

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AUBAGIO 14 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää laktoosimonohydraattia vastaten 72 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleansiniset tai pastellinsiniset, viisikulmaiset kalvopäällysteiset tabletit, joiden toisella puolella on painatus ("14") ja toisella puolella kaiverrettu yrityksen logo.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

AUBAGIO on tarkoitettu aikuispotilaiden hoitoon, joilla on aaltomainen multipeliskleroosi (MS-tauti). (katso kohdasta 5.1 tärkeää tietoa populaatioista, joilla teho on osoitettu).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava multipeliskleroosin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

AUBAGION suositeltu annos on 14 mg kerran vuorokaudessa.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

AUBAGIOta on käytettävä varoen 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, koska tietoja turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi.

##### *Munuaisten toimintahäiriö*

Jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten toimintahäiriö eikä potilas saa dialyysihoidoa, annosta ei tarvitse muuttaa.

Potilaita, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö ja jotka saavat dialyysihoidoa, ei ole arvioitu. Sen vuoksi teriflunomidi on vasta-aiheinen tälle ryhmälle (ks. kohta 4.3).

##### *Maksan toimintahäiriö*

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö, annosta ei tarvitse muuttaa. Teriflunomidi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.3).

##### *Pediatriset potilaat*

AUBAGION turvallisuutta ja tehoa 10–18-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää AUBAGIOta MS-taudin hoidossa lapsilla syntymästä kymmeneen ikävuoteen saakka. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit on otettava suun kautta. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera. AUBAGIO voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (Child–Pughin luokka C).

Raskaana olevat naiset tai hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää teriflunomidihoidon aikana ja sen jälkeen niin kauan kuin plasmapitoisuudet ovat yli 0,02 mg/l (ks. kohta 4.6). Raskaus on suljettava pois ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.6).

Imettävät naiset (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on vaikeita immuunipuutostiloja, kuten AIDS.

Potilaat, joilla on merkittävästi heikentynyt luuytimen toiminta tai merkittävä anemia, leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia.

Potilaat, joilla on vaikea aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö ja jotka saavat dialyysihoitoa, koska tästä potilasryhmästä ei ole riittävästi kliinistä kokemusta.

Potilaat, joilla on vaikea hypoproteinemiamia, esim. nefroottinen oireyhtymä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Monitorointi

##### *Ennen hoitoa*

Ennen teriflunomidihoidon aloittamista on arvioitava seuraavat:

- verenpaine
- alaniiniaminotransferaasi (ALAT)
- täydellinen verenkuvaa, mukaan lukien valkosolujen ja verihiutaleiden määrä.

##### *Hoidon aikana*

Teriflunomidihoidon aikana on seurattava säännöllisesti

- verenpainetta
- ALAT-arvoa
- täydellistä verenkuvaa oireiden ja löydösten perusteella (esim. infektiot).

#### Nopeutettu elimistöstä poistaminen

Teriflunomidi eliminoituu hitaasti plasmasta. Ilman nopeutettua elimistöstä poistamista vie keskimäärin 8 kuukautta saavuttaa alle 0,02 mg:n/l plasmapitoisuudet, vaikka aineen yksilöllisen puhdistuman vaihtelun vuoksi se voi viedä jopa 2 vuotta. Nopeutettua elimistöstä poistamista voidaan käyttää koska tahansa teriflunomidihoidon lopettamisen jälkeen (ks. tarkemmat ohjeet kohdista 4.6 ja 5.2).

#### Maksavaikutukset

Maksaentsyymiarvojen kohoamista on havaittu teriflunomidia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Nämä kohoamiset ilmenivät useimmiten hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana.

Maksaentsyymiarvot on arvioitava ennen teriflunomidihoidon aloittamista – kahden viikon välein hoidon ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja 8 viikon välein sen jälkeen tai kliinisten merkkien ja oireiden, kuten selittämättömän pahoinvoinnin, oksentelun, vatsakivun, väsymyksen, anoreksian, keltaisuuden ja/tai tumman virtsan perusteella. ALAT-arvon kohoaminen 2–3-kertaiseksi normaaliarvon ylärajaan verrattuna edellyttää

viikoittaista seuranta. Teriflunomidihoito on keskeytettävä, jos maksavauriota epäillään. Teriflunomidihoidon keskeyttämistä on harkittava myös, jos maksaentsyymi-arvon vahvistetaan olevan koholla (yli kolminkertainen verrattuna normaalin ylärajaan). Potilailla, joilla on ollut aiempi maksasairaus, voi olla suurempi maksaentsyymi-arvon kohoamisen riski teriflunomidihoidon aikana, ja näitä potilaita on seurattava tarkasti maksasairauden merkkien varalta.

Lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät suuria määriä alkoholia.

Koska teriflunomidi sitoutuu runsaasti proteiineihin ja koska sitoutuminen riippuu albumiinipitoisuuksista, plasman sitoutumattoman teriflunomidipitoisuuden odotetaan suurenevan hypoproteinemiatilalla, esim. nefroottista oireyhtymää sairastavilla. Teriflunomidia ei saa käyttää potilailla, joilla on vaikea hypoproteinemia.

### Verenpaine

Verenpaine voi kohota teriflunomidihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Verenpaine on tarkistettava ennen teriflunomidihoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana. Verenpaineen kohoaminen on saatava hallintaan ennen teriflunomidihoitoa ja sen aikana.

### Infektiot

Teriflunomidihoidon aloittamista on viivytettävä, jos potilaalla on vaikea aktiivinen infektio, kunnes infektio on parantunut.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu vakavien infektioiden lisääntymistä (ks. kohta 4.8). AUBAGION immunomodulatorisen vaikutuksen perusteella hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy vakava infektio, ja hyödyt ja riskit on arvioitava uudelleen ennen hoidon aloittamista uudelleen. Pitkän puoliintumisajan takia voidaan harkita kiihdytettyä eliminointia kolestyramiinilla tai hiilellä.

AUBAGIOta saavia potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektio-oireista lääkärille. Potilaat, joilla on aktiivisia akuutteja tai kroonisia infektioita, eivät saa aloittaa AUBAGIO-hoitoa, ennen kuin infektiot ovat parantuneet.

AUBAGION turvallisuutta henkilöillä, joilla on latentti tuberkuloosi-infektio, ei ole varmistettu, koska tuberkuloosiseulontaa ei suoritettu systemaattisesti kliinisissä tutkimuksissa. Jos potilas antaa positiivisen näytteen tuberkuloosiseulonnassa, tuberkuloosi on hoidettava vakiohoidolla ennen AUBAGIO-hoidon aloittamista.

### Hengitysreaktiot

Interstitiaalisia keuhkosairautapauksia (ILD) ei ole ilmoitettu teriflunomidia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa. ILD:tä, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen sairaus, on kuitenkin ilmoitettu leflunomidihoidon aikana. Leflunomidi on teriflunomidin emoyhdiste. ILD voi ilmetä akuutisti hoidon aikana, ja riski on suurempi potilailla, joilla on ollut ILD aiemman leflunomidihoidon aikana. Keuhko-oireet, kuten jatkuva yskä ja hengenahdistus, voivat olla hoidon keskeytyksen ja lisätutkimusten syy tarpeen mukaan.

### Hematologiset vaikutukset

Valkosolun määrän laskua, keskimäärin alle 15 % lähtötilanteen tasoilta, on havaittu (ks. kohta 4.8). Varotoimenä on oltava saatavilla, ennen AUBAGIO-hoidon aloittamista, äskettäin täydellinen verenkuvakuva, mukaan lukien valkosolu- ja verihiutalemäärä, ja täydellinen verenkuvakuva on arvioitava AUBAGIO-hoidon aikana kliinisten oireiden ja löydösten (kuten infektioiden) perusteella.

Hematologisten sairauksien vaara on suurentunut potilailla, joilla on aiempi anemia, leukopenia ja/tai trombosytopenia, sekä potilailla, joiden luuytimen toiminta on heikentynyt tai joilla on luuydinlaman vaara. Jos näitä vaikutuksia esiintyy, nopeutettua elimistöistä poistamista (ks. edellä) teriflunomidin plasmapitoisuuden pienentämiseksi on harkittava.

Mikäli vaikeita hematologisia reaktioita, kuten pansytopeniaa, esiintyy, AUBAGIO ja samanaikainen muu myelosuppressiivinen hoito on keskeytettävä ja teriflunomidin nopeutettua poistamista elimistöistä on harkittava.

### Ihoreaktiot

Vaikeita ihoreaktiotapauksia ei ole ilmoitettu teriflunomidia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa. Leflunomidilla, emoyhdisteellä, hoidetuilla potilailla on ilmoitettu hyvin harvoin Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Jos potilaalla esiintyy haavainen stomatiitti, teriflunomidihoito on keskeytettävä. Jos havaitaan iho- ja/tai limakalvoreaktioita, jotka antavat aihetta epäillä vaikeaa yleistynyttä ihoreaktiota (Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi eli Lyellin oireyhtymä), teriflunomidi ja muu mahdollinen liittännäishoito on keskeytettävä ja metabolian kiihdytys aloitettava välittömästi. Näissä tapauksissa potilaita ei saa hoitaa uudelleen teriflunomidilla (ks. kohta 4.3).

### Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa on ilmoitettu AUBAGIOta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Useimpien potilaiden tila parani AUBAGIO-hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tosin ennusteessa esiintyi laajaa vaihtelua siten, että joillakin potilailla neuropatia parani ja joillekin jäi pysyviä oireita. Jos AUBAGIOta käyttävälle potilaalle kehittyy varmistettu perifeerinen neuropatia, AUBAGIO-hoidon keskeyttämistä ja nopeutettua elimistöstä poistamista on harkittava.

### Rokotus

Kliinisessä tutkimuksessa teriflunomidilla hoidetuilla potilailla esiintyi asianmukainen immuunivaste kausi-influenssarokotteeseen, mikä viittaa tehosterokotevasteen säilymiseen. Potilaat saavuttivat rokotuksen jälkeiset vasta-ainetiitterit, jotka viittasivat serologisesti suojaavaan vaikutukseen. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla rokotteiden tehosta ja turvallisuudesta primäärisen immuunivasteen osalta uusille taudinaiheuttajille. Eläviä vaimennettuja viruksia sisältävien rokotteiden käyttöön voi liittyä infektiovaara ja siten niitä on vältettävä.

### Immunosuppressio- tai immunomodulaatiohoidot

Koska leflunomidi on teriflunomidin emoyhdiste, teriflunomidin ja leflunomidin samanaikaista antoa ei suositella.

Samanaikaista käyttöä MS-taudin hoidossa käytettävien antineoplastisten tai immunosuppressiivisten hoitojen kanssa ei ole arvioitu. Turvallisuustutkimukset, joissa teriflunomidia annettiin samanaikaisesti beetainterferonin tai glatirameeriasetaatin kanssa enintään vuoden ajan, eivät paljastaneet erityisiä turvallisuushaittoja, mutta korkeampi haittavaikutusten määrä verrattuna pelkkään teriflunomidihoittoon havaittiin. Näiden yhdistelmähoitojen pitkäaikaisturvallisuutta MS-taudin hoidossa ei ole varmistettu.

### Vaihtaminen AUBAGIO-hoittoon tai pois siitä

Samanaikaiseen teriflunomidin ja beetainterferonin tai glatirameeriasetaatin käyttöön liittyvien kliinisten tietojen perusteella ei tarvita odotusjaksoa, kun aloitetaan teriflunomidihoidon beetainterferonin tai glatirameeriasetaatin jälkeen tai kun aloitetaan beetainterferoni- tai glatirameeriasetaattihoito teriflunomidihoidon jälkeen.

Natalitsumabin pitkän puoliintumisajan takia samanaikaista altistusta natalitsumabille ja teriflunomidille, ja siten samanaikaisia immuunivaikutuksia saattoi esiintyä jopa 2–3 kuukauden ajan natalitsumabihoidon keskeyttämisen jälkeen, jos AUBAGIO-hoito aloitettiin välittömästi ilman hoitotaukoa. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta vaihdettaessa potilaita natalitsumabista AUBAGIO-hoittoon.

Fingolimodin puoliintumisajan perusteella fingolimodihoidon keskeytyksen jälkeen tarvitaan 6 viikon hoidon jakso, jotta valmiste poistuu verenkierrosta, ja 1–2 kuukauden jakso, jotta lymfosyyttimäärä palautuu normaalille vaihteluvälille. AUBAGIO-hoidon aloittaminen tällä aikavälillä aiheuttaa samanaikaisen altistuksen fingolimodille ja teriflunomidille. Tämä voi aiheuttaa lisääntyneen immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksen ja sen vuoksi varovaisuus on tarpeen.

MS-potilailla mediaani- $t_{1/2}$  oli noin 19 päivää toistuvien 14 mg:n annosten jälkeen. Jos AUBAGIO-hoito päätetään lopettaa, muiden hoitojen aloittaminen 5 puoliintumisajan (noin 3,5 kuukautta, vaikkakin aika voi olla pidempi joillakin potilailla) aikana aiheuttaa samanaikaisen altistuksen AUBAGIOlle. Tämä voi aiheuttaa lisääntyneen immuunijärjestelmään kohdistuvan vaikutuksen, ja sen vuoksi varovaisuus on tarpeen.

## Laktoosi

Koska AUBAGIO-tabletit sisältävät laktoosia, potilaat, joilla on harvinainen periytyvä galaktoosi-intoleranssi, saamelaisten laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, eivät saa ottaa tätä lääkevalmistetta.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden valmisteiden farmakokineettiset yhteisvaikutukset teriflunomidin kanssa

Teriflunomidin ensisijainen biotransformaatioreitti on hydrolyysi ja vähäisempi reitti on oksidaatio. Vahvat sytokromi P450:n (CYP) ja transportterien indusoijat: Toistuvien (600 mg kerran vuorokaudessa 22 päivän ajan) rifampisiiniannosten (CYP2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 3A-indusoija) sekä efluksitransportterien P-glykoproteiinin [P-gp] ja rintasyöpäresistentin proteiinin [BCRP] indusoijien samanaikainen käyttö teriflunomidin (70 mg:n kerta-annos) kanssa aiheutti noin 40 %:n laskun teriflunomidipitoisuudessa. Rifampisiinia ja muita tunnettuja vahvoja CYP- ja transportteri-indusoijia, kuten karbamatsepiinia, fenobarbitaalia, fenytoiinia ja mäkikuismaa, on käytettävä varoen teriflunomidihoidon aikana.

### *Kolestyramiini tai aktiivihiili*

On suositeltavaa, että teriflunomidihoidoa saavia potilaita ei hoideta kolestyramiinilla tai aktiivihiilellä, koska tämä aiheuttaa nopean ja merkittävän plasmapitoisuuden pienenemisen, ellei nopeutettua elimistöä poistamista haluta. Mekanismin uskotaan olevan teriflunomidin enterohepaattisen kiertokulun ja/tai gastrointestinaalisen dialyysin estyminen.

### Teriflunomidin farmakokineettiset yhteisvaikutukset muihin aineisiin

#### *Teriflunomidin vaikutus CYP2C8-substraattiin: repaglinidi*

Keskimääräinen  $C_{max}$ - ja AUC-arvo nousivat (1,7- ja 2,4-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen, mikä viittaa siihen, että teriflunomidi on CYP2C8-inhibiittori *in vivo*. Siksi CYP2C8:n metaboloimia lääkevalmisteita, kuten repaglinidiä, paklitakselia, pioglitatsonia tai rosiglitatsonia, on käytettävä varoen teriflunomidihoidon aikana.

#### *Teriflunomidin vaikutus suun kautta otettaviin ehkäisyvalmisteisiin: 0,03 mg:n etinyliestradioli ja 0,15 mg:n levonorgestreeli*

Keskimääräinen etinyliestradiolin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-24}$ -arvo nousivat (1,58- ja 1,54-kertaisiksi) ja levonorgestreelin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-24}$ -arvo nousivat (1,33- ja 1,41-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen. Vaikka tämän teriflunomidin yhteisvaikutuksen ei odoteta haittaavan suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoa, teriflunomidihoidon aikana käytettävän oraalisen ehkäisyvalmisteen tyyppiä ja annosta on harkittava.

#### *Teriflunomidin vaikutus CYP1A2-substraattiin: kofeiini*

Kofeiinin (CYP1A2-substraatti) keskimääräinen  $C_{max}$ - ja AUC-arvo laskivat 18 % ja 55 % toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen, mikä viittaa siihen, että teriflunomidi voi olla heikko CYP1A2:n inhibiittori *in vivo*. Siksi CYP1A2:n metaboloimia lääkevalmisteita (kuten duloksetiini, alosetroni, teofylliini ja titsanidiini) on käytettävä varoen teriflunomidihoidon aikana, koska se voi johtaa näiden valmisteiden tehon heikkenemiseen.

#### *Teriflunomidin vaikutus varfariiniin*

Toistuvilla teriflunomidiannoksilla ei ollut vaikutusta S-varfariinin farmakokinetiikkaan, mikä viittaa siihen, ettei teriflunomidi ole CYP2C9:n inhibiittori tai indusoija. INR-huippuarvossa havaittiin kuitenkin 25 %:n lasku, kun teriflunomidia annettiin samanaikaisesti varfariinin kanssa verrattuna pelkkään varfariiniin. Siksi, jos varfariinia annetaan yhtä aikaa teriflunomidin kanssa, tarkka INR-seuranta on suositeltavaa.

#### *Teriflunomidin vaikutus orgaanisten anionien kuljettaja 3:n (OAT3) substraatteihin:*

Keskimääräinen kefaklorin  $C_{max}$ - ja AUC-arvo nousivat (1,43- ja 1,54-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen, mikä viittaa siihen, että teriflunomidi on OAT3-inhibiittori *in vivo*. Kun teriflunomidia annetaan samanaikaisesti OAT3:n substraattien, kuten kefaklorin, bentsyylipenisilliinin, siprofloksasiinin, indometasiinin, ketoprofeenin, furosemidin, simetidiinin, metotreksaatin tai tsidovudiinin kanssa, on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta.

*Teriflunomidin vaikutus BCRP:hen ja/tai orgaanisten anionien kuljettaja polypeptidi B1:n ja B3:n (OATP1B1/B3) substraatteihin:*

Keskimääräiset rosuvastatiinin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot nousivat (2,65- ja 2,51-kertaisiksi) toistuvien teriflunomidiannosten jälkeen. Tällä plasman rosuvastatiinimäärän suurenemisella ei kuitenkaan ollut ilmeistä vaikutusta HMG-CoA-reduktaasin aktiiviteettiin. Rosuvastatiinin annosta suositellaan pienennettäväksi 50 % annettaessa sitä samanaikaisesti teriflunomidin kanssa. Myös muiden BCRP-perheen substraattien (esim. metotreksaatti, topotekaani, sulfasalatsiini, daunorubisiini, doksorubisiini) ja OATP-perheen substraattien, erityisesti HMG-Co-reduktaasi-inhibiittorien (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, metotreksaatti, nateglinidi, repaglinidi, rifampisiini) käyttäminen samanaikaisesti teriflunomidin kanssa on tehtävä varoen. Potilaita on tarkkailtava liiallisen lääkealtistuksen merkkien ja oireiden varalta ja harkittava näiden lääkkeiden annoksen pienentämistä.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Käyttö miehille

Miesten teriflunomidihoidon välittämä riski alkio- tai sikiötoksisuudelle katsotaan pieneksi (ks. kohta 5.3).

##### Raskaus

On vain vähän tietoja teriflunomidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3).

Teriflunomidi voi aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä käytetään raskauden aikana. Teriflunomidin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kappale 4.3).

Hedelmällisessä iässä olevien naisten täytyy käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja sen jälkeen niin kauan kuin teriflunomidin plasmapitoisuudet ovat yli 0,02 mg/l. Tämän ajanjakson aikana naisten on keskusteltava kaikista ehkäisyn käytön lopettamis- tai muuttamissuunnitelmista hoitavan lääkärin kanssa.

Potilasta on kehoitettava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos kuukautisten alkaminen viivästyy tai on jokin muu syy epäillä raskautta, jotta voidaan teettää raskaustesti. Jos testi on positiivinen, lääkärin ja potilaan on keskusteltava raskaudelle aiheutuvasta riskistä. On mahdollista, että veren teriflunomidipitoisuuden pienentäminen nopeasti käyttämällä jäljempänä kuvattua nopeutettua elimistöistä poistamista kuukautisten ensimmäisen viivästymisen sattuessa voi pienentää sikiöön kohdistuvaa vaaraa.

Jos teriflunomidia saava nainen haluaa tulla raskaaksi, hoito on keskeytettävä, ja on suositeltavaa aloittaa nopeutettu elimistöistä poistaminen, jotta voidaan nopeammin saavuttaa alle 0,02 mg:n/l pitoisuus (ks. jäljempänä):

Jos kiihdytettyä eliminointia ei käytetä, teriflunomidin plasmapitoisuuksien voidaan odottaa olevan yli 0,02 mg/l keskimäärin 8 kuukauden ajan. Joillakin potilailla voi kuitenkin viedä jopa 2 vuotta saavuttaa alle 0,02 mg:n/l plasmapitoisuudet. Siksi teriflunomidin plasmapitoisuudet on mitattava, ennen kuin nainen yrittää tulla raskaaksi. Kun teriflunomidin plasmapitoisuuden määritetään olevan alle 0,02 mg/l, plasmapitoisuus on määritettävä uudelleen vähintään 14 päivän jälkeen. Jos molemmat plasmapitoisuudet ovat alle 0,02 mg/l, sikiöön ei odoteta kohdistuvan vaaraa.

Lisätietoja näytteen testauksesta antaa myyntiluvan haltija tai sen paikallinen edustaja (ks. kohta 7).

Nopeutettu elimistöistä poistaminen

Teriflunomidihoidon lopettamisen jälkeen:

- kolestyramiinia annetaan 8 g kolme kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan tai 4 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa, jos 8 mg kolestyramiinia kolmesti vuorokaudessa ei ole hyvin siedetty.
- vaihtoehtoisesti voidaan antaa 50 g aktiivihiilijauhetta 12 tunnin välein 11 päivänä.

Myös nopeutetun elimistöistä poistamisen jälkeen on tehtävä kaksi erillistä tarkistustestiä 14 päivän välein, lisäksi ensimmäisen alle 0,02 mg:n/l plasmapitoisuuden ja hedelmöittymisen välillä on kuluttava 1,5 kuukautta.

Sekä kolestyramiini että aktiivihiielijauhe voivat vaikuttaa estrogeenien ja progestogeenien imeytymiseen niin, että luotettavaa ehkäisyä oraalilla ehkäisyvalmisteilla ei ehkä voida taata kolestyramiinilla tai aktiivihiielijauheella suoritetun nopeutetun elimistöstä poistamisen aikana. Vaihtoehtoisten ehkäisy menetelmien käyttö on suositeltavaa.

#### Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet teriflunomidin erittyvän rintamaitoon. Sen vuoksi teriflunomidia ei saa antaa imettäville naisille.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (katso kohta 5.3). Vaikka tiedot ihmisistä ovat puutteellisia, vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei odoteta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

AUBAGIolla on vähän tai ei lainkaan haitallisia vaikutuksia ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mikäli potilaalla esiintyy haittavaikutuksia, kuten huimausta, jota on ilmoitettu emoyhdiste leflunomidin yhteydessä, potilaan keskittymis- ja reagoitukyky voi olla heikentynyt. Tällöin potilaan ei tule ajaa autolla tai käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhteensä 1 064 potilasta sai teriflunomidia (539 teriflunomidia 7 mg ja 525 teriflunomidia 14 mg) kerran vuorokaudessa mediaanikeston ollessa 2 vuotta kahdessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (429 potilasta sai teriflunomidia 7 mg ja 415 potilasta 14 mg) ja yhdessä aktiivisen vertailuyhdisteen tutkimuksessa (110 potilasta kussakin teriflunomidihoidoryhmässä). Tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli MS-taudin aaltomainen muoto (relapsoiva multipeliskleroosi, RMS).

Teriflunomidi on leflunomidin päämetaboliitti. Leflunomidin turvallisuusprofiili nivelreumaa tai nivelpsoriaasista sairastavilla potilailla voi olla tärkeä määrättäessä teriflunomidia MS-potilaille.

Lumelääkekontrolloitu yhdistetty analyysi perustui 844 potilaaseen, joilla oli aaltomainen multipeliskleroosi ja joita hoidettiin teriflunomidilla kerran vuorokaudessa. Tässä populaatiossa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia teriflunomidilla hoidetuilla potilailla olivat influenssa, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio, parestesia, ripuli, kohonnut ALAT-arvo, pahoinvointi ja hiustenlähtö. Ripuli, pahoinvointi ja hiustenlähtö olivat yleensä lieviä tai keskivaikeita, ohimeneviä ja johtivat harvoin hoidon keskeytykseen.

#### Haittavaikutustaulukko

AUBAGION lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset on esitetty alla. Esiintyvyydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on järjestetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| <b>Elinjärjestelmä</b>    | <b>Hyvin yleinen</b>                                  | <b>Yleinen</b>   | <b>Melko harvinainen</b> | <b>Harvinainen</b> | <b>Hyvin harvinainen</b> |
|---------------------------|---|--|--------------------------|--------------------|--------------------------|
| Infektiot (ks. kohta 4.4) | influenssa, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio | bronkiitti, sinuiitti, faryngiitti, kystiitti, virusgastroenteriitti, suun herpes, hammasinfektio, laryngiitti, jalkasilsa |                          |                    |                          |



| <b>Elinjärjestelmä</b>                        | <b>Hyvin yleinen</b>  | <b>Yleinen</b>  | <b>Melko harvinainen</b>                                | <b>Harvinainen</b> | <b>Hyvin harvinainen</b>          |
|---|---|---|---|--------------------|-----------------------------------|
| Veri ja imukudos                              |   | neutropenia (ks. kohta 4.4)   | anemia, lievä trombosytopenia (trombosyyttejä <100 g/l) |                    |                                   |
| Immuunijärjestelmä                            |   | lievät allergiset reaktiot  |   |                    |                                   |
| Psyykkiset häiriöt                            |   | ahdistus  |   |                    |                                   |
| Hermosto                                      | parestesia  | iskiasoireyhtymä, rannekanavaoireyhtymä, hyperestesia, neuralgia, perifeerinen neuropatia   |   |                    |                                   |
| Verisuonisto                                  |   | hypertensio (ks. kohta 4.4)   |   |                    |                                   |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina      |   |   |   |                    | interstitiaalinen keuhkosairaus * |
| Ruoansulatuselimistö                          | ripuli, pahoinvointi  | oksentelu, hammassärky  |   |                    | haimatulehdus *                   |
| Iho ja ihonalainen kudos                      | hiustenlähtö  | ihottuma, akne  |   |                    |                                   |
| Luusto, lihakset ja sidekudos                 |   | tuki- ja liikuntaelimestön kipu, lihaskipu  |   |                    |                                   |
| Munuaiset ja virtsatie                        |   | tiheävirtsaus   |   |                    |                                   |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     |   | runsas kuukautisvuoto   |   |                    |                                   |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat |   | kipu  |   |                    |                                   |
| Tutkimukset                                   | alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) nousu (ks. kohta 4.4) | gammaglutamyylitransferaasiarvon (GT) nousu (ks. kohta 4.4), aspartaatti-aminotransferaasiarvon (ASAT) nousu (ks. kohta 4.4), painon lasku, neutrofilimäärän pieneneminen |   |                    |                                   |

| Elinjärjestelmä       | Hyvin yleinen | Yleinen  | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|-----------------------|---------------|--|-------------------|-------------|-------------------|
|                       |               | (ks. kohta 4.4),<br>valkosolumäärän<br>pieneminen<br>(ks. kohta 4.4) |                   |             |                   |
| Vammat ja myrkytykset |               | post-traumaattinen kipu  |                   |             |                   |

\*: Pelkkien leflunomidista saatuja tietojen perusteella

### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

#### *Hiustenlähtö*

Hiustenlähtöä ilmoitettiin hiusten ohenemisena, hiusten tiheyden pienemisenä, hiustenlähtönä, mihin saattoi liittyä hiusten koostumuksen muutos, 15,2 %:lla potilaista, joita hoidettiin 14 mg:n teriflunomidiannoksella, verrattuna 4,3 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Useimmat tapaukset kuvattiin hajanaisiksi tai yleistyneiksi päänahassa (täydellistä hiustenlähtöä ei ilmoitettu) ja tapahtuivat useimmiten ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja 57 potilaalla 63:sta (90 %) parantui spontaanisti ilman hoidon keskeytystä. Keskeytyksiä hiustenlähdön takia tapahtui 1,4 %:lla 14 mg:n teriflunomidiannosta saaneilla verrattuna lumelääkeryhmän 0 %:iin.

#### *Maksavaikutukset*

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa havaittiin seuraavaa:

| <b>ALAT-arvon nousu (laboratoriotietojen perusteella) lähtötilanteeseen nähden – turvallisuuspopulaatio lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa</b> |                                |  |
|---|--------------------------------|--|
|   | <b>lumelääke<br/>(N = 420)</b> | <b>teriflunomidi 14 mg<br/>(N = 413)</b> |
| >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 ja kokonais-Bil   |                                |  |
| >2 ULN  | 1                              | 1  |

\*(upper limit of normal) normaaliarvojen yläraja

Lieviä transaminaasiarvon nousuja, ALAT alle tai tasan 3-kertainen verrattuna normaalin ylärajaan, havaittiin useammin teriflunomidilla hoidetuissa ryhmissä verrattuna lumelääkkeeseen. Yli 3-kertaisen ja sitä suurempien nousujen esiintyvyys verrattuna normaalin ylärajaan oli tasapainoista eri hoitoryhmissä. Nämä transaminaasiarvojen nousut esiintyivät useimmiten ensimmäisten 6 kuukauden aikana ja korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Palautumisaika vaihteli kuukausista vuosiin.

#### *Vaikutukset verenpaineeseen*

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa määritettiin seuraavaa:

- systolinen verenpaine oli >140 mmHg 18,6 %:lla potilaista, jotka saivat teriflunomidia 14 mg/vrk, verrattuna 17,8 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä;
- systolinen verenpaine oli >160 mmHg 4,1 %:lla potilaista, jotka saivat teriflunomidia 14 mg/vrk, verrattuna 2,6 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä;
- diastolinen verenpaine oli >90 mmHg 20,3 %:lla potilaista, jotka saivat teriflunomidia 14 mg/vrk, verrattuna 17,1 %:iin potilaista, jotka saivat lumelääkettä.

### *Infektiot*

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa ei havaittu vakavien infektioiden lisääntymistä, kun 14 mg teriflunomidia (2,2 %) verrattiin lumelääkkeeseen (2,1 %). Vakavia opportunistisia infektoita esiintyi 0,2 %:lla kummassakin ryhmässä.

### *Hematologiset vaikutukset*

Keskimääräinen valkosolumäärän lasku (<15 % lähtötilanteen tasolta, pääasiassa neutrofiilien ja lymfosyyttien määrän lasku) havaittiin lumelääkekontrolloiduissa AUBAGIO-tutkimuksissa, vaikkakin joillakin potilailla havaittiin suurempi lasku. Keskimääräinen valkosolumäärän lasku lähtötilanteesta esiintyi ensimmäisten 6 viikon aikana ja vakautui ajan myötä hoidon aikana, mutta tasot pysyivät lähtötilannetta alhaisempina (alle 15 %:n lasku lähtötilanteesta). Vaikutus punasolu- (<2 %) ja verihiutalemääriin (<10 %) oli pienempi.

### *Perifeerinen neuropatia*

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa perifeeristä neuropatiaa, mukaan lukien sekä polyneuropatiaa että mononeuropatiaa (esim. rannekanavaoireyhtymä), ilmoitettiin esiintyvän useammin teriflunomidia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Lumekontrolloiduissa keskeisissä tutkimuksissa perifeerisen neuropatian esiintyvyys, joka vahvistettiin hermon johtumistutkimuksilla, oli 2,2 % (15 potilasta 685 potilaasta) 14 mg:n teriflunomidiannosta saaneilla verrattuna 0,6 %:iin (4 potilasta 708 potilaasta) lumelääkettä saaneista. Seitsemän potilaan hoito keskeytettiin perifeerisen neuropatian vuoksi, 4 näistä potilaista oli saanut 14 mg teriflunomidia. Hoidon keskeytyksen jälkeen toipumista ilmoitettiin kahdella potilaalla.

### *Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)*

Kliinisissä tutkimuksissa teriflunomidiin ei näytä liittyvän suurentunutta pahanlaatuisten kasvaimien vaaraa. Riski saada pahanlaatuinen, erityisesti lymfoproliferatiivinen sairaus on suurentunut joitakin muita immuunijärjestelmään vaikuttavia aineita käytettäessä (luokkavaikutus).

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Teriflunomidin yliannostuksesta tai -myrkytyksestä ei ole kokemusta ihmisillä. Teriflunomidin 70 mg:n vuorokausiannosta annettiin jopa 14 päivää terveille tutkimushenkilöille. Haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia teriflunomidin turvallisuusprofiilin kanssa MS-potilailla.

### Hoito

Mikäli potilaalla esiintyy yliannostus tai toksisuutta, kolestyramiinia tai aktiivihäiltä on suositeltavaa antaa elimistöstä poistamisen nopeuttamiseksi. Suositeltu tapa nopeutettuun elimistöstä poistamiseen on antaa kolestyramiinia 8 g kolme kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan. Jos tätä annosta ei siedetä hyvin, voidaan antaa 4 g:n kolestyramiiniannos kolme kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan. Vaihtoehtoisesti, kun kolestyramiinia ei ole saatavilla, voidaan antaa myös aktiivihäiltä 50 g kaksi kertaa vuorokaudessa 11 päivän ajan. Lisäksi, jos siedettävyyssyistä on tarpeellista, kolestyramiinia tai aktiivihäiltä ei tarvitse antaa peräkkäisinä päivinä (ks. kohta 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA31.

## Vaikutusmekanismi

Teriflunomidi on immunomodulatorinen aine, jolla on tulehdusta estäviä ominaisuuksia ja joka selektiivisesti ja palautuvasti estää mitokondrioissa olevaa entsyymiä dihydro-orotaattidehydrogenaasia (DHO-DH), jota tarvitaan pyrimidiinin uudismuodostuksessa. Tämän vaikutuksesta teriflunomidi estää sellaisten solujen proliferaatiota, jotka tarvitsevat pyrimidiinin uudismuodostusta jakautumista varten. Tarkkaa mekanismia, jolla teriflunomidi tuottaa hoitovaikutuksen MS-taudissa, ei täysin tiedetä, mutta siihen sisältyy vähentynyt lymfosyyttien määrä.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

### *Immuunijärjestelmä*

Vaikutukset veren immuunisolujen määrään: Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 14 mg:n teriflunomidin annos kerran vuorokaudessa otettuna aiheutti lievän keskimääräisen lymfosyyttimäärän vähenemisen (alle  $0,3 \times 10^9/l$ ) lähtötilanteesta, mikä tapahtui hoidon ensimmäisten 3 kuukauden aikana. Tasot pysyivät samanlaisina hoidon loppuun asti.

### *Mahdollisuus QT-välin pitenemiseen*

Lumelääkekontrolloidussa perusteellisessa QT-aikatutkimuksessa, johon osallistui terveitä tutkimushenkilöitä, keskimääräisillä vakailta pitoisuuksilla teriflunomidi ei osoittanut aiheuttavan mahdollista QTcF-välin pitenemistä verrattuna lumelääkkeeseen: suurin aikatäsmäytetty keskimääräinen ero teriflunomidin ja lumelääkkeen välillä oli 3,45 ms ja 90 %:n luottamusvälin yläraja oli 6,45 ms.

### *Vaikutus munuaistubulusten toimintaan*

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksissa teriflunomidilla hoidetuilla potilailla havaittiin keskimääräinen 20–30 % seerumin virtsahappomäärän lasku verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Seerumin fosforimäärä laski keskimäärin 10 % teriflunomidiryhmässä verrattuna lumelääkkeeseen. Näiden vaikutusten katsotaan liittyvän munuaistubulusten erittymisen lisääntymiseen eikä glomerulustoiminnan muutoksiin.

## Kliininen teho ja turvallisuus

AUBAGION teho osoitettiin kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, TEMSO:ssa ja TOWER:ssa, joissa arvioitiin aaltomaista MS-tautia (RMS) sairastavilla potilailla 7 mg:n ja 14 mg:n teriflunomidiannosta kerran päivässä otettuna.

Yhteensä 1 088 RMS-potilasta satunnaistettiin TEMSO-tutkimuksessa saamaan joko 7 mg (n=366), 14 mg (n = 359) teriflunomidia tai lumelääkettä (n = 363) 108 viikon ajan. Kaikilla potilailla oli varmistettu MS-taudin diagnoosi (McDonald v. 2001 kriteereiden mukaan), heillä esiintyi relapsoiva kliininen tila, johon saattoi liittyä taudin etenemistä, ja heillä oli esiintynyt ainakin yksi relapsi vuoden sisällä tai ainakin kaksi relapsia kahden vuoden sisällä ennen tutkimusta. Lähtötilanteessa potilaiden EDSS-pisteet (Expanded Disability Status Scale) olivat  $\leq 5,5$ .

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 37,9 vuotta. Valtaosalla potilaista oli aaltomainen MS-tauti (91,5 %), mutta osalla potilaita oli toissijaisesti etenevä (4,7 %) tai etenevä aaltomainen (3,9 %) MS-tauti. Relapseja oli vuoden sisällä ennen tutkimuksen sisäänottoa ollut keskimäärin 1,4 ja 36 %:lla potilaista oli gadoliniumilla tehostuvia leesioita lähtötilanteessa. Lähtötilanteen EDSS-pisteiden keskiarvo oli 2,5 ja 249 potilaalla (22,9 %) EDSS-pisteet olivat  $>3,5$ . Taudin keskimääräinen kesto ensimmäisten oireiden alkamisesta oli 8,7 vuotta. Valtaosa potilaista (73 %) ei ollut saanut taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa 2 vuoden sisällä ennen tutkimukseen tuloa. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 1.

Yhteensä 1 169 RMS-potilasta satunnaistettiin TOWER-tutkimuksessa saamaan joko 7 mg (n=408), 14 mg (n = 372) teriflunomidia tai lumelääkettä (n = 389) vaihtelevan pituisen hoidon ajaksi siten, että tutkimus päättyi 48 viikkoa viimeisen potilaan satunnaistamisen jälkeen. Kaikilla potilailla oli varmistettu MS-taudin diagnoosi (McDonald-kriteereiden v. 2005 mukaan), kaikilla esiintyi aaltomainen MS-tauti, johon saattoi liittyä etenemistä, ja kaikilla oli esiintynyt ainakin yksi relapsi vuoden sisällä tai ainakin kaksi relapsia kahden vuoden sisällä ennen tutkimusta. Lähtötilanteessa potilaiden EDSS-asteikon (Expanded Disability Status Scale) pisteet olivat  $\leq 5,5$ .

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 37,9 vuotta. Valtaosalla potilaista oli aaltomainen MS-tauti (97,5 %), mutta osalla potilaita oli toissijaisesti etenevä (0,8 %) tai etenevä aaltomainen (1,7 %) MS-tauti. Relapseja oli vuoden sisällä ennen tutkimuksen sisäänottoa ollut keskimäärin 1,4. Gadoliniumilla tehostuvien leesioiden määrää ei ollut arvioitu lähtötilanteessa. Lähtötilanteen EDSS-pisteiden keskiarvo oli 2,5 ja 298 potilaalla (25,5 %) EDSS-pisteet olivat >3,5. Taudin keskimääräinen kesto ensimmäisten oireiden alkamisesta oli 8,0 vuotta. Valtaosa potilaista (67,2 %) ei ollut saanut taudin kulkuun vaikuttavaa hoitoa 2 vuoden sisällä ennen tutkimukseen tuloa. Tutkimustulokset on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1 - Pääasialliset tulokset (hyväksytyllä annoksella, ITT-populaatio)**

|   | TEMZO-tutkimus                |                  | TOWER-tutkimus                |                  |
|---|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
|   | Teriflunomidi<br>14 mg<br>358 | Lumelääke<br>363 | Teriflunomidi<br>14 mg<br>370 | Lumelääke<br>388 |
| <b>N</b>  |                               |                  |                               |                  |
| <b>Kliiniset päätetapahtumat</b>                            |                               |                  |                               |                  |
| Vuosittainen relapsimäärä                                   | 0.37                          | 0.54             | 0.32                          | 0.50             |
| <i>Riski ero (CI<sub>95%</sub>)</i>                         | -0.17 (-0.26, -0.08)***       |                  | -0.18 (-0.27, -0.09)****      |                  |
| Relapsittomia potilaita viikolla 108                        | 56.5%                         | 45.6%            | 57.1%                         | 46.8%            |
| <i>Hasardisuhde (CI<sub>95%</sub>)</i>                      | 0.72, (0.58, 0.89)**          |                  | 0.63, (0.50, 0.79)****        |                  |
| 3-kk pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen viikolla 108        | 20.2%                         | 27.3%            | 15.8%                         | 19.7%            |
| <i>Riskisuhde (CI<sub>95%</sub>)</i>                        | 0.70 (0.51, 0.97)*            |                  | 0.68 (0.47, 1.00)*            |                  |
| 6-kk pysyvä toimintakyvyn heikkeneminen viikolla 108        | 13.8%                         | 18.7%            | 11.7%                         | 11.9%            |
| <i>Riskisuhde (CI<sub>95%</sub>)</i>                        | 0.75 (0.50, 1.11)             |                  | 0.84 (0.53, 1.33)             |                  |
| <b>Magneettikuvauksen päätetapahtumat</b>                   |                               |                  |                               |                  |
| Tautitaakan muutos viikolla 108 <sup>(1)</sup>              | 0.72                          | 2.21             |                               |                  |
| <i>Muutos lumelääkkeeseen verrattuna</i>                    | 67%***                        |                  |                               |                  |
| Gd-tehostuvien leesioiden keskimäärä viikolla 108           | 0.38                          | 1.18             |                               |                  |
| <i>Muutos lumelääkkeeseen verrattuna (CI<sub>95%</sub>)</i> | -0.80 (-1.20, -0.39)****      |                  |                               |                  |
| Gd-tehostuvat leesiot ja uudet T2-painotteiset muutokset    | 0.75                          | 2.46             |                               |                  |
| <i>Muutos lumelääkkeeseen verrattuna (CI<sub>95%</sub>)</i> | 69%, (59%; 77%)****           |                  |                               |                  |

\*\*\*\* p<0.0001 \*\*\* p<0.001 \*\* p<0.01 \* p<0.05 lumelääkkeeseen verrattuna

(1) Lesioiden kokonaistilavuus (T2-hyper- ja T1-hypointensiviset) ml:na

Teho potilailla, joilla on vaikea aktiivinen tautimuoto:

TEMZO-tutkimuksen alaryhmän potilailla, joilla oli erittäin aktiivinen tautimuoto (n=127), hoidon havaittiin tehoavan johdonmukaisesti relapseihin ja 3 kuukautta pysyvän toimintakyvyn heikkenemiseen.

Tutkimusasetelman mukaan erittäin aktiivinen tautimuoto määritettiin seuraavasti: 2 tai useampi relapsi vuoden aikana ja yksi tai useampi Gadolinium-tehostuva leesio aivojen magneettikuvantamisessa (MK). Samankaltaista alaryhmäanalyysejä ei tehty TOWER-tutkimuksesta, koska siinä ei kerätty tietoa MK:stä.

Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla ei saavutettu vastetta täydelliseen ja asianmukaiseen (tavallisesti vähintään yhden vuoden hoito) beeta-interferonihoitojaksoon, jolloin potilailla oli ainakin 1 relapsi edeltävänä hoitovuonna ja ainakin 9 T2-hyperintensiivistä leesiota aivojen MK:ssä tai vähintään 1 Gd-tehostuva leesio, tai relapsien määrä jatkui muuttumattomana tai lisääntyi edellisenä vuonna kahteen edeltävään vuoteen verrattuna.

Teriflunomidin tehoa verrattiin ihon alle annetun interferoni beeta-1a:n (suositeltu annos 44 µg kolme kertaa viikossa) tehoon tutkimuksessa (TENERE), johon osallistui 324 satunnaistettua potilasta ja jossa hoidon minimikesto oli 48 viikkoa (maksimikesto 114 viikkoa). Hoidon epäonnistumisen vaara (vahvistettu relapsi tai pysyvä hoidon keskeytys, näistä ensin tapahtunut) oli ensisijainen päätetapahtuma. 22 potilaalla 111:stä (19,8 %) hoito keskeytyi pysyvästi 14 mg:n teriflunomidiryhmässä. Syitä hoidon keskeytymiseen olivat haittatapahtumat (10,8 %), tehon puute (3,6 %), muut syyt (4,5 %) ja seurannasta pudonneet (0,9 %). 30 potilaalla 104:stä (28,8 %) hoito keskeytyi pysyvästi ryhmässä, jossa annettiin ihon alle annettavaa interferoni beeta-1a:ta. Syitä hoidon keskeytymiseen olivat haittatapahtumat (21,2 %), tehon puute (1,9 %), muut syyt (4,8 %) ja huono sitoutuminen tutkimusohjelmaan (1 %). Teriflunomidin 14 mg:n vuorokausiannos ei ollut tilastollisesti ylivertainen interferoni beeta-1a:han verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman osalta: niiden potilaiden arvioitu prosenttimäärä, joilla esiintyi hoidon epäonnistuminen 96 viikon kohdalla, laskettuna Kaplan–Meierin menetelmällä 41,1 % vs. 44,4 % (teriflunomidi 14 mg vs. interferoni beeta-1a -ryhmä,  $p = 0,595$ ).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto luopui velvoitteesta toimittaa alle 10-vuotiailla lapsilla tehtyjen AUBAGIO-tutkimusten tuloksia MS-taudin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa). Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset AUBAGION käytöstä kaikkien pediatrien MS-tautipotilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Mediaaniaika, jolloin saavutetaan suurimmat plasmapitoisuudet, tapahtuu 1–4 tuntia toistuvan oraalisen teriflunomidiannoksen jälkeen. Biologinen hyötyosuus on suuri (noin 100 %).

Ruoalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta teriflunomidin farmakokinetiikkaan.

Keskimääräisissä ennustetuissa farmakokineettisissä parametreissa, jotka on laskettu populaatiofarmakokinetiikka-analysistä käyttämällä terveiden vapaaehtoisten ja MS-tautipotilaiden tietoja, esiintyy hidas vakaan tilan pitoisuuden lähestyminen (ts. noin 100 päivää (3,5 kuukautta), ennen kuin saavutetaan 95 % vakaan tilan pitoisuudesta) ja arvioitu AUC-kertymissuhde on noin 34-kertainen.

#### Jakautuminen

Teriflunomidi sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin (>99 %), todennäköisesti albumiiniin, ja jakautuu pääasiassa plasmaan. Jakaantumistilavuus on 11 l yhden laskimonsisäisen annoksen jälkeen. Tämä on kuitenkin todennäköisesti aliarvio, sillä rotilla havaittiin runsasta jakaantumista elimiin.

#### Biotransformaatio

Teriflunomidi metaboloituu kohtalaisesti ja on ainoa plasmassa havaittava yhdiste. Teriflunomidin ensisijainen biotransformaatioreitti on hydrolyysi ja vähäisempi reitti oksidaatio. Toissijaisiin reitteihin liittyy oksidaatio, N-asetylaatio ja sulfaattikonjugaatio.

#### Eliminaatio

Teriflunomidi erittyy ruoansulatuskanavaan pääasiassa sapen kautta muuttumattomana lääkevalmisteena ja todennäköisimmin suoraan erittymällä. Teriflunomidi on effluksitransportteri BCRP:n substraatti. BCRP voi olla osallisena suorassa erittymisessä. 21 päivän aikana 60,1 % annetusta annoksesta erittyy ulosteiden (37,5 %) ja virtsan (22,6 %) kautta. Nopean kolestyramiinilla tapahtuvan elimistöstä poistamisen jälkeen ylimääräiset 23,1 % oli löydettävissä (suurin osa ulosteista). Kun käytettiin teriflunomidin PopPK-mallia terveisiin vapaaehtoisin ja MS-potilaisiin, farmakokineettisten parametrien yksilöllisen ennusteen

perusteella mediaani- $t_{1/2z}$  oli noin 19 päivää toistuvien 14 mg:n annosten jälkeen. Yhden laskimonsisäisen annoksen jälkeen teriflunomidin kokonaispuhdistuma kehosta on 30,5 ml/h.

#### *Nopeutettu elimistöistä poistaminen: Kolestyramiini ja aktiivihiihi*

Teriflunomidin poistumista verenkierrosta voidaan kiihdyttää antamalla kolestyramiinia tai aktiivihiihtä, mikä oletettavasti keskeyttää uudelleenimeytymisen suolistossa. 11 päivän pituisen elimistöistä poistamisen aikana mitatut teriflunomidipitoisuudet, kun potilas sai joko 8 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa, 4 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa tai 50 g aktiivihiihtä kaksi kertaa vuorokaudessa teriflunomidihoidon lopettamisen jälkeen, ovat osoittaneet, että nämä hoitosuunnitelmat kiihdyttivät tehokkaasti teriflunomidin poistumista elimistöistä, mikä aiheutti yli 98 %:n laskun teriflunomidin plasmapitoisuuksissa. Kolestyramiini toimi nopeammin kuin hiihi. Teriflunomidihoidon keskeytyksen ja kolme kertaa vuorokaudessa annetun 8 g:n kolestyramiiniannoksen jälkeen teriflunomidin plasmapitoisuus pienenee 52 % päivän 1 lopussa, 91 % päivän 3 lopussa, 99,2 % päivän 7 lopussa ja 99,9 % päivän 11 lopussa. Valinta kolmen eliminaatiotimenpiteen välillä on tehtävä potilaan sietokyvyn mukaan. Jos 8 g:n kolestyramiiniannos kolme kertaa vuorokaudessa ei ole hyvin siedetty, voidaan käyttää 4 g:n kolestyramiiniannosta kolme kertaa vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää aktiivihiihtä (11 päivän ei tarvitse olla peräkkäisiä, ellei ole tarpeen pienentää teriflunomidin plasmapitoisuutta nopeasti).

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Systeeminen altistus kasvaa suhteessa annokseen 7–14 mg:n teriflunomidin oraaliannoksen jälkeen.

#### Tiettyjen potilasryhmien ominaisuudet

##### *Sukupuoli, iäkkäät, pediatriiset potilaat*

Useita luontaisen vaihtelevuuden lähteitä tunnistettiin terveillä tutkimushenkilöillä ja MS-potilailla PopPK-analyysin perusteella: ikä, paino, sukupuoli, rotu ja albumiini- ja bilirubiiniarvot. Niiden vaikutukset ovat kuitenkin niukkoja ( $\leq 31$  %).

#### *Maksan toimintahäiriö*

Lievällä ja keskivaikealla maksan toimintahäiriöllä ei ollut vaikutusta teriflunomidin farmakokinetiikkaan. Siten annoksen muutosta ei odoteta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö. Teriflunomidi on kuitenkin vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

#### *Munuaisten toimintahäiriö*

Vaikealla munuaisten toimintahäiriöllä ei ollut vaikutusta teriflunomidin farmakokinetiikkaan. Siten annoksen muutosta ei odoteta, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan toimintahäiriö.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuva teriflunomidin oraalinen anto hiirille, rotille ja koirille enintään 3, 6 ja 12 kuukauden ajan osoitti, että toksisuuden pääasialliset kohteet olivat luuydin, imukudoselimet, suuontelo/ruoansulatuskanava, lisääntymiselimet ja haima. Myös todisteita punasoluihin kohdistuvasta oksidatiivisesta vaikutuksesta havaittiin. Anemia, verihiutalemäärän lasku ja vaikutukset immuunijärjestelmään, kuten leukopenia, lymfopenia ja toissijaiset infektiot, liittyivät lyydin- ja/tai imukudoseinvaikutuksiin. Suurin osa vaikutuksista heijastaa yhdisteen perusvaikutustapaa (jakautuvien solujen estäminen). Eläimet ovat herkempiä teriflunomidin farmakologialle ja siten toksisuudelle kuin ihmiset. Tämän tuloksena eläinten toksisuutta havaittiin altistuksilla, jotka vastasivat ihmisten hoitotasoja tai olivat niitä pienempiä.

Teriflunomidi ei ollut mutageeninen *in vitro* tai klastogeeninen *in vivo*. *In vitro* havaitun klastogeenisuuden katsottiin olevan epäsuora vaikutus, joka liittyi nukleotidipoolien epätasapainoon DHO-DH-inhibition farmakologian vaikutuksesta. Vähäisempi metaboliitti TFMA (4-trifluorometyylianiiliini) aiheutti mutageenisuutta ja klastogeenisuutta *in vitro* mutta ei *in vivo*.

Todisteita karsinogeenisuudesta ei havaittu rotilla tai hiirillä.

Vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen ei esiintynyt huolimatta teriflunomidin vaikutuksista urosten lisääntymiselimiin, kuten vähentyneeseen siittiömäärään. Ulkoisia epämuodostumia ei havaittu niiden

urosrottien jälkeläisillä, jotka saivat teriflunomidia ennen pariutumista hoitamattomien naarasrottien kanssa. Teriflunomidi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen rotille ja kaniineille ihmisen terapeuttisilla annoksilla. Jälkeläisiin kohdistuvia hättävää vaikutuksia havaittiin myös, kun teriflunomidia annettiin raskaana oleville rotille raskauden ja imetyksen aikana. Miesten teriflunomidin kautta välittämän alkio- tai sikiötoksisuuden vaara katsotaan pieneksi. Hoidetun potilaan siemennesteen kautta aiheutuvan arvioidun naisten plasma-altistuksen odotetaan olevan 100 kertaa pienempi kuin plasma-altistuksen 14 mg:n suun kautta otetun teriflunomidiannoksen jälkeen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
mikrokiteinen selluloosa  
natriumtärkkiglykolaatti (tyyppi A)  
hydroksipropyyliselluloosa  
magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällyste

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
talkki  
makrogoli 8000  
indigokarmiini alumiinilakka (E132)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini-alumiiniläpipainopakkaukset asetettuina levyihin (14 ja 28 kalvopäällysteistä tablettia) ja pakattuna pahvikoteloihin, joissa on 14, 28, 84 (kolme 28 tabletin läpipainopakkausta) ja 98 (seitsemän 14 tabletin läpipainopakkausta) kalvopäällysteistä tablettia.

Jokainen läpipainopakkaus on asetettu suojapakkaukseen.

Reiälliset kerta-annosalumiini-alumiiniläpipainopakkaukset pahvikoteloiden, joissa on 10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Kun määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne on toimitettava samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen lanseerausta myyntiluvan haltija kussakin jäsenmaassa sitoutuu kansallisen lääkeviranomaisen kanssa sovittuun koulutusohjelmaan. Myyntiluvan haltija varmistaa kussakin Aubagiota markkinoivassa jäsenmaassa kansallisen lääkeviranomaisen kanssa käytävän keskustelun ja tehtävän sopimuksen jälkeen, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan käyttävän Aubagiota, toimitetaan lanseeraushetkellä ja sen jälkeen seuraavat asiat:

- Valmisteyhteenveto
- Koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisille
- Potilaskortti

Koulutusmateriaali terveydenhuollon ammattilaisille tulee sisältämään seuraavat keskeiset osat:

1. Terveydenhuollon ammattilaisten pitäisi keskustella potilaidensa kanssa tietyistä Aubagion turvallisuuteen liittyvistä aiheista, jotka ovat yksilöity alla, mukaan lukien turvallisen käytön kannalta tarvittavat kokeet ja varotoimenpiteet:
  - Maksavaikutusten riski
    - Maksan toiminnan kokeet tarvitaan ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana
    - Potilaan kouluttaminen maksasairauden merkkien ja oireiden varalta sekä siitä, että niiden esiintyessä potilaan tulee ilmoittaa niistä häntä hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle
  - Mahdollinen teratogeenisuuden riski
    - tarkistaa raskauden tila ennen hoidon aloittamista
    - kouluttaa naispuolisia potilaita, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, tarpeesta tehokkaaseen raskauden ehkäisyyn ennen hoidon aloittamista ja teriflunomidihoidon aikana
    - kertoa lääkärilleen välittömästi, mikäli potilas lopettaa raskauden ehkäisyn käytön tai ennen raskauden ehkäisymenetelmän muuttamista
    - mikäli naispuolinen potilas tulee raskaaksi huolimatta raskauden ehkäisyn käyttämisestä, hänen tulee lopettaa teriflunomidin käyttö ja kertoa välittömästi lääkärilleen, jonka tulisi:
      - harkita ja keskustella potilaansa kanssa lääkkeen nopeutetusta elimistöstä poistamisesta
      - rohkaista häntä ilmoittautumaan raskausrekisteriin (niissä maissa, joissa raskausrekisteri on käytössä)
  - Kohonneen verenpaineen riski
    - tarkistaa, onko kohonnutta verenpainetta esiintynyt aiemmin ja pitäisikö verenpainetta hoitaa asianmukaisesti hoidon aikana
    - tarpeesta tarkistaa verenpaine ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen
  - Hematologisten vaikutusten riski
    - tarpeesta täydellisen verenkuvan selvittämiseksi ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana merkkien ja oireiden perusteella
  - Infektioiden/vakavien infektioiden riski
    - Keskustella tarpeesta ottaa yhteyttä lääkäriin, mikäli esiintyy merkkejä/oireita infektiosta tai jos potilas käyttää muita lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään
2. Muistutus siitä, että potilaille annetaan Potilaskortti ja heidän yhteystietonsa täytetään ja annetaan uusi Potilaskortti tarvittaessa;
3. Rohkaista potilaita ottamaan yhteyttä MS-lääkäriinsä ja/tai yleislääkäriinsä, jos heillä esiintyy mitään tahansa Potilaskortissa kerrotuista merkeistä ja oireista;
4. Tietoa mahdollisuudesta vapaaehtoiseen palveluun, joka antaa potilaalle säännöllisesti muistutuksia jatkuvasta tarpeesta tehokkaaseen raskauden ehkäisyyn hoidon aikana.

Potilaille annettava Potilaskortti sisältää seuraavat keskeiset osat:

1. Muistutus sekä potilaille, että heidän hoidostaan vastaaville terveydenhuollon ammattilaisille, että potilasta hoidetaan teriflunomidi-lääkkeellä, joka:
  - Edellyttää samanaikaisesti käytettävää tehokasta raskauden ehkäisymenetelmää hedelmällisessä iässä olevilla naisilla
  - Edellyttää, että raskauden tila varmistetaan ennen hoidon aloittamista
  - Vaikuttaa maksan toimintaan
  - Vaikuttaa verisolujen määrään ja immuunijärjestelmään
2. Potilaan kouluttamiseen liittyvää tietoasmateriaalia:
  - Kiinnittää huomiota tiettyihin merkkeihin ja oireisiin, mitkä saattaa merkitä maksasairautta tai infektiota, ja jos niitä esiintyy, kehottaa ottamaan yhteyttä välittömästi lääkäriin/terveydenhuollon ammattilaiseen
  - Toimenpiteiden/kokeiden tarve ennen teriflunomidi hoitoa ja hoidon aikana
  - Muistuttaa naispotilaita kertomaan lääkärille, mikäli he imettävät
  - Hedelmällisessä iässä olevilla naisilla
    - korostaa tehokkaiden raskauden ehkäisymenetelmien käyttöä teriflunomidi hoidon aikana

- lopettaa teriflunomidihoito välittömästi, jos he epäilevät raskautta ja myös kehottaa ottamaan heti yhteyttä lääkäriin
  - Muistuttaa potilaita näyttämään Potilaskorttia lääkäreille/terveydenhuollon ammattilaisille, jotka ovat vastuussa heidän hoidostaan (erityisesti kiireellistä hoitoa vaativissa tilanteissa ja jos kyseessä on uusi lääkäri/terveydenhuollon ammattilainen.)
  - Kehottaa tallentamaan lääkemääräyksen päivämäärän ja määräjän yhteystiedot
3. Rohkaisu potilaalle lukea pakkausseloste huolellisesti
4. Jos potilas tulee raskaaksi:
- Muistuttaa sekä potilasta, että terveydenhuollon ammattilaista lääkkeen nopeutetusta elimistöstä poistamisesta
  - Muistuttaa sekä potilasta, että terveydenhuollon ammattilaista Raskausrekisteristä (maissa, joissa raskausrekisteri on käytössä)

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit  
teriflunomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosia.  
Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
84 (3 kotelo, joissa 28 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia  
98 (7 kotelo, joissa 14 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia  
10x1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F - 75008 Paris  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AUBAGIO 14 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN SUOJAPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit  
teriflunomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosia.  
Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F - 75008 Paris  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AUBAGIO 14 mg kalvopäällysteiset tabletit  
teriflunomidi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös laktoosia.  
Lisätietoja pakkausselosteessa.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

Kalenteripäivät

Ma

Ti

Ke

To

Pe

La

Su

Viikko 1 (14 ja 28 kotelot)

Viikko 2 (14 ja 28 kotelot)

Viikko 3 (28 kotelot)

Viikko 4 (28 kotelot)

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F - 75008 Paris  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**YKSITTÄISPAKATTU LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AUBAGIO 14 mg tabletit  
teriflunomidi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

sanofi-aventis groupe

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. MUUTA**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AUBAGIO 14 mg

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **AUBAGIO 14 mg:n kalvopäällysteiset tabletit** teriflunomidi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä AUBAGIO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AUBAGIOta
3. Miten AUBAGIOta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AUBAGION säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä AUBAGIO on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä AUBAGIO on**

AUBAGIO sisältää vaikuttavana aineena teriflunomidia.

##### **Mihin AUBAGIOta käytetään**

AUBAGIO on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on aaltomainen multipeliskleroosi (MS-tauti).

##### **Mikä multipeliskleroosi on**

MS-tauti on pitkäkestoinen sairaus, joka vaikuttaa keskushermostoon. Keskushermosto koostuu aivoista ja selkäytimestä. Multipeliskleroosissa tulehdus tuhoaa keskushermoston hermojen ympärillä olevan suojatupen (jota kutsutaan myeliinitupeeksi). Tätä suojatupen tuhoutumista kutsutaan myeliinikadoksi. Tämän vuoksi hermot eivät toimi oikein.

Henkilöillä, joilla on aaltomainen muoto multipeliskleroosista, on toistuvia fyysisten oireiden kohtauksia (relapseja), jotka aiheutuvat siitä, etteivät hermot toimi kunnolla. Nämä oireet ovat erilaisia eri ihmisillä, mutta yleensä niitä ovat:

- kävelyvaikeudet
- näköhäiriöt
- tasapaino-ongelmat.

Oireet voivat hävitä kokonaan, kun relapsi on ohi, mutta ajan myötä joitakin ongelmia voi jäädä relapsien välille. Tämä voi aiheuttaa fyysisen toimintakyvyn laskua, joka voi häiritä päivittäisiä toimia.

##### **Miten AUBAGIO toimii**

Aubagio auttaa suojautumaan immuunijärjestelmän keskushermostoon kohdistuvilta hyökkäyksiltä rajoittamalla tiettyjen valkosolujen (lymfosyyttien) lisääntymistä. Tämä rajoittaa tulehdusta, joka johtaa hermovaurioon MS-taudissa.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät AUBAGIOta

### Älä ota AUBAGIOta

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikeita maksaongelmia
- jos olet **raskaana**, luulet olevasi raskaana tai imetät
- jos sinulla on immuunijärjestelmään vaikuttava vakava ongelma (esim. AIDS)
- jos sinulla on luuytimeen vaikuttava vakava ongelma tai jos sinulla on pieni puna- tai valkosolumäärä veressä tai pieni määrä verihiutaleita
- jos sinulla on vakava infektio
- jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia, johon tarvitaan dialyysihoitoa
- jos sinulla on erittäin alhainen proteiinien taso veressäsi (hypoproteinemia).

Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät AUBAGIOta.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen AUBAGIO:n ottamista, jos

- sinulla on maksaongelmia; lääkäri voi teettää ennen hoitoa ja hoidon aikana verikokeita, joilla tarkistetaan maksasi toiminta. Jos testituloksissasi näkyy maksaongelma, lääkäri voi lopettaa AUBAGIO-hoitosi. Lue kohta 4.
- sinulla on korkea verenpaine (hypertensio), olipa se lääkkeillä hallinnassa tai ei. AUBAGIO voi aiheuttaa verenpaineen nousua. Lääkäri tarkkailee verenpainettasi säännöllisesti hoidon aikana. Lue kohta 4.
- aiot hankkia rokotuksen.
- sinulla on infektio. Ennen kuin otat AUBAGIOta, lääkäri varmistaa, että sinulla on veressäsi tarpeeksi valkosoluja ja verihiutaleita. Koska AUBAGIO laskee veren valkosolujen määrää, tämä voi heikentää kykyäsi vastustaa infektioita. Lääkäri voi teettää verikokeita, joilla tarkistetaan valkosolusi, jos epäilet, että sinulla on infektio. Lue kohta 4.

AUBAGIO voi aiheuttaa keuhko-ongelmia tai ongelmia käsivarsien tai säärtien ääreisherموihin. Lisätietoa näistä on kohdassa 4. Jos jokin yllä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät AUBAGIOta.

### Lapset ja nuoret

AUBAGIOta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Tämä johtuu siitä, että lääkkeen vaikutuksia tässä ikäryhmässä ei tunneta.

### Muut lääkevalmisteet ja AUBAGIO

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia valmisteita.

Kerro lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista:

- leflunomidi, metotreksaatti ja muut immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet (joita usein kutsutaan immunosuppressanteiksi tai immunomodulaattoreiksi)
- rifampisiini (tuberkuloosin ja muiden infektioiden hoitoon käytettävä lääke)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini (epilepsialääkkeitä)
- mäkikuisma (yrtilääke masennukseen)
- repaglinidi, pioglitatsoni, nateglinidi tai rosiglitatsoni (diabeteslääkkeitä)
- daunorubisiini, doksorubisiini, paklitakseli, tai topotekaani (syöpälääkkeitä)
- duloksetiini (masennuslääke, inkontinenssilääke, diabeetikkojen munuaissairauden hoito)
- alosetroni (vaikean ripulin hoitoon)
- teofylliini (astmalääke)
- titsanidiini (lihasrelaksantti)
- varfariini, hyytymisen estolääke, joka ohentaa verta (ts. juoksevampaa) verihyytymän estämiseksi
- suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet (sisältää etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia)
- kefaklori, bentsyylipenisilliini (G-penisilliini) ja siprofloksasiini (infektioihin)
- indometasiini, ketoprofeeni (kipuun tai tulehdukseen)
- furosemiidi (sydänsairauksiin)
- simetidiini (mahansuojalääke)

- tsidovudiini (HIV-infektioon)
- rosuvastatiini, simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini (hyperkolesterolemiaan, eli korkean kolesterolin hoitoon).
- sulfasalatsiini (tulehduksellisen suolistosairauden tai nivelreuman hoitoon)
- kolestyramiini (korkean kolesterolin tai maksasairaudessa esiintyvän kutinan hoitoon)
- aktiivihiihi (lääkkeiden tai muiden aineiden imeytymistä hidastava lääke)

### **Raskaus ja imetys**

**Älä** ota AUBAGIOta, jos olet tai luulet olevasi **raskaana**. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi AUBAGIO-hoidon aikana, on suurempi vaara, että vauvalla on syntymävikoja. Hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa ottaa AUBAGIOta käyttämättä luotettavia ehkäisymenetelmiä.

Kerro lääkärille, jos suunnittelet raskautta AUBAGIO-hoidon lopettamisen jälkeen, koska sinun täytyy varmistaa, että suurin osa AUBAGION määrästä on poistunut kehostasi, ennen kuin yrität tulla raskaaksi. Tämä lääkkeen poistuminen voi kestää jopa 2 vuotta, kun se tapahtuu luonnollisesti. Tämä aika voidaan lyhentää muutama viikkoon ottamalla tiettyjä lääkkeitä, jotka nopeuttavat AUBAGION poistumista elimistöstä.

Joka tapauksessa on varmistettava verikokeella, että AUBAGIO on poistunut elimistöstä riittävästi. Tarvitset vahvistuksen hoitavalta lääkäriltä, että AUBAGION määrä veressä on tarpeeksi pieni, ja voit tulla raskaaksi.

Lisätietoa laboratoriotesteistä saat lääkäriltä.

Jos epäilet, että olet raskaana, kun otat AUBAGIOta tai kahden vuoden aikana hoidon lopettamisen jälkeen, ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin ja pyydä raskaustestiä. Jos testi vahvistaa, että olet raskaana, lääkäri voi ehdottaa hoitoa tietyillä lääkkeillä, jotka poistavat AUBAGION elimistöstäsi nopeasti ja riittävässä määrin, koska se voi pienentää vauvaasi kohdistuvaa vaaraa.

### Ehkäisy

Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää AUBAGIO-hoidon aikana ja sen jälkeen. Teriflunomidi pysyy veressä pitkän aikaa sen ottamisen loputtua. Jatka tehokkaan ehkäisyn käyttöä hoidon lopettamisen jälkeen.

- Jatka näin siihen asti, kunnes veresi AUBAGIO-pitoisuudet ovat tarpeeksi pienet – lääkäri tarkistaa tämän.
- Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaasta ehkäisymenetelmästä ja mahdollisesta tarpeesta vaihtaa ehkäisymenetelmää.

Älä ota AUBAGIOta, kun imetät, koska teriflunomidi kulkeutuu rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

AUBAGIO saattaa aiheuttaa pyörrytystä, mikä heikentää keskittymis- ja reagoimiskykyäsi. Jos sinulla esiintyy pyörrytystä, et saa ajaa tai käyttää koneita.

### **AUBAGIO sisältää laktoosia**

AUBAGIO sisältää laktoosia (yhtä sokerityyppiä). Jos lääkäri on kertonut, ettet siedä laktoosia, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

## **3. Miten AUBAGIOta otetaan**

AUBAGIO-hoitoa valvoo lääkäri, joka on perehtynyt multipeliskleroosin hoitoon.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelava annos on yksi kalvopäällysteinen tabletti (14 mg) vuorokaudessa.

### **Antoreitti/antotapa**

AUBAGIO otetaan suun kautta. AUBAGIO otetaan joka päivä yhtenä vuorokausiannoksena koska tahansa päivän aikana.

Tabletti on nieltävä kokonaisena veden kera.

AUBAGIO voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

### **Jos otat enemmän AUBAGIOta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut liikaa AUBAGIOta, soita heti lääkärille. Sinulle voi ilmaantua samankaltaisia haittavaikutuksia kuin on kuvattu alla olevassa kohdassa 4.

### **Jos unohdat ottaa AUBAGIOta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin. Ota seuraava annos aikataulun mukaan.

### **Jos lopetat AUBAGION oton**

Älä lopeta AUBAGION ottamista tai muuta annostasi puhumatta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen yhteydessä voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia.

### **Vakavat haittavaikutukset**

#### **Kerro lääkärille heti, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:**

- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, normaalia tummempi virtsa tai selittämätön pahoinvointi ja oksentelu – nämä voivat olla merkkejä maksaongelmasta ja sinulle on tehtävä verikoe
- infektio – tämä voi tarkoittaa flunssaa (kuumetta tai flunssan kaltaisia oireita); nenäontelon tai kurkun infektio, virtsainfektio (virtsatieinfektio tai kystiitti); hengitystieinfektio (keuhkoputken tulehdus); ripuli tai pahoinvointi (maha-suolitulehduksen merkkejä); huuliherpes; hammasinfektio, nielutulehdus tai jalan sieni-infektio.

Kerro lääkärille heti, jos havaitset jonkin yllä mainituista haittavaikutuksista.

### **Muita haittavaikutuksia ovat**

**Hyvin yleiset** haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä 10 henkilöstä):

- Influenssa, ylähengitysteiden infektio, virtsatieinfektio
- Pistelyn tunne
- Ripuli, pahoinvointi
- ALAT-arvon nousu (tiettyjen maksaentsyymien veripitoisuuden nousu), joka näkyy kokeissa
- Hiusten oheneminen

**Yleiset** haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä 10 henkilöstä):

- Keuhkoputken tulehdus, sivuontelotulehdus, kurkkukipu ja epämukavuus nieltäessä, kystiitti, viruksen aiheuttama maha-suolitulehdus, huuliherpes, hammasinfektio, nielutulehdus, jalan sieni-infektio
- Alhainen valkosolumäärä – näkyy verikokeissa
- Lievät allergiset reaktiot
- Ahdistus
- Heikotus, tunnottomuus, kihelmöinti tai kipu alaselässä tai sääressä (iskias); tunnottomuus, polttelu, kihelmöinti tai kipu käsissä ja sormissa (rannekanavaoireyhtymä); herkistynyt tunto iholla; pistävä tai sykkivä kipu yhtä tai useampaa hermoa pitkin, ongelmat käsivarsien tai säärtien hermoissa (perifeerinen neuropatia)
- Verenpaineen nousu
- Pahoinvointi (oksentaminen), hammassärky
- Ihottuma, akne
- Kipu jänteissä, nivelissä, luissa, lihaskipu (tuki- ja liikuntaelimestön kipu)
- Tavallista tiheämmän virtsaamisen tarve

- Runsaat kuukautiset
- Kipu
- Muutokset maksan ja valkosolujen verikoetuloksissa (ks. kohta 2)
- Painon putoaminen

**Melko** harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä 100 henkilöstä):

- Punasolujen määrän lasku (anemia) ja verihiutalemäärän lasku (verihiutaleniukkuus)

**Hyvin** harvinaiset haittavaikutukset (voivat esiintyä enintään yhdellä 10 000 henkilöstä):

- Keuhkotulehdus (interstitiaalinen keuhkosairaus)
- Haimatulehdus

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

## 5. AUBAGION säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, suojapakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä AUBAGIO sisältää

- Vaikuttava aine on teriflunomidi. Yksi tabletti sisältää 14 mg teriflunomidia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkiglykolaatti (tyyppi A), hydroksipropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), talkki, makrogoli 8000, indigokarmiini alumiinilakka (E132).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

AUBAGION 14 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleansinisiä tai pastellinsinisiä, viisikulmaisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on painatus ("14") ja toisella puolella kaiverrettu yrityksen logo.

AUBAGIO on saatavana pahvikoteloissa, joissa on

- 14, 28, 84 ja 98 tablettia alumiinisissa läpipainopakkauksissa;
- 10 x 1 tablettia kokonaan alumiinisissa rei'itetyissä yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

### Myyntiluvan haltija

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F-75008 Paris  
Ranska

### Valmistaja

Sanofi Winthrop Industrie

56, route de Choisy au Bac  
60205 Compiègne  
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta:  
<http://www.ema.europa.eu>.