*Expanded Disability Status Scale*).
De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 37,9 jaar. Het merendeel van de patiënten had '*relapsing remitting*' multiple sclerosis (97,5%), een subgroep had secundair progressieve (0,8%) of progressieve '*relapsing*' multiple sclerose (1,7%). Het gemiddelde aantal recidieven in het jaar voorafgaande aan inclusie in het onderzoek was 1,4. Gadolinium-aankleurende laesies op baseline: geen gegevens. De mediane EDSS-score op baseline was 2,5; voor 298 patiënten (25,5%), was de EDSS-score > 3,5 op baseline. De gemiddelde duur van de ziekte, sinds de eerste symptomen, was 8,0 jaar. Een meerderheid van de patiënten (67,2%) had in de 2 jaar voor deelname aan het onderzoek geen '*disease modifying drugs*' ontvangen. De onderzoeksresultaten worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 - Belangrijkste resultaten (voor de goedgekeurde dosering, ITT-populatie)

	TEMSO-onderzoek		**TOWER-onderzoek**	
	Teriflunomide 14 mg	**Placebo**	**Teriflunomide 14 mg**	**Placebo**
N	**358**	**363**	**370**	**388**
Klinische eindpunten				
Jaarlijkse recidivepercentage	0,37	0,54	0,32	0,50
*Risicoverschil (*95% BI*)*	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Recidiefvrij week 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Hazard ratio (95% BI)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3 maanden *Aanhoudende invaliditeitsprogressie* week 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Hazard ratio (95% BI*)*	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6 maanden *Aanhoudende invaliditeitsprogressie*	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%

	TEMSO-onderzoek		TOWER-onderzoek	
	Teriflunomide 14 mg	**Placebo**	**Teriflunomide 14 mg**	**Placebo**
N	**358**	**363**	**370**	**388**
week 108				
Hazard ratio (95% BI*)*	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI-eindpunten				
Verandering in BOD week 108[(1)]	0,72	2,21		
Verandering t.o.v. placebo	67%***			
Gemiddeld aantal Gd-aankleurende laesies in week 108	0,38	1,18		
Verandering t.o.v. placebo (95% BI*)*	-0,80 (-1,20, -0,39)****		Niet gemeten	
Aantal unieke actieve laesies/scan	0,75	2,46		
Verandering t.o.v. placebo (95% BI)	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0,0001 *** p<0,001 ** p<0,01 * p<0,05 vergeleken met placebo
(1) BOD: burden of disease (ziektelast): totaal laesie-volume (T2- en T1-hypointense laesies) in ml

Werkzaamheid bij patiënten met hoge ziekteactiviteit:
In een subgroep van patiënten (n=127) in TEMSO met een hoge ziekteactiviteit werd een continu behandelingseffect gezien op recidieven en de tijd tot 3 maanden '*aanhoudende invaliditeitsprogressie'*. Vanwege de onderzoeksopzet werd een hoge ziekteactiviteit gedefinieerd als 2 of meer recidieven per jaar en één of meer Gd-aankleurende laesies zichtbaar op een hersen-MRI. Een soortgelijke subgroepanalyse is niet uitgevoerd voor TOWER aangezien er bij dit onderzoek geen MRI-gegevens verzameld zijn.
Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten die niet reageerden op een volledige en adequate behandeling (normaal gesproken van ten minste één jaar) met bèta-interferon, met ten minste 1 recidief in het voorgaande jaar gedurende de therapie en ten minste 9 T2-hyperintense laesies in een craniale MRI, of ten minste 1 Gd-aankleurende laesie, of patiënten met een onveranderde of verhoogde *relapse-rate* in het voorgaande jaar ten opzichte van de voorgaande 2 jaren.

TOPIC was een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin eenmaaldaagse doses van 7 mg of 14 mg teriflunomide gedurende maximaal 108 weken in patiënten met een eerste klinishc demyeliniserend event (gemiddelde leeftijd 31,1 jaar) werden geëvalueerd. Het primaire eindpunt was de tijd tot een tweede klinische episode (opstoot). Een totaal van 618 patiënten werd gerandomiseerd naar 7 mg (n=205) of 14 mg (n=216) teriflunomide of placebo (n=197). Het risico op een tweede klinische opstoot binnen de 2 jaar, was 35,9% in de placebogroep en 24,0% in de teriflunomide 14 mg behandelgingsgroep (hazard ratio: 0,57, 95% betrouwbaarheidsinerval: 0,38 tot 0,87, p=0,0087). De resultaten van de TOPIC-studie bevestigden de doeltreffendheid van teriflunomide in RRMS (inclusief vroege RRMS met een eerste klinische demyeliniserende episode en MRI-laesies verspreid in tijd en plaats).

De werkzaamheid van teriflunomide werd vergeleken met die van subcutane interferon-bèta-1a (bij een aanbevolen dosis van 44 µg driemaal per week) bij 324 gerandomiseerde patiënten in een onderzoek (TENERE) met een minimale behandelingsduur van 48 weken (maximaal 114 weken). Het risico op mislukken (bevestigd recidief of permanente stopzetting van de behandeling, afhankelijk van wat zich het eerste voordeed) was het primaire eindpunt. Het aantal patiënten dat definitief de behandeling staakte was bij de teriflunomide 14 mg groep 22 van de 111 (19,8%), met als reden bijwerkingen (10,8%), gebrek aan werkzaamheid (3,6%), andere reden (4,5%) of niet meer te traceren (0,9%). Het aantal patiënten dat definitief de behandeling staakte was bij de subcutane interferon beta-1a groep 30 van de 104 (28,8%), met als reden bijwerkingen (21,2%), gebrek aan werkzaamheid (1,9%), andere reden (4,8%) of slechte naleving van het protocol (1%). Teriflunomide 14 mg/dag was niet statistisch superieur aan interferon-bèta-1a op het primaire eindpunt: het geschatte percentage patiënten met een mislukte behandeling na 96 weken op basis

van de Kaplan-Meier-methode was 41,1% versus 44,4% (teriflunomide 14 mg versus interferon-bèta-1a, p=0,5953).

Pediatrische populatie

Kinderen en jongeren (10 tot en met 17 jaar)
Onderzoek EFC11759/TERIKIDS was een internationaal dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij pediatrische patiënten van 10 tot en met 17 jaar met relapsing remitting MS waarin een eenmaal daagse dosis teriflunomide (aangepast om een blootstellingsequivalent van de dosis van 14 mg voor volwassenen te bereiken) werd beoordeeld gedurende 96 weken, gevolgd door een open-labeluitbreiding. Alle patiënten hadden ten minste 1 recidief gedurende 1 jaar of 2 recidieven gedurende 2 jaar ervaren voorafgaand aan het onderzoek. Neurologische onderzoeken werden uitgevoerd bij screening en om de 24 weken tot de beëindiging van de studie, en bij ongeplande consultaties bij vermoeden van een recidief. Om een actieve behandeling te garanderen werden patiënten met een klinisch recidief of hoge MRI-activiteit overgeschakeld naar de open-label uitbreiding voor het eind van de periode van 96 weken. Het primaire eindpunt was tijd tot het eerste klinische recidief na randomisatie. Vooraf werd ook een gevoeligheidsanalyse gedefinieerd op basis van het eerste optreden van een bevestigd klinisch recidief of een hoge MRI-activiteit, gezien beide voorvallen in aanmerking kwamen voor overstap naar de open-labelperiode.

Er werden in totaal 166 patiënten in een verhouding 2:1 gerandomiseerd naar teriflunomide (n=109) of placebo (n=57). Bij inschrijving hadden onderzoekspatiënten een EDSS-score ≤5,5; was de gemiddelde leeftijd 14,6 jaar; was het gemiddelde gewicht 58,1 kg; was de gemiddelde ziekteduur sinds diagnose 1,4 jaar; en was het gemiddelde aantal T1 Gd-aankleurende laesies per MRI-scan 3,9 laesies op baseline. Alle patiënten hadden relapsing remitting MS, met een mediane EDSS-score van 1,5 op baseline. De gemiddelde behandelingstijd was 362 dagen voor placebo en 488 dagen voor teriflunomide. Overstap van de dubbelblinde periode naar de open-labelbehandeling vanwege hoge MRI-activiteit kwam vaker voor dan verwacht, en vaker en vroeger in de placebogroep dan in de teriflunomidegroep (26% bij placebo, 13% bij teriflunomide).

Teriflunomide verminderde het risico op klinisch recidief met 34% in vergelijking met placebo, zonder statistische significantie te bereiken (p = 0,29) (Tabel 2). In de vooraf gedefinieerde gevoeligheidsanalyse bereikte teriflunomide een statistisch significante afname in het gecombineerde risico van klinisch recidief en hoge MRI-activiteit van 43% in vergelijking met placebo (p = 0,04) (Tabel 2).

Teriflunomide verminderde significant het aantal nieuwe en vergrote T2-laesies per scan met 55% (p=0,0006) (post-hoc-analyse ook aangepast voor aantal T2 op baseline: 34%, p=0,0446) en het aantal gadolinium-aankleurende T1-laesies per scan met 75% (p <0,0001) (Tabel 2).

Tabel 2 – Klinische en MRI-resultaten van EFC11759/TERIKIDS

ITT-populatie EFC11759	Teriflunomide (N=109)	Placebo (N=57)
Klinische eindpunten		
Tijd tot eerste bevestigd klinisch recidief Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief in week 96 *Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief in week 48*	 0,39 (0,29, 0,48) *0,30 (0,21, 0,39)*	 0,53 (0,36, 0,68) *0,39 (0,30, 0.52)*
Hazardratio (95% BI)	0,66 (0,39, 1,11)^	
Tijd tot eerste bevestigd klinisch recidief of hoge MRI-activiteit Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief of hoge MRI-activiteit in week 96 *Waarschijnlijkheid (95% BI) van bevestigd recidief of hoge MRI-activiteit in week 48*	 0,51 (0,41, 0,60) *0,38 (0,29, 0,47)*	 0,72 (0,58, 0,82) *0,56 (0,42, 0,68)*
Hazardratio (95% BI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
Belangrijkste MRI-eindpunten		
Aangepast aantal nieuwe of vergrote T2-laesies, Schatting (95% BI) *Schatting (95% BI), post-hoc-analyse ook aangepast voor aantal T2 op baseline*	 4,74 (2,12, 10,57) *3,57 (1,97, 6,46)*	 10,52 (4,71, 23,50) *5,37 (2,84, 10,16)*
Relatief risico (95% BI) Relatief risico (95% BI), *post-hoc-analyse ook aangepast voor aantal T2 op baseline*	0,45 (0,29, 0,71)** *0,67 (0,45, 0,99)**	
Aangepast aantal T1 Gd-aankleurende laesies, Schatting (95% BI)	 1,90 (0,66, 5,49)	 7,51 (2,48, 22,70)
Relatief risico (95% BI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
^p≥0,05 vergeleken met placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Waarschijnlijkheid was gebaseerd op Kaplan-Meier-schatting en week 96 was einde van onderzoeksbehandeling (EOT).		

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AUBAGIO bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot 10 jaar met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De mediane tijd voor het bereiken van maximale plasmaconcentraties ligt tussen 1 en 4 uur na dosering na herhaalde orale toediening van teriflunomide, met hoge biologische beschikbaarheid (ongeveer 100%).

Voedsel heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van teriflunomide.

Uit de gemiddelde voorspelde farmacokinetische parameters berekend op basis van de farmacokinetische populatieanalyse (PopPK) met gegevens van gezonde vrijwilligers en MS-patiënten blijkt dat de

plateauconcentratie langzaam wordt bereikt (ongeveer 100 dagen (3,5 maanden) voor 95% van de plateauconcentraties) en de geschatte AUC-accumulatie ongeveer 34-voudig is.

Distributie

Teriflunomide is in hoge mate gebonden aan plasma-eiwit (>99%), waarschijnlijk albumine en wordt voornamelijk gedistribueerd in plasma. Het distributievolume is 11 l na eenmalige intraveneuze toediening (IV). Dit is echter zeer waarschijnlijk een lage schatting aangezien een uitgebreide orgaandistributie werd waargenomen bij ratten.

Biotransformatie

Teriflunomide wordt matig gemetaboliseerd en is het enige gedetecteerde bestanddeel in plasma. De voornaamste biotransformatieweg voor teriflunomide is hydrolyse, waarbij oxidatie een ondergeschikte rol speelt. Enkele andere wegen zijn oxidatie, N-acetylering en sulfaatconjugatie.

Eliminatie

Teriflunomide wordt in het maag-darmkanaal voornamelijk via de gal uitgescheiden als onveranderde actieve stof, zeer waarschijnlijk door middel van directe secretie. Teriflunomide is een substraat van het effluxtransporteiwit BCRP, dat mogelijk betrokken is bij directe secretie. Na 21 dagen wordt 60,1% van de toegediende dosis uitgescheiden via de ontlasting (37,5%) en urine (22,6%). Na de snelle eliminatieprocedure met colestyramine werd nog eens 23,1% extra aangetroffen (voornamelijk in de ontlasting). Op basis van de individuele voorspelling van farmacokinetische parameters met het PopPK-model van teriflunomide bij gezonde vrijwilligers en MS-patiënten was de mediane $t_{1/2z}$ ongeveer 19 dagen na herhaalde doses van 14 mg. Na eenmalige IV-toediening was de totale lichaamsklaring van teriflunomide 30,5 ml/u.

Versnelde eliminatieprocedure: colestyramine en geactiveerde kool
De eliminatie van teriflunomide vanuit de circulatie kan worden versneld door toediening van colestyramine of geactiveerde kool, waarschijnlijk door onderbreking van de reabsorptieprocessen op intestinaal niveau. De teriflunomideconcentraties gemeten tijdens een procedure van 11 dagen voor het versnellen van teriflunomide-eliminatie met 8 g colestyramine driemaal per dag, 4 g colestyramine driemaal per dag of 50 g geactiveerde kool tweemaal per dag na beëindiging van de teriflunomidebehandeling hebben aangetoond dat deze procedures effectief waren in het versnellen van de teriflunomide-eliminatie, wat leidde tot een daling van meer dan 98% van de teriflunomide-plasmaconcentraties, waarbij colestyramine sneller werkte dan kool. Na beëindiging van teriflunomide en toediening van colestyramine 8 g driemaal per dag is de plasmaconcentratie van teriflunomide afgenomen met 52% aan het einde van dag 1, met 91% aan het einde van dag 3, met 99,2% aan het einde van dag 7 en met 99,9% aan het einde van dag 11. De keuze tussen de 3 eliminatieprocedures dient te worden gemaakt op basis van de verdraagbaarheid van de patiënt. Indien colestyramine 8 g driemaal per dag niet goed wordt verdragen, kan colestyramine 4 g driemaal per dag worden toegediend. Als alternatief kan ook geactiveerde kool worden gebruikt (de 11 dagen hoeven niet opeenvolgend te zijn, tenzij de teriflunomide-plasmaconcentratie snel moet worden verlaagd).

Lineariteit/non-lineariteit

Systemische blootstelling wordt dosis-proportioneel verhoogd na orale toediening van teriflunomide van 7 naar 14 mg.

Kenmerken van specifieke groepen patiënten

Geslacht en ouderen
Er werden verschillende bronnen van intrinsieke variabiliteit vastgesteld bij gezonde personen en MS-patiënten op basis van de PopPK-analyse: leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, ras en albumine- en bilirubinewaarden. Desondanks blijft deze invloed beperkt (≤31%).

Leverfunctiestoornis

Een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis was niet van invloed op de farmacokinetiek van teriflunomide. Daarom hoeft naar verwachting de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis. Teriflunomide is echter gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Nierfunctiestoornis
Een ernstige nierfunctiestoornis was niet van invloed op de farmacokinetiek van teriflunomide. Daarom hoeft naar verwachting de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis.

Pediatrische populatie
Bij pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht > 40 kg die werden behandeld met 14 mg eenmaal daags lagen de steady-state-blootstellingen in het bereik dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die in hetzelfde dosisregime werden behandeld.
Bij pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 40 kg leidde behandeling met 7 mg eenmaal daags (gebaseerd op beperkte klinische gegevens en simulaties) tot steady-state-blootstellingen in het bereik dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die werden behandeld met 14 mg eenmaal daags.
De geobserveerde steady-state-dalconcentraties waren sterk variabel van persoon tot persoon, net zoals is waargenomen bij volwassen MS-patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde doses

Herhaalde orale toediening van teriflunomide bij muizen, ratten en honden gedurende respectievelijk maximaal 3, 6 en 12 maanden wees uit dat de voornaamste doelwitten van toxiciteit het beenmerg, de lymfoïde organen, de mondholte/het maag-darmkanaal, de voortplantingsorganen en de pancreas waren. Er werden ook aanwijzingen voor een oxidatief effect op rode bloedcellen waargenomen. Anemie, een verlaagde trombocytentelling en effecten op het immuunsysteem, waaronder leukopenie, lymfopenie en secundaire infecties, waren gerelateerd aan de effecten op het beenmerg en/of lymfoïde organen. De meeste effecten weerspiegelen het standaard werkingsmechanisme van de stof (remming van celdeling). Dieren zijn gevoeliger voor de farmacologie, en dus ook voor de toxiciteit, van teriflunomide dan mensen. Als gevolg werd toxiciteit bij dieren vastgesteld bij blootstellingen gelijk aan of lager dan therapeutische waarden voor mensen.

Genotoxisch en carcinogeen potentieel

Teriflunomide was niet mutageen *in vitro* of clastogeen *in vivo*. Clastogeniciteit waargenomen *in vitro* werd beschouwd als een indirect effect gerelateerd aan een disbalans in de nucleotidenpool als gevolg van de farmacologie van DHODH-remming. De minder belangrijke metaboliet TFMA (4-trifluoromethylaniline) veroorzaakte wel mutageniciteit en clastogeniciteit *in vitro*, maar niet *in vivo*.

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit waargenomen bij ratten en muizen.

Reproductietoxiciteit

De vruchtbaarheid werd niet beïnvloed bij ratten, ondanks nadelige effecten van teriflunomide op de mannelijke voortplantingsorganen, waaronder een verlaagde spermatelling. Er zijn geen uitwendige misvormingen waargenomen bij de nakomelingen van mannelijke ratten die vóór paring met onbehandelde vrouwelijke ratten teriflunomide kregen toegediend. Voor teriflunomide werden embryotoxische en teratogene effecten waargenomen bij ratten en konijnen bij doses binnen het therapeutisch bereik voor mensen. Er werden ook nadelige effecten bij de nakomelingen waargenomen na toediening van teriflunomide bij zwangere ratten tijdens de dracht en lactatie. Het risico van door de vader overgebrachte embryo-foetale toxiciteit door de teriflunomidebehandeling wordt laag geacht. De geschatte vrouwelijke plasmablootstelling via het sperma van een behandelde patiënt is naar verwachting 100 keer lager dan de plasmablootstelling na 14 mg teriflunomide via orale toediening.

Juveniele toxiciteit

Bij juveniele ratten die oraal teriflunomide kregen gedurende 7 weken, van spenen tot geslachtsrijpheid, werden geen ongewenste effecten opgemerkt voor groei, lichamelijke of neurologische ontwikkeling, leervermogen en geheugen, locomotorische activiteit, seksuele ontwikkeling of vruchtbaarheid. De ongewenste effecten bestonden uit anemie, vermindering van lymfoïde responsiviteit, dosisafhankelijke afname van de T-celafhankelijke antilichaamrespons en sterk afgenomen IgM- en IgG-concentraties, die over het algemeen overeenkwamen met observaties in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij volwassen ratten. De waargenomen toename van B-cellen bij juveniele ratten werd niet waargenomen bij volwassen ratten. Het belang van dit verschil is onbekend, maar er werd complete reversibiliteit aangetoond, net als bij de meeste andere bevindingen. Vanwege de hoge sensitiviteit van dieren voor teriflunomide werden juveniele ratten blootgesteld aan lagere niveaus dan de maximaal aanbevolen menselijke dosis (MRHD) voor kinderen en jongeren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

lactosemonohydraat
maïszetmeel
microkristallijne cellulose
natriumzetmeelglycolaat (type A)
hydroxypropylcellulose
magnesiumstearaat

Tabletomhulling

7 mg filmomhulde tabletten
hypromellose
titaandioxide (E171)
talk
macrogol 8000
indigokarmijn aluminiumlak (E132)
ijzeroxide geel (E172)

14 mg filmomhulde tabletten
hypromellose
titaandioxide (E171)
talk
macrogol 8000
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten

Polyamide/aluminium/poly(vinyl chloride)-aluminium blisterverpakkingen in een mapje (28 filmomhulde tabletten) en verpakt in een doosje met 28 filmomhulde tabletten.

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten

Polyamide/aluminium/poly(vinyl chloride)-aluminium blisterverpakkingen in mapjes (14 en 28 filmomhulde tabletten) en verpakt in doosjes met 14, 28, 84 (3 mapjes van 28) en 98 (7 mapjes van 14) filmomhulde tabletten.

Polyamide/aluminium/poly(vinyl chloride)-aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in doosjes met 10 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten

EU/1/13/838/006 28 tabletten

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2013
Datum van laatste verlenging: 28 mei 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten

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

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten

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

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

De gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moet de naam en het adres vermelden van de fabrikant die verantwoordelijk is voor de vrijgifte van het betreffende lot.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering in elke lidstaat zal de vergunninghouder een opleidingsprogramma overeenkomen met de nationale bevoegde instantie.
De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat, na overleg en akkoord met de nationale bevoegde instantie in elke lidstaat waar AUBAGIO in de handel is, bij de lancering en na de lancering, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting AUBAGIO zullen gebruiken van de volgende zaken worden voorzien:
- Samenvatting van de productkenmerken (SPK)
- Pedagogisch materiaal voor medische zorgverleners
- Educatieve kaart voor patiënten

Het pedagogisch materiaal voor medische zorgverleners zal de volgende hoofdelementen bevatten:

1. Medische zorgverleners dienen met hun patiënten de specifieke veiligheidsproblemen van AUBAGIO te bespreken; deze staan hieronder met inbegrip van de testen en de nodige voorzorgsmaatregelen voor een veilig gebruik bij het initieel voorschrijven, en regelmatig gedurende de behandeling, als volgt:
- Risico op levereffecten
  - Leverfunctietests zijn nodig vóór de aanvang van de behandeling en op regelmatige basis tijdens de behandeling
  - De patiënt de klachten en symptomen van een leverziekte bijbrengen en de noodzaak om deze aan hun medische zorgverlener te melden als ze ermee te maken krijgen
- Mogelijk risico op teratogeniciteit
  - Vrouwen die zwanger kunnen worden, met inbegrip van ouders of verzorgers van jongeren, eraan herinneren dat AUBAGIO gecontra-indiceerd is bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en na de behandeling
  - Regelmatig beoordelen van de mogelijkheid tot zwangerschap bij vrouwelijke patiënten, met inbegrip van patiënten jonger dan 18 jaar
  - Meisjes en/of ouders/verzorgers van meisjes vertellen over de noodzaak van contactopname met de voorschrijvende arts zodra het meisje tijdens de behandeling met AUBAGIO voor het eerst menstrueert. Er dient aan de nieuwe patiënten die zwanger kunnen worden voorlichting te worden gegeven over anticonceptie en het mogelijke risico voor de foetus
  - Controle van de zwangerschapsstatus voordat met de behandeling wordt begonnen
  - Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden informeren over het verplicht gebruik van een doeltreffend voorbehoedsmiddel tijdens en na de behandeling met teriflunomide

    - Patiënten er aan herinneren hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen indien zij hun anticonceptie stopzetten of voordat zij hun anticonceptiemethoden wijzigen
    - Indien vrouwelijke patiënten ondanks het gebruik van anticonceptiemethoden toch zwanger worden, moeten zij het gebruik van AUBAGIO stoppen en onmiddellijk contact opnemen met hun arts. De arts moet het volgende doen:
        - met de patiënte de versnelde eliminatieprocedure overwegen en bespreken
        - hen aanraden zich in te schrijven in een zwangerschapsregister (in landen waar een zwangerschapsregister wordt bijgehouden)
        - Neem contact op met de coördinator van het nationale register in het betreffende land die de inschrijving van de patiënt in het zwangerschapsregister beheert (in landen waar een zwangerschapsregister wordt bijgehouden).
- Risico op hypertensie
    - Controle op hypertensie in het verleden en zorgen dat de bloeddruk goed onder controle wordt gehouden tijdens de behandeling
    - Verplichte bloeddrukcontroles vóór de behandeling en op regelmatige basis tijdens de behandeling
- Risico op hematologische effecten
    - Om het risico te bespreken op een verminderd aantal bloedcellen (voornamelijk witte bloedcellen) en de noodzaak van een volledige telling van het aantal bloedcellen vóór de behandeling en periodiek tijdens de behandeling, op basis van tekenen en symptomen.
- Risico op infecties/ernstige infecties
    - Bespreken van de noodzaak om contact op te nemen met de arts in geval van klachten/symptomen van een infectie, of indien de patiënt andere geneesmiddelen neemt die een invloed hebben op het afweersysteem. Als er sprake is van een ernstige infectie, overweeg dan de versnelde eliminatieprocedure.

2. Een herinnering om patiënten/wettelijke vertegenwoordigers de educatieve kaart voor patiënten te overhandigen, inclusief het invullen van hun contactgegevens, en zo nodig een vervangende educatieve kaart te voorzien;
3. Een herinnering om regelmatig de inhoud van de educatieve kaart voor patiënten te bespreken met de patiënt/wettelijke vertegenwoordiger bij elk consult, ten minste eenmaal per jaar, tijdens de behandeling;

4. Patiënten aanmoedigen om contact op te nemen met hun MS-arts en/of huisarts indien zij één van de in de educatieve kaart voor patiënten vermelde klachten en symptomen ondervinden;
5. Informatie over de optionele dienst voor periodieke herinneringen aan patiënten op de MS One to One-website, over de voortdurende noodzaak van doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling;
6. Bij vernieuwing van de voorschriften worden bijwerkingen, lopende risico's en de preventie ervan besproken en worden controles gedaan om ervoor te zorgen dat er voldoende monitoring plaatsvindt.

De educatieve kaart voor patiënten is in overeenstemming met de etiketinformatie en zal de volgende hoofdelementen bevatten:
1. Een herinnering voor zowel de patiënten als alle medische zorgverleners die betrokken zijn bij hun behandeling dat de patiënt behandeld wordt met teriflunomide, een geneesmiddel dat:

- Niet dient te worden gebruikt bij zwangere vrouwen
- Het gelijktijdige gebruik van doeltreffende anticonceptiemiddelen vereist bij vruchtbare vrouwen
- Een controle van de zwangerschapsstatus vereist vóór de behandeling
- De leverfunctie beïnvloedt
- Het bloedbeeld en immuunsysteem beïnvloedt

2. Informatie ter opleiding van de patiënt in verband met belangrijke bijwerkingen:

- Om aandacht te besteden aan bepaalde klachten en symptomen die op een leverziekte of -infectie kunnen wijzen, en in voorkomend geval onmiddellijk contact op te nemen met hun arts/medische zorgverlener
- Om vrouwelijke patiënten eraan te herinneren hun arts op de hoogte te stellen indien zij borstvoeding geven
- Een herinnering voor vrouwen die zwanger kunnen worden, met inbegrip van meisjes en hun ouders/verzorgers
    - om doeltreffende anticonceptie tijdens en na de behandeling met teriflunomide te gebruiken

    - aangeven dat de arts voorlichting zal geven over de mogelijke risico's voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie
    - de behandeling met teriflunomide onmiddellijk te stoppen indien zij vermoeden dat zij zwanger zijn en ook onmiddellijk contact op te nemen met hun arts
- Een herinnering voor ouders/verzorgers of meisjes
    - dat contact met de arts moet worden opgenomen als het meisje voor het eerst menstrueert, om voorlichting te krijgen over het mogelijke risico voor de foetus en de noodzaak van anticonceptie
- In geval van zwangerschap bij vrouwen die zwanger kunnen worden:
    - zowel de patiënten als medische zorgverleners herinneren aan de versnelde eliminatieprocedure
    - zowel de patiënten als medische zorgverleners herinneren aan het zwangerschapsregister (in landen waar een zwangerschapsregister wordt bijgehouden)
- De patiënten eraan te herinneren hun educatieve kaart voor patiënten te tonen aan artsen/medische zorgverleners die bij hun medische zorg betrokken zijn (vooral in medische noodgevallen en/of indien er nieuwe artsen/medische zorgverleners bij de zorg betrokken worden).
- De eerste datum van het voorschrijven van het geneesmiddel en de contactgegevens van de voorschrijver te noteren;

3. De patiënten aanraden de bijsluiter aandachtig te lezen;

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten
teriflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 7 mg teriflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens: lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/838/006 28 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AUBAGIO 7 MG

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten
teriflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 7 mg teriflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens: lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

Kalenderdagen
Ma
Di
Woe
Don
Vrij
Zat
Zon

Meer informatie over Aubagio
QR-code toevoegen + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Parijs
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR MAPJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUBAGIO 7 mg

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten
teriflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 14 mg teriflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens: lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
84 (3 mapjes van 28) filmomhulde tabletten
98 (7 mapjes van 14) filmomhulde tabletten
10 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 Parijs
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AUBAGIO 14 MG

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten
teriflunomide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 14 mg teriflunomide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens: lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

Kalenderdagen
Ma
Di
Woe
Don
Vrij
Zat
Zon

Meer informatie over Aubagio
QR-code toevoegen + www.qr-aubagio-sanofi.eu

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Parijs
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

EENHEIDSBLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUBAGIO 14 mg tabletten
teriflunomide

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi Winthrop Industrie

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING VOOR MAPJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUBAGIO 14 mg

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten
AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten
teriflunomide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter
1. Wat is AUBAGIO en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AUBAGIO en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

AUBAGIO bevat de werkzame stof teriflunomide, wat een immunomodulerende stof is en het immuunsysteem aanpast om diens aanval op het zenuwstelsel te beperken.

Waarvoor wordt AUBAGIO gebruikt?
AUBAGIO wordt gebruikt bij volwassenen en bij kinderen en jongeren (10 jaar en ouder) voor de behandeling van relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS).

Wat is multiple sclerose (MS)?
MS is een langdurige ziekte die van invloed is op het centraal zenuwstelsel (CNS). Het centraal zenuwstelsel bestaat uit de hersenen en het ruggenmerg. Bij multiple sclerose wordt de beschermende schede (myelineschede genoemd) rond de zenuwen in het centraal zenuwstelsel door ontsteking vernietigd. Dit wordt demyelinisatie genoemd. Hierdoor wordt de werking van zenuwen negatief beïnvloed.

Personen met een recidiverende vorm van multiple sclerose ondervinden herhaalde aanvallen (recidieven) van fysieke symptomen doordat hun zenuwen niet goed functioneren. Deze symptomen verschillen van patiënt tot patiënt, maar zijn doorgaans:
- moeite met lopen
- problemen met het gezichtsvermogen
- evenwichtsproblemen.

De symptomen kunnen na afloop van het recidief volledig verdwijnen, maar na verloop van tijd kunnen bepaalde problemen blijven aanhouden tussen recidieven. Dit kan fysieke handicaps veroorzaken die uw dagelijkse activiteiten kunnen beïnvloeden.

Hoe AUBAGIO werkt
AUBAGIO beperkt de toename van bepaalde witte bloedcellen (lymfocyten) en helpt daarmee beschermen tegen aanvallen van het immuunsysteem op het centraal zenuwstelsel. Dit vermindert de onsteking die leidt tot zenuwschade bij MS.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u ooit ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of zweren in de mond heeft gehad na inname van teriflunomide of leflunomide.
- U hebt ernstige leverproblemen.
- U bent **zwanger**, denkt zwanger te zijn of geeft borstvoeding.
- U hebt ernstige klachten die van invloed zijn op uw immuunsysteem (zoals verworven immuniteitsdeficiëntiesyndroom (AIDS)
- U hebt ernstige klachten van uw beenmerg, of u hebt lage aantallen rode of witte cellen in uw bloed of een verlaagd aantal bloedplaatjes.
- U hebt een ernstige infectie.
- U hebt ernstige nierproblemen.
- U hebt zeer lage aantallen eiwitten in uw bloed (hypoproteïnemie).

Als u twijfels hebt, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:
- als u leverproblemen heeft en/of als u grote hoeveelheden alcohol drinkt. Uw arts kan bloedonderzoek doen om te controleren hoe goed uw lever functioneert, voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling of zoals geïndiceerd door klinische aanwijzingen en symptomen. Als de onderzoeksresultaten een probleem met uw lever aantonen, kan uw arts de behandeling met AUBAGIO stopzetten. Lees rubriek 4.
- als u een hoge bloeddruk (hypertensie) heeft, ongeacht of dit wordt behandeld met geneesmiddelen. AUBAGIO kan een lichte stijging van de bloeddruk veroorzaken. Uw arts zal uw bloeddruk controleren voorafgaand aan de start van de behandeling en regelmatig nadien. Lees rubriek 4.
- als u een infectie heeft. Voordat u AUBAGIO inneemt, controleert uw arts of u voldoende witte bloedcellen en bloedplaatjes in uw bloed hebt. Omdat AUBAGIO het aantal witte bloedcellen in uw bloed verlaagt, zou dit uw afweer tegen een infectie kunnen verminderen. Uw arts zal bloedonderzoek doen om uw witte bloedcellen te controleren als u denkt dat u een infectie hebt. Lees rubriek 4.
- als u ernstige huidreacties heeft.
- als u ademhalingssymptomen heeft.
- als u zwakte, gevoelloosheid en pijn in handen en voeten heeft.
- als u een vaccinatie gaat krijgen.
- als u leflunomide samen met AUBAGIO neemt.
- als u overschakelt naar of van AUBAGIO.
- als bij u een specifiek bloedonderzoek moet worden uitgevoerd (bepaling van het calciumgehalte). Er kan ten onrechte een laag calciumgehalte worden vastgesteld.

Ademhalingsreacties
Vertel het uw arts als u onverklaarbare hoest en kortademigheid (dyspneu) heeft. Uw arts kan aanvullende tests uitvoeren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
AUBAGIO is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen jonger dan 10 jaar, aangezien het niet is onderzocht bij MS-patiënten in deze leeftijdsgroep.
De hierboven opgesomde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn ook van toepassing op kinderen.
De volgende informatie is belangrijk voor kinderen en hun verzorgers:
- er werd ontsteking van de alvleesklier waargenomen bij patiënten die teriflunomide kregen. De arts van uw kind kan bloedtesten uitvoeren wanneer een ontsteking van de alvleesklier wordt vermoed.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast AUBAGIO nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die zonder voorschrift zijn verkregen.
Vertel het uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- leflunomide, methotrexaat en andere geneesmiddelen die van invloed zijn op het immuunsysteem (vaak immunosuppressiva of immunomodulatoren genoemd)
- rifampicine (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om tuberculose en andere infecties te behandelen)
- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne voor epilepsie
- sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel voor depressie)
- repaglinide, pioglitazon, nateglinide of rosiglitazon voor diabetes
- daunorubicine, doxorubicine, paclitaxel, of topotecan voor kanker
- duloxetine voor depressie, urine-incontinentie of bij nierziekte in geval van diabetes
- alosetron voor de behandeling van ernstige diarree
- theofylline voor astma
- tizanidine, een spierontspanner
- warfarine, een antistollingsmiddel dat wordt gebruikt om het bloed te verdunnen (vloeibaarder te maken) en om bloedstolsels te voorkomen
- orale voorbehoedsmiddelen (anticonceptiemiddelen) (met ethinylestradiol, levonorgestrel)
- cefaclor, benzylpenicilline (penicilline-G), ciprofloxacine voor infecties
- indomethacine, ketoprofen voor pijn of ontsteking
- furosemide voor hartaandoeningen
- cimetidine voor het verminderen van maagzuur
- zidovudine voor aids
- rosuvastatine, simvastatine, atorvastatine, pravastatine voor hypercholesterolemie (hoog cholesterol)
- sulfasalazine voor ontsteking van de darm (inflammatoire darmziekte) of reumatoïde artritis
- cholestyramine voor hoog cholesterol of verlichting van jeuk bij leverziekte
- geactiveerde kool om de opname van andere medicijnen of substanties te verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding
Neem AUBAGIO niet in als u zwanger bent of denkt **zwanger** te zijn. Als u zwanger bent of zwanger wordt terwijl u AUBAGIO gebruikt, geeft dit een verhoogd risico op een baby met aangeboren afwijkingen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, mogen dit geneesmiddel alleen innemen als zij ook betrouwbare anticonceptie gebruiken.
Als uw dochter tijdens het gebruik van AUBAGIO begint te menstrueren, moet u de arts informeren, die gespecialiseerd advies zal geven over anticonceptie en de mogelijke risico's in geval van zwangerschap.

Vertel het uw arts als u van plan bent om zwanger te worden na stopzetting van de behandeling met dit geneesmiddel, omdat u er zeker van moet zijn dat het gehalte AUBAGIO in uw bloed laag genoeg is voordat u probeert zwanger te worden. De eliminatie van de werkzame stof op natuurlijke wijze kan tot 2 jaar duren. Deze tijdspanne kan worden verkort tot enkele weken door bepaalde geneesmiddelen in te nemen die de verwijdering van AUBAGIO uit uw lichaam versnellen.
In beide gevallen moet met bloedonderzoek worden bevestigd dat de werkzame stof voldoende uit uw lichaam is verdwenen en moet uw behandelend arts bevestigen dat het gehalte AUBAGIO in uw bloed laag genoeg is om te proberen zwanger te worden.

Neem voor meer informatie over de testprocedure contact op met uw arts.

Als u vermoedt dat u zwanger bent terwijl u AUBAGIO gebruikt of in de twee jaar nadat de behandeling is stopgezet, moet u stoppen met AUBAGIO en **onmiddellijk** contact opnemen met uw arts voor een zwangerschapstest. Als uit de test blijkt dat u zwanger bent, kan uw arts een behandeling met bepaalde geneesmiddelen voorstellen om AUBAGIO snel en voldoende uit uw lichaam te verwijderen, omdat dit het risico voor uw baby kan verlagen.

<u>Anticonceptie</u>
U moet een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens en na de behandeling met AUBAGIO. Teriflunomide blijft nog lange tijd in uw bloed nadat u bent gestopt met het gebruik. Ga door met het gebruik van effectieve anticonceptie nadat de behandeling is stopgezet.
- Ga hiermee door totdat het gehalte AUBAGIO in uw bloed laag genoeg is. Uw arts zal dit controleren.
- Bespreek met uw arts wat de beste anticonceptiemethode voor u is en of een eventuele verandering van anticonceptiemethode nodig is.

Gebruik AUBAGIO niet wanneer u borstvoeding geeft, aangezien teriflunomide in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
AUBAGIO kan u duizelig maken, wat uw concentratie- en reactievermogen kan verminderen. Gebruik geen machines en bestuur geen voertuigen als u deze bijwerkingen hebt.

AUBAGIO bevat lactose
AUBAGIO bevat lactose (een soort suiker). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

AUBAGIO bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

De behandeling met AUBAGIO staat onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van multiple sclerose.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Volwassenen
De aanbevolen dosering is één tablet van 14 mg dagelijks.

Kinderen en jongeren (10 jaar en ouder)
De dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht:
- Kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg: één tablet van 14 mg dagelijks
- Kinderen met een lichaamsgewicht van 40 kg of minder: één tablet van 7 mg dagelijks

Kinderen en jongeren die een stabiel lichaamsgewicht van meer dan 40 kg bereiken, zullen van hun arts de instructie krijgen om over te stappen naar één tablet van 14 mg dagelijks.

Toedieningsweg/wijze van toediening
AUBAGIO is bedoeld voor oraal gebruik. AUBAGIO wordt elke dag ingenomen als eenmalige dosis op elk gewenst moment van de dag.
U moet de tablet in zijn geheel met wat water doorslikken.
AUBAGIO kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Neem direct telefonisch contact op met uw arts als u te veel van AUBAGIO hebt ingenomen.
U kunt bijwerkingen ervaren gelijk aan die in rubriek 4.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen. Neem uw volgende dosis op de vastgestelde tijd in.

Als u stopt met het innemen van dit middel
Stop alleen met het gebruik van AUBAGIO of wijzig uw dosering alleen na overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.
De volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen bij patiënten die dit geneesmiddel gebruiken.

Ernstige bijwerkingen

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn of ernstig worden. **Vertel het uw arts onmiddellijk** wanneer u een van deze ernstige bijwerkingen opmerkt.

Vaak (bij maximaal 1 op 10 personen)
- ontsteking van de alvleesklier die symptomen kan omvatten zoals pijn in de buik, misselijkheid of braken (de frequentie is zeer vaak bij pediatrische patiënten en soms bij volwassen patiënten).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 gebruikers)
- allergische reacties die symptomen kunnen omvatten zoals uitslag, netelroos, gezwollen lippen, tong of aangezicht of plotselinge ademhalingsmoeilijkheden
- ernstige huidreacties die symptomen kunnen omvatten zoals huiduitslag, blaarvorming, koorts of zweren in uw mond
- ernstige infecties of sepsis (een mogelijk levensbedreigende vorm van infectie) die symptomen kan omvatten zoals hoge koorts, beven, rillingen, verminderde urinevloed of verwardheid.
- ontsteking van de longen die symptomen kunnen omvatten zoals kortademigheid of aanhoudende hoest

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
- ernstige leveraandoening die symptomen kan omvatten zoals gele verkleuring van uw huid of uw oogwit, donkerdere urine dan normaal, onverklaarde misselijkheid en braken of buikpijn

Andere bijwerkingen kunnen zich voordoen met de volgende frequentie
Zeer vaak (bij meer dan 1 op 10 personen)
- Hoofdpijn
- Diarree, misselijkheid
- Stijging van ALAT (stijging van het gehalte van bepaalde leverenzymen in het bloed) aangetoond in bloedonderzoek
- Dunner worden van het haar

Vaak (bij maximaal 1 op 10 personen)
- Griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, bronchitis, sinusitis, zere keel en ongemakkelijk gevoel bij het slikken, blaasontsteking (cystitis), virale gastro-enteritis, herpes simplex, tandinfectie, ontsteking van het strottenhoofd (laryngitis), schimmelinfectie van de voet
- Laboratoriumwaarden: een daling in het aantal rode bloedcellen (anemie), afwijkingen in testresultaten van de lever en de witte bloedcellen (zie rubriek 2), evenals stijging in de hoeveelheid van een spierenzym (creatine fosfokinase) werden geobserveerd.
- Lichte allergische reacties
- Angstig voelen
- Spelden- en naaldenprikgevoel, gevoel van zwakte, verdoofd gevoel, tintelingen of pijn in de onderrug of benen (ischias); verdoofd gevoel, branderig gevoel, tintelingen of pijn in de handen en vingers (carpaletunnelsyndroom)
- Je hartslag voelen
- Verhoogde bloeddruk
- Overgeven (braken), tand-/kiespijn, pijn in het bovenste gedeelte van de buik
- Huiduitslag, acne
- Pijn in de pezen, gewrichten, botten (skeletspierstelselpijn), spierpijn
- Toegenomen behoefte tot urineren
- Hevig bloeden tijdens menstruatie
- Pijn
- Gebrek aan energie of zich zwak voelen (asthenie)
- Gewichtsverlies

Soms (bij maximaal 1 op 100 personen)
- Daling van het aantal bloedplaatjes (lichte trombocytopenie)
- Verhoogde gevoeligheid, vooral in de huid; stekende of kloppende pijn langs een of meer zenuwen, problemen in de zenuwen van de armen of benen (perifere neuropathie)
- Nagelafwijkingen, ernstige huidreacties
- Post-traumatische pijn
- Psoriasis
- Ontsteking van de mond/lippen
- Abnormale waarden van vetten (lipiden) in het bloed
- Ontsteking van de dikke darm (colitis)

Zelden (kan optreden bij maximaal 1 op de 1.000 personen)
- Ontsteking of letsel van de lever

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):
- Respiratoire hypertensie

Kinderen (10 jaar en ouder) en jongeren
De hierboven opgesomde bijwerkingen zijn ook van toepassing op kinderen en jongeren. De volgende aanvullende informatie is belangrijk voor kinderen, jongeren en hun verzorgers:

Vaak (bij maximaal 1 op 10 personen)
- Ontsteking van de alvleesklier

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en doordrukstrip na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
De werkzame stof in dit middel is teriflunomide.

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten
- Elke tablet bevat 7 mg teriflunomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, hypromellose,

titaandioxide (E171), talk, macrogol 8000, indigokarmijn aluminiumlak (E132) en geel ijzeroxide (E172) (zie rubriek 2 “Aubagio bevat lactose”).

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten
- Elke tablet bevat 14 mg teriflunomide.
- De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat, maïszetmeel, microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, hypromellose, titaandioxide (E171), talk, macrogol 8000, indigokarmijn aluminiumlak (E132) (zie rubriek 2 “Aubagio bevat lactose”).

Hoe ziet AUBAGIO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten (tabletten)
De filmomhulde tabletten zijn zeer licht groenblauw-achtig grijze tot licht groen-achtig blauwe, hexagonale filmomhulde tabletten met opschrift ('7') aan de ene zijde en het bedrijfslogo aan de andere zijde.

AUBAGIO 7 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in kartonnen doosjes met 28 tabletten in een mapje met de geïntegreerde doordrukstrips.

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten (tabletten)
De filmomhulde tabletten zijn lichtblauwe tot pastelblauwe, pentagonale (vijfhoekige) filmomhulde tabletten met opschrift ('14') aan de ene zijde en een bedrijfslogo aan de andere zijde.

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in kartonnen doosjes met:
- 14, 28, 84 en 98 tabletten in mapjes met geïntegreerde doordrukstrips;
- 10 x 1 tabletten in geperforeerde eenheidsdoordrukstrips.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

Fabrikant:
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200
Compiègne
Frankrijk
Sanofi Winthrop Industrie
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

Danmark
SanofiA/S
Tlf: +0800-043699645 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 AEBE
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

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

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

Portugal
Sanofi - Produ
Tel: +351 21 3

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

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

Latvia
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu

Via de QR-code hieronder kan u ook een exemplaar van de bijsluiter voor de patiënt en een patiëntenkaart met veiligheidsinformatie vinden.

QR-code toevoegen + www.qr-aubagio-sanofi.eu