

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AUBAGIO 14 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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).

Lichtblauwe tot pastelblauwe, pentagonale filmomhulde tabletten 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 met recidiverende vormen van multipale sclerose (MS). 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 multipale sclerose.

Dosering

De aanbevolen dosis AUBAGIO is 14 mg eenmaal per dag.

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).

Pediatrijsche patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van AUBAGIO bij kinderen in de leeftijd van 10 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Het gebruik van teriflunomide voor de behandeling van multiple sclerose bij kinderen van 0 tot 10 jaar wordt niet relevant geacht.

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. AUBAGIO kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

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 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 (ALAT/SGPT)
- Volledig bloedbeeld inclusief gedifferentieerde leukocyten- en trombocytentelling.

Tijdens de behandeling

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

- Bloeddruk
- Alanineaminotransferase (ALAT/SGPT)
- Volledig bloedbeeld moet worden uitgevoerd op basis van 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 rubriek 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. De leverenzymen moeten worden beoordeeld voordat de teriflunomidetherapie wordt gestart; elke twee weken gedurende de eerste zes maanden van de behandeling, en vervolgens elke 8 weken of zoals geïndiceerd door klinische klachten en symptomen zoals onverklaarde nausea, braken, buikpijn, vermoeidheid, anorexia, of geelzucht en/of donkere urine. Bij ALAT/SGPT-waarden die 2-3 maal hoger dan de hoogste normaalwaarden (ULN) zijn, moet een wekelijkse controle uitgevoerd worden. De teriflunomidetherapie moet worden stopgezet bij verdenking van leverletsel; overweeg stopzetting van teriflunomidetherapie als stijging van de leverenzymconcentratie (hoger dan 3 x ULN) wordt bevestigd. Patiënten met een pre-existente leveraandoening lopen mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van een verhoogde leverenzymconcentratie bij het gebruik van teriflunomide en dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op symptomen van leveraandoeningen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol nuttigen.

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 AUBAGIO worden overwogen de behandeling met AUBAGIO 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 testen bij een tuberculosescreening moeten vóór de therapie met AUBAGIO volgens de standaard medische praktijk worden behandeld.

Ademhalingsreacties

Er zijn geen gevallen van interstitiële longziekten (ILD) gemeld voor teriflunomide in klinische onderzoeken. ILD, een potentieel fatale aandoening, is wel gemeld tijdens behandeling met leflunomide, waarvan teriflunomide een afgeleide is.

ILD kan acuut optreden tijdens de behandeling, maar het risico is verhoogd bij patiënten met een voorgeschiedenis van ILD tijdens het gebruik van leflunomide. Pulmonaire symptomen, zoals aanhoudende hoest en dyspneu, kunnen een reden vormen voor stopzetting van de therapie en voor nader onderzoek, indien nodig.

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 met AUBAGIO en moet het volledige bloedbeeld worden beoordeeld gedurende de AUBAGIO-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

Er zijn geen gevallen van ernstige huidreacties gemeld voor teriflunomide in klinische onderzoeken. Bij patiënten behandeld met leflunomide, waarvan teriflunomide is afgeleid, zijn zeer zeldzame gevallen van het Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse gemeld.

In het geval van etterende stomatitis dient de toediening van teriflunomide te worden stopgezet. Als huid- en/of spierreacties worden waargenomen waardoor vermoedens ontstaan van ernstige, over het gehele lichaam verspreide huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom of Lyell-syndroom), 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).

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 te worden overwogen de AUBAGIO-therapie stop te zetten en de versnelde eliminatieprocedure uit te voeren.

Vaccinatie

In een klinisch onderzoek vertoonden met teriflunomide behandelde patiënten een gewenste immunrespons op een seizoensgriepvaccinatie, in overeenstemming met het behoud van een respons op een boostervaccin. Patiënten bereikten post-vaccinatie antilichaamtiters, in overeenstemming met seroprotectie. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties met betrekking tot de primaire immunrespons op nieuwe pathogenen. Het gebruik van levende geattenueerde vaccins kan een risico op infecties met zich meebrengen en dient daarom te worden vermeden.

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- β 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 multipale 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- β of met glatirameer-acetaat is geen wachttijd vereist voor het beginnen met teriflunomide na interferon- β of glatirameer-acetaat of voor het beginnen met interferon- β 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.

Lactose

Omdat AUBAGIO-tabletten lactose bevatten, dienen patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 oraal anticonceptivum: 0,03 mg ethinylestradiol en 0,15 mg levonorgestrel

Er was een stijging van de gemiddelde ethinylestradiol C_{\max} en AUC₀₋₂₄ (respectievelijk 1,58- en 1,54-voudig) en levonorgestrel C_{\max} en AUC₀₋₂₄ (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 aandacht worden geschonken aan welk type of welke dosis orale anticonceptivum 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 deze producten.

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, ciprofloxacin, 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.

De patiënt moet worden geadviseerd dat als de menstruatie is uitgesteld of als er een andere reden is om zwangerschap te vermoeden, 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/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Teriflunomide is om die reden gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

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 autorijden en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal werden 1064 patiënten blootgesteld aan teriflunomide (539 aan teriflunomide 7 mg en 525 aan teriflunomide 14 mg) eenmaal per dag gedurende een mediane duur van ongeveer 2 jaar in twee placebogecontroleerde onderzoeken (respectievelijk 429 en 415 patiënten voor teriflunomide 7 mg en 14 mg) en één onderzoek met vergelijkende actieve geneesmiddelen (110 patiënten in elke behandelingsgroep met teriflunomide) bij patiënten met recidiverende vormen van MS (*relapsing* multipele sclerose, RMS). Teriflunomide is de hoofdmetafoliet van leflunomide. Het veiligheidsprofiel van leflunomide bij patiënten met reumatoïde artritis of psoriatische artritis is mogelijk relevant bij het voorschrijven van teriflunomide bij MS-patiënten.

De placebogecontroleerde gepoolde analyse was gebaseerd op 844 patiënten met een recidiverende vorm van multipele sclerose (RMS) die werden behandeld met teriflunomide eenmaal per dag. Binnen deze veiligheidspopulatie waren de vaakst gemelde bijwerkingen bij de patiënten behandeld met teriflunomide: griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, paresthesie, diarree, verhoogde ALAT, nausea en alopecia. Over het algemeen waren diarree, nausea en alopecia licht tot matig-ernstig en van voorbijgaande aard en leidden deze soms tot het stopzetten van de behandeling.

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld voor AUBAGIO in placebogecontroleerde onderzoeken worden hieronder weergegeven. De frequentie was als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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
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			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Anemie, lichte trombocytopenie (bloedplaatjes < 100 G/l)		
Immuunsysteem-aandoeningen		Lichte allergische reacties			
Psychische stoornissen		Angst			
Zenuwstelselaandoeningen	Paresthesie	Ischias, carpaletunnelsyndroom, hyperesthesie, neuralgie,			

Stelsel/orgaan- klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
		perifere neuropathie			
Bloedvataan- doeningen		Hypertensie (zie rubriek 4.4)			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen					Interstitiële longziekte*
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Diarree, nausea	Braken, tandpijn			Pancreatitis *
Huid- en onderhuidaan- doeningen	Alopecia	Rash, acne			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Skeletspierstelselpijn, myalgie			
Nier- en urine-wegaandoening en		Pollakisurie			
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen		Menorragie			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Pijn			
Onderzoeken	Stijging alanineamino- transferase (ALAT) (zie rubriek 4.4)	Stijging gamma- glutamyltransferase (GGT) (zie rubriek 4.4), stijging aspartaataminotransferase (ASAT) (zie rubriek 4.4), gewichtsafname, neutrofielentelling verlaagd (zie rubriek 4.4), leukocytentelling verlaagd (zie rubriek 4.4)			
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		Posttraumatische pijn			

*: Uitsluitend op basis van gegevens over leflunomide

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Alopecia

Alopecia werd gemeld als het dunner worden van het haar, verminderde hardichtheid, haaruitval, al dan niet geassocieerd met verandering van de haarstructuur bij 15,2% van de patiënten behandeld met 14 mg teriflunomide, versus 4,3% 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 57 van de 63 (90%) patiënten spontaan verdwenen tijdens de behandeling met teriflunomide 14 mg. Stopzetting vanwege alopecia was 1,4% in de groep met teriflunomide 14 mg, versus 0% in de placebogroep.

Hepatische effecten

Tijdens placebogecontroleerde onderzoeken is het volgende aangetoond:

ALAT-stijging (op basis van laboratoriumgegevens) volgens baseline-status - Veiligheidspopulatie in placebogecontroleerde onderzoeken		
	placebo (N=420)	Teriflunomide 14 mg (N=413)
>1 - ≤3 ULN	124/420 (29,5%)	205/413 (49,6%)
>3 - ≤5 ULN	15/420 (3,6%)	16/413 (3,9%)
>3 ULN	26/420 (6,2%)	25/413 (6,1%)
>5 ULN	11/420 (2,6%)	9/413 (2,2%)
>10 ULN	6/420 (1,4%)	4/413 (1,0%)
>5 - ≤20 ULN	9/420 (2,1%)	7/413 (1,7%)
>20 ULN	2/420 (0,5%)	2/413 (0,5%)
ALAT >3 ULN en TBILI		
>2 ULN	1	1

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 is het volgende vastgesteld:

- systolische bloeddruk was >140 mmHg bij 18,6% van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 17,8% van de patiënten die een placebo kregen toegediend;
- systolische bloeddruk was >160 mmHg bij 4,1% van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 2,6% van de patiënten die een placebo kregen toegediend;
- diastolische bloeddruk was >90 mmHg bij 20,3% van de patiënten die 14 mg/dag teriflunomide kregen toegediend, in vergelijking met 17,1% van de patiënten die een placebo kregen toegediend.

Infecties

In placebogecontroleerde onderzoeken is geen toename van ernstige infecties waargenomen bij teriflunomide 14 mg (2,2%) in vergelijking met de placebo (2,1%). Er traden ernstige opportunistische infecties op in 0,2% van elke groep.

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, 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 erythrocytentelling (RBC) (<2%) en trombocytentelling (<10%) was minder uitgesproken.

Perifere neuropathie

In placebogecontroleerde onderzoeken, inclusief zowel polyneuropathie als mononeuropathie (vb. carpaletunnelsyndroom), werd perifere neuropathie 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, 2,2 % (15 patiënten op 685) bij patiënten op 14 mg teriflunomide, vergeleken met 0,6 % (4 patiënten op 708) bij patiënten op placebo. De behandeling werd stopgezet bij 7 patiënten met perifere neuropathie, waarvan 4 patiënten op 14 mg teriflunomide. Herstel na stopzetting van de behandeling werd gerapporteerd bij 2 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).

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: 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), dat vereist is voor *de novo*-pyrimidinesynthese. Als gevolg hiervan vermindert teriflunomide de proliferatie van delende cellen die *de novo*-synthese van pyrimidine nodig hebben 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 $0,3 \times 10^9/l$, 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 patiënten met RMS.

In TEMSO werden in totaal 1088 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 $\leq 5,5$ 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 sclerose (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.

In TOWER werden in totaal 1169 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 $\leq 5,5$ 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 sclerose (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 358	Placebo 363	Teriflunomide 14 mg 370	Placebo 388
N				
Klinische eindpunten				
Jaarlijkse recidivepercentage	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Risicoverschil (95% BI)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Recidiefvrij _{week 108}	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Hazard ratio (95% BI)</i>	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3 maanden <i>Aanhoudende invaliditeitsprogressie</i>	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Hazard ratio (95% BI)</i> week 108	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6 maanden <i>Aanhoudende invaliditeitsprogressie</i>	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Hazard ratio (95% BI)</i> week 108	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
MRI-eindpunten				

	TEMSO-onderzoek		TOWER-onderzoek	
	Teriflunomide 14 mg	Placebo	Teriflunomide 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Verandering in BOD _{week} ⁽¹⁾ 108	0,72	2,21		
<i>Verandering t.o.v. placebo</i>	67%***			
Gemiddeld aantal Gd- aankleurende laesies in week 108	0,38	1,18	Niet gemeten	
<i>Verandering t.o.v. placebo (95% BI)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Aantal unieke actieve laesies/scan	0,75	2,46		
<i>Verandering t.o.v. placebo (95% BI)</i>	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.

De werkzaamheid van teriflunomide is 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 patiënten

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 multipale sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AUBAGIO in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met multipale sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch 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 orgaan distributie 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 onveranderd geneesmiddel, 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, ouderen, pediatrische patiënten

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 ($\leq 31\%$).

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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.

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.

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

lactosemonohydraat

maïszetmeel

microkristallijne cellulose

natriumzetmeelglycolaat (type A)

hydroxypropylcellulose

magnesiumstearaat

Tabletomhulling

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

Aluminium/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.

Elk mapje beschikt over een beschermhuls.

Aluminium/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-aventis groupe

54, rue La Boétie

F-75008 Parijs

Frankrijk

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

EU/1/13/838/001

EU/1/13/838/002

EU/1/13/838/003

EU/1/13/838/004

EU/1/13/838/005

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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

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

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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

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

Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

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-updates.

Een RMP-update 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 als volgt:

- Risico op levereffecten
 - Leverfunctietests zijn nodig vóór 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
 - 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 vóór de start van de behandeling en tijdens de behandeling met teriflunomide
 - Hun arts moet onmiddellijk op de hoogte worden gesteld 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 teriflunomide 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)
- 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
 - Verplicht volledig bloedbeeld vóór de behandeling en periodiek tijdens de behandeling, op basis van klachten 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;

2. Een herinnering om patiënten de educatieve kaart voor patiënten te overhandigen, inclusief het invullen van hun contactgegevens, en zo nodig een vervangende educatieve kaart te voorzien;

3. 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;

4. Informatie over de optionele dienst voor herinneringen op regelmatige basis aan de patiënten over de blijvende noodzaak van doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling.

De educatieve kaart voor patiënten 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:

- 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:

- 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

- Over de verplichte procedures/tests vóór en tijdens de behandeling met teriflunomide
- Om vrouwelijke patiënten eraan te herinneren hun arts op de hoogte te stellen indien zij borstvoeding geven
- Voor vrouwen die zwanger kunnen worden
 - benadrukken van de noodzaak van doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling met teriflunomide
 - de behandeling met teriflunomide onmiddellijk te stoppen indien zij vermoeden dat zij zwanger zijn en ook onmiddellijk contact op te nemen met hun arts
- 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;

4. Indien zij zwanger worden:

- Zowel de patiënten als de medische zorgverleners herinneren aan de versnelde eliminatieprocedure
- Zowel de patiënten als de medische zorgverleners herinneren aan het zwangerschapsregister (in landen waar een zwangerschapsregister wordt bijgehouden).

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

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 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 VOORZORGSMATREGELEN 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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AUBAGIO

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE IN BESCHERMHULS

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 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

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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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 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

Week 1 (mapjes van 14 en 28)

Week 2 (mapjes van 14 en 28)

Week 3 (mapjes van 28)

Week 4 (mapjes van 28)

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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-aventis groupe

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

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. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

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 hebt u hem later weer nodig.
- Hebt 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 bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

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

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

AUBAGIO bevat de werkzame stof teriflunomide.

Waarvoor wordt AUBAGIO gebruikt?

AUBAGIO wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van recidiverende vormen van multipale sclerose (MS).

Wat is multipale 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 multipale 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 multipale 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 ontsteking die leidt tot zenuwschade bij MS.

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

Wanneer mag u AUBAGIO niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- 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 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 AUBAGIO gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u AUBAGIO inneemt:

- als u leverproblemen hebt. 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) hebt, ongeacht of dit wordt behandeld met geneesmiddelen. AUBAGIO kan een lichte stijging van de bloeddruk veroorzaken. Uw arts zal uw bloeddruk regelmatig willen controleren tijdens de behandeling. Lees rubriek 4.
- als u een vaccinatie krijgt.
- als u een infectie hebt. 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.

AUBAGIO kan af en toe problemen veroorzaken met betrekking tot de longen, of de zenuwen in uw armen of benen. Dit geneesmiddel kan ook enkele ernstige allergische reacties veroorzaken. Lees rubriek 4 voor meer informatie.

Is het bovenstaande voor u van toepassing (of twijfelt u hierover)? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u AUBAGIO gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AUBAGIO mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar. Er zijn namelijk geen effecten van het geneesmiddel bij deze leeftijdsgroep bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AUBAGIO nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst 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), ciprofloxacin 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 AUBAGIO alleen innemen als zij ook betrouwbare anticonceptie gebruiken.

Vertel het uw arts als u van plan bent om zwanger te worden na stopzetting van de behandeling met AUBAGIO, omdat u er zeker van moet zijn dat het gehalte AUBAGIO in uw bloed laag genoeg is voordat u probeert zwanger te worden. Dit kan gemiddeld acht maanden tot maximaal 2 jaar duren. Dit 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 AUBAGIO 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 **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.

Anticonceptie

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). Heeft uw arts u verteld dat u een intolerantie voor bepaalde suikers hebt? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe neemt u AUBAGIO 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.

De aanbevolen dosering is 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.

Hebt 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.

Hebt 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

Neem direct contact op met uw arts als een van de volgende ernstige bijwerkingen optreedt:

- gele verkleuring van uw huid of uw oogwit, donkerder urine dan normaal of onverklaarde misselijkheid en braken: dit zijn klachten die kunnen wijzen op een leverprobleem en er moet bloedonderzoek worden gedaan
- infectie: zoals onder meer griep (koorts of griepachtige symptomen), sinusinfectie of keelinfectie, urine-infectie (urinewegs-infectie of cystitis), infectie van de luchtwegen (bronchitis), diarree of overgeven (klachten die wijzen op gastro-enteritis), koortsblaasjes (herpes simplex), tandinfectie, laryngitis (slijmvliesontsteking van het strottenhoofd) of schimmelinfectie van de voet.

Neem direct contact op met uw arts als een van de bovenstaande bijwerkingen optreedt.

Enkele andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (bij meer dan 1 op 10 personen):

- Griep, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie
- Spelden- en naaldenprikgevoel
- Diarree, misselijkheid
- Stijging van ALAT (stijging van het gehalte van bepaalde leverenzymen in het bloed) aangetoond in bloedonderzoek
- Dunner worden van haar

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op 10 personen):

- 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
- Laag aantal witte bloedcellen, aangetoond in bloedonderzoek
- Lichte allergische reacties
- Angstig voelen

- Zwak gevoel, verdoofd gevoel, tintelingen of pijn in de onderrug of benen (ischias); verdoofd gevoel, branderig gevoel, tintelingen of pijn in de handen en vingers (carpaletunnelsyndroom); 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)
- Verhoogde bloeddruk
- Overgeven (braken), tand-/kiespijn
- Huiduitslag, acne
- Pijn in de pezen, gewrichten, botten (skeletspierstelselpijn), spierpijn
- Toegenomen behoefte tot urineren
- Hevig bloeden tijdens menstruatie
- Pijn
- Veranderingen in onderzoeksresultaten voor lever en witte bloedcellen (zie rubriek 2)
- Gewichtsverlies

Soms voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op 100 personen):

- Daling van het aantal rode bloedcellen (anemie) en een daling van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (bij maximaal 1 op 10.000 personen):

- Ontsteking van de longen (interstitiële longziekte)
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)

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.

5. Hoe bewaart u AUBAGIO?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, beschermhuls 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. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen 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. 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).

Hoe ziet AUBAGIO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

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

AUBAGIO is verkrijgbaar in kartonnen doosjes met:

- 14, 28, 84 en 98 tabletten in mapjes met geïntegreerde aluminium doordrukstrips;

- 10 x 1 tabletten in alle geperforeerde aluminium eenheidsdoordrukstrips.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

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

België/Belgique/Belgien

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Genzyme Europe B.V.
тел: +359 2 9705300

Česká republika

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +0800-0436996

Deutschland

Genzyme GmbH
Tel: +49 61 023 6740

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00
sanofi-aventis S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi-Aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge

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

Österreich

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

Polska

Genzyme Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 81 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 42 20 100

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0) 8 634 5000

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

United Kingdom

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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