

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 14 mg di teriflunomide.

Eccipiente con effetto noto: ciascuna compressa contiene 72 mg di lattosio (come monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film di forma pentagonale, di colore da azzurro chiaro ad azzurro pastello, con la scritta "14" impressa su un lato e il logo aziendale inciso sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AUBAGIO è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante ricorrente (SM).

(si prega di far riferimento al paragrafo 5.1 per informazioni importanti sulla popolazione per la quale è stata stabilita l'efficacia).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla.

Posologia

La dose raccomandata di AUBAGIO è di 14 mg una volta al giorno.

Popolazioni particolari

Anziani

In considerazione dei dati insufficienti di sicurezza ed efficacia, AUBAGIO deve essere usato con cautela nei pazienti di età pari e superiore a 65 anni.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave non sottoposti a dialisi.

I pazienti con compromissione renale grave sottoposti a dialisi non sono stati valutati. Teriflunomide è controindicata in questa popolazione (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. La teriflunomide è controindicata nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di AUBAGIO nei bambini di età compresa tra 10 e meno di 18 anni non è stata stabilita. Non c'è un uso rilevante di teriflunomide in bambini di età compresa tra la nascita e meno di 10 anni per il trattamento della sclerosi multipla.
Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film sono per uso orale. Le compresse devono essere ingoiate intere con un po' d'acqua. AUBAGIO può essere assunto con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C).

Donne in stato di gravidanza o in età fertile che non utilizzano una contraccezione affidabile durante il trattamento con la teriflunomide e successivamente finché i suoi livelli plasmatici sono superiori a 0,02 mg/l (vedere paragrafo 4.6). Occorre escludere la presenza di una gravidanza prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Donne che allattano con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti in stati di immunodeficienza grave, ad es. AIDS.

Pazienti con funzionalità del midollo osseo compromessa in modo significativo o con forme significative di anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia.

Pazienti con infezione in atto grave fino alla risoluzione (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale grave sottoposti a dialisi, perché l'esperienza clinica in questa popolazione di pazienti è insufficiente.

Pazienti con ipoproteinemia grave, ad es. in sindrome nefrosica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio

Prima del trattamento

Prima di iniziare il trattamento con la teriflunomide è necessario valutare:

- Pressione arteriosa
- Alanina amminotransferasi (ALT/SGPT)
- Emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica.

Durante il trattamento

Durante il trattamento con la teriflunomide è necessario monitorare:

- Pressione arteriosa
- Alanina amminotransferasi (ALT/SGPT)
- L'emocromo completo deve essere misurato in base ai segni e ai sintomi (ad es. infezioni) durante il trattamento.

Procedura di eliminazione accelerata

La teriflunomide viene eliminata lentamente dal plasma. Senza una procedura di eliminazione accelerata, sono necessari in media 8 mesi affinché vengano raggiunte concentrazioni plasmatiche inferiori a 0,02 mg/l, sebbene in considerazione della variabilità individuale la clearance della sostanza può richiedere anche 2 anni. È possibile utilizzare una procedura di eliminazione accelerata in qualsiasi momento dopo l'interruzione della somministrazione di teriflunomide (vedere paragrafo 4.6 e 5.2 per i dettagli procedurali).

Effetti epatici

Si sono osservati aumenti degli enzimi epatici in pazienti trattati con la teriflunomide (vedere paragrafo 4.8). Questi aumenti si sono verificati prevalentemente nei primi 6 mesi di trattamento.

Gli enzimi epatici devono essere valutati prima dell'inizio del trattamento con la teriflunomide, ogni due settimane durante i primi 6 mesi di trattamento e successivamente ogni 8 settimane oppure se indicato da segni e sintomi clinici quali episodi inesplicabili di nausea, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia o ittero e/o urine scure. In caso di elevazione di ALT (SGPT) tra 2 e 3 volte il valore di norma superiore, il monitoraggio deve essere effettuato settimanalmente. Il trattamento con la teriflunomide deve essere interrotto se si sospetta una lesione al fegato; prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con la teriflunomide in caso di conferma di enzimi epatici elevati (oltre tre volte l'ULN). I pazienti con malattia epatica pre-esistente possono essere a maggior rischio di sviluppare enzimi epatici elevati durante l'assunzione della teriflunomide e devono essere monitorati attentamente per rilevare la comparsa di segnali di malattia epatica.

Il medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti che consumano abbondanti quantità di alcool.

Poiché la teriflunomide ha un elevato legame con le proteine e poiché il legame dipende dalle concentrazioni di albumina, ci si attende che le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide non legata siano maggiori nei pazienti con ipoproteinemia, ad es. nella sindrome nefrosica. La teriflunomide non deve essere usata in pazienti con condizioni di ipoproteinemia grave.

Pressione arteriosa

Durante il trattamento con la teriflunomide può verificarsi un aumento della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.8). Controllare la pressione arteriosa prima dell'inizio del trattamento con la teriflunomide e successivamente a intervalli regolari. L'aumento della pressione arteriosa può essere gestito in modo adeguato prima e durante il trattamento con la teriflunomide.

Infezioni

Nei pazienti con grave infezione in atto, l'inizio del trattamento con la teriflunomide deve essere posticipato fino alla risoluzione dell'infezione.

Nel corso di studi controllati con placebo, non si è osservato un aumento delle infezioni gravi con teriflunomide (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, in base all'effetto immunomodulatorio di AUBAGIO, se un paziente sviluppa un'infezione grave, si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento con il farmaco e, prima della ripresa della terapia, si devono rivalutare i benefici e i rischi. In considerazione dell'emivita prolungata, è possibile effettuare l'eliminazione accelerata con colestiramina o carbone attivo. I pazienti trattati con AUBAGIO devono essere informati della necessità di segnalare i sintomi di infezioni al medico. I pazienti con infezioni acute o croniche in atto non devono iniziare il trattamento con AUBAGIO fino alla risoluzione delle infezioni.

La sicurezza di AUBAGIO negli individui con tubercolosi latente non è nota, perché negli studi clinici non è stato condotto sistematicamente uno screening per la tubercolosi. Per i pazienti che risultano positivi allo screening per la tubercolosi, trattare la malattia in base alla pratica clinica standard prima di iniziare la terapia con AUBAGIO.

Reazioni respiratorie

Nel corso degli studi clinici non sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale (ILD) con la teriflunomide. Tuttavia l'ILD, che è una malattia potenzialmente letale, è stata segnalata durante il trattamento con il composto di partenza leflunomide.

L'ILD può manifestarsi in forma acuta durante la terapia; il rischio è maggiore nei pazienti con una storia di ILD durante il trattamento con leflunomide.

I sintomi polmonari, quali tosse persistente e dispnea, possono essere motivi di interruzione della terapia e di ulteriori esami diagnostici, se necessario.

Effetti ematologici

E' stata osservata una riduzione della conta leucocitaria media inferiore al 15% rispetto ai livelli basali (vedere paragrafo 4.8). A titolo precauzionale, prima dell'inizio del trattamento con AUBAGIO deve essere disponibile un emocromo completo recente con formula leucocitaria e conta delle piastrine; l'emocromo completo deve essere inoltre valutato durante la terapia con AUBAGIO se indicato da segni e sintomi clinici (ad es. infezioni).

Nei pazienti con episodi pre-esistenti di anemia, leucopenia e/o trombocitopenia, nonché nei pazienti con compromissione della funzionalità del midollo osseo o quelli a rischio di soppressione del midollo osseo, il rischio di disturbi ematologici è maggiore. Se si manifestano questi effetti, si deve prendere in considerazione la procedura di eliminazione accelerata (vedere sopra) per ridurre i livelli plasmatici di teriflunomide.

In caso di gravi reazioni ematologiche, compresa la pancitopenia, il trattamento con AUBAGIO e con qualsiasi terapia mielosoppressiva concomitante deve essere interrotto e deve essere presa in considerazione una procedura di eliminazione accelerata della teriflunomide.

Reazioni cutanee

Nel corso degli studi clinici non sono stati segnalati casi di reazioni cutanee gravi con la teriflunomide. Nei pazienti trattati con il composto di partenza leflunomide sono stati segnalati casi molto rari di sindrome di Stevens Johnson o di necrolisi tossica epidermica.

In caso di stomatite ulcerosa, la somministrazione di teriflunomide deve essere interrotta. Se si osservano reazioni cutanee e/o mucosali che sollevano il sospetto di gravi reazioni cutanee maggiori generalizzate (sindrome di Stevens Johnson o necrolisi tossica epidermica-sindrome di Lyell), la somministrazione di teriflunomide e di altri trattamenti eventualmente associati deve essere interrotta e deve essere iniziata immediatamente una procedura di eliminazione accelerata. In questi casi, i pazienti non devono essere nuovamente esposti alla teriflunomide (vedere paragrafo 4.3).

Neuropatia periferica

Sono stati segnalati casi di neuropatia periferica in pazienti trattati con AUBAGIO (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'interruzione di AUBAGIO. Tuttavia si è osservata un'ampia variabilità del risultato finale, ad esempio in alcuni pazienti la neuropatia periferica si è risolta mentre in altri si sono registrati sintomi persistenti. Se un paziente trattato con AUBAGIO sviluppa una neuropatia periferica confermata, prendere in considerazione l'interruzione della terapia con AUBAGIO e l'esecuzione di una procedura di eliminazione accelerata.

Vaccinazione

In uno studio clinico, i pazienti trattati con la teriflunomide hanno sviluppato risposte immunitarie appropriate a una vaccinazione contro l'influenza stagionale, compatibili con il mantenimento della risposta al vaccino di richiamo. I pazienti hanno conseguito titoli anticorpali post-vaccinazione compatibili con la sieroprotezione. Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle vaccinazioni per quanto riguarda la risposta immunitaria primaria ai neopatoeni. L'uso di vaccini vivi attenuati può comportare il rischio di infezioni e deve pertanto essere evitato.

Terapie immunosoppressive o immunomodulanti

Poiché la leflunomide è il composto di partenza della teriflunomide, la somministrazione concomitante di teriflunomide e leflunomide non è raccomandata.

La somministrazione concomitante con terapie antineoplastiche o immunosoppressive per il trattamento della SM non è stata valutata. Studi di sicurezza, nel corso dei quali la teriflunomide è stata somministrata in concomitanza con interferone beta o con glatiramer acetato per un massimo di un anno, non hanno rivelato preoccupazioni specifiche per la sicurezza, tuttavia si è osservato un tasso più elevato di reazioni avverse rispetto alla somministrazione di teriflunomide in monoterapia. La sicurezza a lungo termine di queste associazioni nel trattamento della sclerosi multipla non è stata stabilita.

Passaggio al trattamento o dal trattamento con AUBAGIO

In base ai dati clinici relativi alla somministrazione concomitante di teriflunomide con interferone beta o con glatiramer acetato, non è necessario un periodo di attesa quando si inizia il trattamento con la teriflunomide dopo l'interferone beta o il glatiramer acetato o quando si inizia il trattamento con l'interferone beta o il glatiramer acetato dopo la teriflunomide.

In considerazione della lunga emivita del natalizumab, si può avere un'esposizione concomitante, e di conseguenza effetti immunitari concomitanti, anche per 2-3 mesi dopo l'interruzione del natalizumab se AUBAGIO è stato iniziato immediatamente. Pertanto, occorre prestare cautela quando la terapia dei pazienti viene cambiata dal natalizumab ad AUBAGIO.

In base all'emivita del fingolimod, sono necessari un intervallo di 6 settimane senza terapia per garantire la clearance dalla circolazione e un periodo di 1-2 mesi affinché i linfociti ritornino all'intervallo normale dopo l'interruzione del fingolimod. L'inizio di AUBAGIO durante questo intervallo determinerà un'esposizione concomitante al fingolimod, che può indurre un effetto aggiuntivo sul sistema immunitario. È pertanto indicata cautela.

Nei pazienti affetti da SM, il t_{1/2z} mediano era di circa 19 giorni dopo dosi ripetute di 14 mg. Se viene presa la decisione di interrompere il trattamento con AUBAGIO, l'inizio di altre terapie durante l'intervallo di 5 emivite della teriflunomide (circa 3,5 mesi sebbene possa essere più lungo in alcuni pazienti) determinerà un'esposizione concomitante ad AUBAGIO, che può indurre un effetto aggiuntivo sul sistema immunitario. È pertanto indicata cautela.

Lattosio

Poiché le compresse di AUBAGIO contengono lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al lattosio, di deficit di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche di altre sostanze sulla teriflunomide

La via di biotrasformazione primaria per la teriflunomide è l'idrolisi, mentre l'ossidazione è una via minore. Induttori potenti del citocromo P450 (CYP) e dei trasportatori: la somministrazione concomitante di dosi ripetute (600 mg una volta al giorno per 22 giorni) di rifampicina (un induttore del CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) e di un induttore dei trasportatori di efflusso P-glicoproteina [P-gp] e proteina di resistenza al carcinoma mammario [BCRP] con la teriflunomide (dose singola di 70 mg) ha determinato una riduzione di circa il 40% dell'esposizione alla teriflunomide. La rifampicina e altri induttori potenti noti del CYP e dei trasportatori, quali carbamazepina, fenobarbital, fenitoina e ivermectina, devono essere usati con cautela durante il trattamento con la teriflunomide.

Colestiramina o carbone attivo

A meno che non si desideri un'eliminazione accelerata, si raccomanda di non trattare i pazienti che assumono teriflunomide con colestiramina o carbone attivo perché ciò determina una riduzione rapida e significativa della concentrazione plasmatica della teriflunomide. Si ritiene che il meccanismo sia l'interruzione del ricircolo enteroepatico e/o la dialisi gastrointestinale della teriflunomide.

Interazioni farmacocinetiche della teriflunomide su altre sostanze

Effetto della teriflunomide sul substrato del CYP2C8: repaglinide

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC della repaglinide (rispettivamente di 1,7 e 2,4 volte), a indicare che la teriflunomide è un inibitore del CYP2C8 *in vivo*. Pertanto, i medicinali metabolizzati dal CYP2C8, quali repaglinide, paclitaxel, pioglitazone o rosiglitazone, devono essere usati con cautela durante il trattamento con la teriflunomide.

Effetto della teriflunomide sul contraccettivo orale: 0,03 mg etinilestradiolo e 0,15 mg levonorgestrel

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC₀₋₂₄ dell'etinilestradiolo (rispettivamente di 1,58 e di 1,54 volte) e della C_{max} e dell'AUC₀₋₂₄ del levonorgestrel (rispettivamente di 1,33 e di 1,41 volte). Sebbene non si attenda che questa interazione della teriflunomide influisca negativamente sull'efficacia dei contraccettivi orali, si deve tenere conto del tipo o della dose di contraccettivi orali usati in associazione con la teriflunomide.

Effetto della teriflunomide sul substrato del CYP1A2: caffeina

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservata una diminuzione dei valori medi della C_{max} e dell'AUC della caffeina (substrato del CYP1A2), rispettivamente del 18% e del 55%, a indicare che la teriflunomide può essere un debole induttore del CYP1A2 *in vivo*. Pertanto, i medicinali metabolizzati dal CYP1A2 (quali duloxetina, alosetron, teofillina e tizanidina) devono essere usati con cautela durante il trattamento con la teriflunomide in quanto questa potrebbe determinare una riduzione dell'efficacia di tali prodotti.

Effetto della teriflunomide sul warfarin

La somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide non ha determinato alcun effetto sulla farmacocinetica di S-warfarin, a indicare che la teriflunomide non è un inibitore o un induttore del CYP2C9. Si è tuttavia osservata una riduzione del 25% del rapporto internazionale normalizzato (INR) di picco quando la teriflunomide è stata somministrata in concomitanza con il warfarin rispetto al warfarin in monoterapia. Pertanto, quando il warfarin è somministrato in concomitanza con la teriflunomide, si raccomanda un attento monitoraggio dell'INR.

Effetto della teriflunomide sui substrati del trasportatore anionico organico 3 (OAT3):

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC del cefaclor (rispettivamente di 1,43 e di 1,54 volte), a indicare che la teriflunomide è un inibitore dell'OAT3 *in vivo*. Si raccomanda pertanto cautela quando si somministra la teriflunomide in concomitanza con substrati dell'OAT3, quali cefaclor, benzilpenicillina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofene, furosemide, cimetidina, metotrexato e zidovudina.

Effetto della teriflunomide sui substrati della BCRP e/o dei polipeptidi B1 e B3 di trasporto anionico organico (OATP1B1/B3):

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di teriflunomide, si è osservato un aumento dei valori medi della C_{max} e dell'AUC della rosuvastatina (rispettivamente di 2,65 e di 2,51 volte). Tuttavia, questo aumento dell'esposizione plasmatica alla rosuvastatina non ha apparentemente influito sull'attività della HMG-CoA reduttasi. Si raccomanda di ridurre la dose della rosuvastatina del 50% quando la si somministra in concomitanza con la teriflunomide. Per altri substrati della BCRP (ad es. metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) e della famiglia OATP, in particolare gli inibitori della HMG-Co reduttasi (ad es. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinide, repaglinide, rifampicina), si deve prestare cautela in caso di somministrazione concomitante con la teriflunomide. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di esposizione eccessiva ai medicinali e si deve ridurre la dose di questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso nei soggetti di sesso maschile

Il rischio di tossicità embrio-fetale maschio-mediata indotto dal trattamento con la teriflunomide è considerato basso (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

I dati relativi all'uso della teriflunomide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

La teriflunomide può causare gravi difetti alla nascita se somministrata durante la gravidanza. La teriflunomide è controindicata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e dopo il trattamento se le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide sono superiori a 0,02 mg/l. Durante questo periodo le donne devono parlare con il medico curante di eventuali intenzioni di interrompere o cambiare la contraccezione.

La paziente deve essere informata della necessità di riferire immediatamente al medico qualsiasi ritardo del ciclo mestruale o qualsiasi altro motivo per sospettare una gravidanza; dovrà essere eseguito un test di gravidanza e qualora il risultato fosse positivo, il medico e la paziente dovranno parlare dei rischi per la gravidanza. È possibile che una riduzione rapida del livello ematico di teriflunomide, ottenuta mediante la procedura di eliminazione accelerata descritta di seguito, eseguita al primo ritardo del ciclo mestruale, possa diminuire il rischio per il feto.

Per le donne trattate con la teriflunomide, che desiderano iniziare una gravidanza, l'assunzione del medicinale deve essere interrotta e si raccomanda una procedura di eliminazione accelerata per conseguire più rapidamente una concentrazione inferiore a 0,02 mg/l (vedere di seguito):

Senza una procedura di eliminazione accelerata, si possono attendere livelli plasmatici di teriflunomide superiori a 0,02 mg/l per una media di 8 mesi, tuttavia, in alcuni pazienti potrebbero essere necessari anche 2 anni per raggiungere una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/l. Pertanto si devono misurare le concentrazioni plasmatiche di teriflunomide prima che una donna tenti di iniziare una gravidanza. Una volta determinato che la concentrazione plasmatica di teriflunomide è inferiore a 0,02 mg/l, il livello plasmatico deve essere misurato nuovamente dopo un intervallo di almeno 14 giorni. Se entrambe le concentrazioni plasmatiche sono inferiori a 0,02 mg/l, non ci si aspetta che ci sia alcun rischio per il feto.

Per ulteriori informazioni sull'analisi dei campioni, contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o il suo rappresentante locale (vedere paragrafo 7).

Procedura di eliminazione accelerata

Dopo l'interruzione del trattamento con teriflunomide:

- somministrare 8 g di colestiramina 3 volte al giorno per un periodo di 11 giorni; se questa dose non è tollerata, si possono somministrare 4 g di colestiramina tre volte al giorno
- in alternativa, somministrare 50 g di carbone attivo in polvere ogni 12 ore per un periodo di 11 giorni.

Tuttavia, anche dopo una delle procedure di eliminazione accelerata, è necessario verificare il valore con 2 analisi separate eseguite a un intervallo di almeno 14 giorni e lasciare trascorrere un periodo di un mese e mezzo tra la prima rilevazione di una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg/l e la fecondazione. Sia la colestiramina che il carbone attivo in polvere possono influire sull'assorbimento degli estrogeni e dei progestinici, quindi la contraccezione con contraccettivi orali potrebbe non essere affidabile durante la procedura di eliminazione accelerata eseguita con colestiramina o carbone attivo in polvere. Si raccomanda l'uso di metodi contraccettivi alternativi.

Allattamento

Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione della teriflunomide nel latte materno, pertanto le donne che allattano al seno non devono essere trattate con la teriflunomide.

Fertilità

I risultati degli studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Sebbene non siano disponibili dati relativi all'uomo, non si prevedono effetti sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AUBAGIO non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

In caso di reazioni avverse quali capogiro, che sono state segnalate con il composto di partenza leflunomide, la capacità del paziente di concentrarsi e di reagire in modo corretto può essere compromessa. In questi casi, i pazienti devono astenersi dal guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente 1064 pazienti sono stati esposti alla teriflunomide (539 a teriflunomide 7 mg e 525 a teriflunomide 14 mg) una volta al giorno per una durata mediana di circa 2 anni nel corso di due studi controllati con placebo (429 pazienti per teriflunomide 7 mg e 415 pazienti per teriflunomide 14 mg) e di uno studio di confronto con principio attivo (110 pazienti in ciascuno dei gruppi di trattamento con teriflunomide) condotti in pazienti affetti da forme recidivanti di SM (sclerosi multipla recidivante, SMR). La teriflunomide è il metabolita principale della leflunomide. Il profilo di sicurezza della leflunomide in pazienti affetti da artrite reumatoide o artrite psoriasica può essere pertinente per la prescrizione della teriflunomide a pazienti affetti da SM.

L'analisi raggruppata controllata con placebo era basata su 844 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante, trattati con la teriflunomide una volta al giorno. In questa popolazione di sicurezza, le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con la teriflunomide sono state: influenza, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie, parestesia, diarrea, ALT aumentata, nausea e alopecia. In generale, diarrea, nausea e alopecia, erano da lievi a moderate, transitorie e raramente hanno causato l'interruzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate con AUBAGIO in studi controllati con placebo. Le categorie di frequenza erano definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni e infestazioni (vedere paragrafo 4.4)	Influenza Infezione delle vie respiratorie superiori Infezione delle vie urinarie	Bronchite Sinusite Faringite Cistite Gastroenterite virale Herpes orale Infezione dentaria Laringite Dermatofitosi del piede			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Anemia Lieve trombocitopenia (piastrine < 100 G/l)		
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche lievi			
Disturbi psichiatrici		Ansia			
Patologie del sistema nervoso	Parestesia	Sciatica Sindrome del tunnel carpale Iperestesia			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
		Nevralgia Neuropatia periferica			
Patologie vascolari		Ipertensione (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche					Malattia polmonare interstiziale*
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Mal di denti			Pancreatite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Eruzione cutanea Acne			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico Mialgia			
Patologie renali e urinarie		Pollachiuria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore			
Esami diagnostici	Alanina amminotransferasi (ALT) aumentata (vedere paragrafo 4.4)	Gamma-glutamilttransferasi (GGT) aumentata (vedere paragrafo 4.4) Aspartato amminotransferasi aumentata (vedere paragrafo 4.4) Calo ponderale Conta dei neutrofili diminuita (vedere paragrafo 4.4) Conta leucocitaria diminuita (vedere paragrafo 4.4)			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Dolore post-traumatico			

*: Solo in base ai dati sulla leflunomide

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Alopecia

È stata segnalata alopecia sotto forma di assottigliamento dei capelli, diminuzione della densità dei capelli, perdita di capelli, associata o meno a variazione della consistenza dei capelli, nel 15,2% dei pazienti trattati

con 14 mg di teriflunomide rispetto al 4,3% dei pazienti trattati con placebo. Nella maggior parte dei casi è stata descritta come diffusa o generalizzata sul cuoio capelluto (non è stata segnalata perdita totale dei capelli), si è verificata più spesso durante i primi 6 mesi e si è risolta in 57 dei 63 (90%) pazienti trattati con la teriflunomide 14 mg. Il trattamento è stato interrotto a causa di alopecia nell'1,4% dei pazienti nel gruppo teriflunomide 14 mg rispetto allo 0% dei pazienti nel gruppo placebo.

Effetti epatici

Nel corso di studi controllati con placebo si è osservato:

Aumento dell'ALT (in base ai dati di laboratorio) rispetto allo stato basale - popolazione di sicurezza in studi controllati con placebo

	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%)
ALT >3 ULN e TBILI >2 ULN	1	1

Lievi aumenti della transaminasi, ALT inferiore o uguale a 3 volte l'ULN, si sono osservati più frequentemente nei gruppi trattati con la teriflunomide rispetto ai gruppi trattati con il placebo. La frequenza di aumenti oltre 3 volte l'ULN e superiori era equilibrata tra i gruppi di trattamento. Questi aumenti delle transaminasi si sono verificati prevalentemente nei primi 6 mesi della terapia e sono stati reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Il tempo di recupero variava da qualche mese a qualche anno.

Effetti sulla pressione arteriosa

Nel corso di studi controllati con placebo è stato stabilito che:

- la pressione arteriosa sistolica era >140 mmHg nel 8,6% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 17,8% dei pazienti trattati con placebo;
- la pressione arteriosa sistolica era >160 mmHg nel 4,1% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 2,6% dei pazienti trattati con placebo;
- la pressione arteriosa diastolica era >90 mmHg nel 20,3% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 17,1% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni

Nel corso di studi controllati con placebo, non si è osservato un aumento delle infezioni gravi con teriflunomide 14 mg (2,2%) rispetto al placebo (2,1%). Sono state contratte infezioni opportunistiche gravi nello 0,2% di ciascun gruppo.

Effetti ematologici

Nel corso di studi controllati con placebo su AUBAGIO, è stata osservata una riduzione della conta leucocitaria media (<15% rispetto ai livelli basali, diminuzione prevalentemente di neutrofili e linfociti), sebbene in alcuni pazienti sia stata riscontrata una diminuzione maggiore. La riduzione nella conta media rispetto al basale si è verificata durante le prime 6 settimane, quindi i valori si sono stabilizzati nel tempo durante il trattamento, ma a livelli inferiori (una riduzione inferiore al 15% rispetto ai valori basali). L'effetto sui globuli rossi (<2%) e sulla conta piastrinica (<10%) è risultato meno pronunciato.

Neuropatia periferica

Nel corso di studi controllati con placebo, è stata segnalata neuropatia periferica, comprese polineuropatia e mononeuropatia (ad es. sindrome del tunnel carpale), con maggiore frequenza nei pazienti trattati con la teriflunomide che in quelli che assumevano il placebo. Negli studi registrativi controllati con placebo, l'incidenza di neuropatia periferica confermata mediante esami di conduzione nervosa era del 2,2% (15 pazienti su 685) con 14 mg di teriflunomide e dello 0,6% (4 pazienti su 708) con il placebo. Il trattamento è

stato interrotto in 7 pazienti con neuropatia periferica, 4 trattati con 14 mg di teriflunomide. In 2 di questi pazienti è stato segnalato un recupero dopo l'interruzione del trattamento.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Sebbene non sembri esservi un aumento del rischio di malignità con la teriflunomide nell'esperienza degli studi clinici, il rischio di malignità, in particolare di disturbi linfoproliferativi, è maggiore con l'uso di alcuni degli altri farmaci che agiscono sul sistema immunitario (effetto di classe).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non vi è esperienza su sovradosaggio o intossicazione da teriflunomide nell'uomo. Teriflunomide 70 mg al giorno è stata somministrata fino a 14 giorni in soggetti sani e le reazioni avverse erano compatibili con il profilo di sicurezza della teriflunomide nei pazienti affetti da SM.

Gestione

In caso di sovradosaggio o intossicazione rilevante, si raccomanda di somministrare colestiramina o carbone attivo per accelerare l'eliminazione. La procedura di eliminazione raccomandata prevede 8 g di colestiramina tre volte al giorno per 11 giorni. Se questa posologia non è ben tollerata, è possibile somministrare 4 g di colestiramina tre volte al giorno per 11 giorni. In alternativa, qualora la colestiramina non fosse disponibile, è possibile altresì somministrare 50 g di carbone attivo due volte al giorno per 11 giorni. Inoltre, se necessario per motivi di tollerabilità, la somministrazione di colestiramina o di carbone attivo non deve obbligatoriamente avvenire in giorni consecutivi (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressivi ad azione selettiva, codice ATC: L04AA31.

Meccanismo d'azione

La teriflunomide è un farmaco immunomodulatorio caratterizzato da proprietà antinfiammatorie, che inibisce in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidrorotato deidrogenasi (DHO-DH), necessario per la sintesi de novo della pirimidina. Di conseguenza, la teriflunomide riduce la proliferazione delle cellule in divisione che necessitano della sintesi de novo della pirimidina per espandersi. L'esatto meccanismo con il quale la teriflunomide esercita il proprio effetto terapeutico nella SM non è completamente chiaro, ma è mediato da un ridotto numero di linfociti.

Effetti farmacodinamici

Sistema immunitario

Effetti sul numero di cellule immunitarie nel sangue: Negli studi controllati con placebo, teriflunomide 14 mg una volta al giorno ha determinato una lieve riduzione media della conta linfocitaria, inferiore a $0,3 \times 10^9/l$, che si è verificata nei primi 3 mesi di trattamento; i livelli sono stati mantenuti fino alla fine del trattamento.

Potenziale di prolungamento dell'intervallo QT

In uno studio di valutazione dell'intervallo QT controllato con placebo, condotto in soggetti sani, la teriflunomide a concentrazioni medie allo stato stazionario non ha mostrato alcun potenziale di prolungamento dell'intervallo QTcF rispetto al placebo: la differenza media più elevata tra la teriflunomide e il placebo a intervalli di tempo equivalenti è stata di 3,45 ms con il limite superiore dell'IC al 90% pari a 6,45 ms.

Effetto sulle funzionalità tubulari renali

Nel corso degli studi controllati con placebo, si sono osservate riduzioni medie dell'acido urico sierico a un intervallo del 20-30% in pazienti trattati con la teriflunomide rispetto al placebo. La riduzione media del fosforo sierico era circa del 10% nel gruppo teriflunomide rispetto al placebo. Questi effetti sono considerati correlati all'aumento dell'escrezione tubulare renale e non correlati alle variazioni delle funzionalità glomerulari.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di AUBAGIO è stata dimostrata in due studi controllati con placebo, TEMSO e TOWER, nel corso dei quali sono state valutate dosi di teriflunomide di 7 mg e 14 mg una volta al giorno in pazienti affetti da SMR.

Nello studio TEMSO, complessivamente 1088 pazienti affetti da SMR sono stati randomizzati a 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) di teriflunomide o placebo (n= 363) per una durata di 108 settimane. Tutti i pazienti presentavano una diagnosi confermata di SM (definita in base ai criteri di McDonald (2001)), mostravano un andamento clinico recidivante, con o senza progressione, e sono incorsi in almeno 1 recidiva nell'anno precedente allo studio o in almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti allo studio. All'ingresso nello studio, i pazienti avevano un punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS) $\leq 5,5$. L'età media della popolazione dello studio era di 37,9 anni. La maggior parte dei pazienti (91.5%) mostrava una forma recidivante-ricorrente di sclerosi multipla, ma un sottogruppo di pazienti presentava una forma secondaria progressiva (4.7%) o una forma ricorrente progressiva (3.9%) di sclerosi multipla. Il numero medio di recidive nel corso dell'anno precedente l'inclusione nello studio era pari a 1.4, con il 36.2% dei pazienti che presentavano lesioni captanti il gadolinio al basale. Il valore di EDSS mediano al basale era di 2.5; 249 pazienti (22.9%) avevano un punteggio EDSS al basale >3.5 . La durata media di malattia, dalla comparsa dei primi sintomi, era di 8.7 anni. La maggior parte dei pazienti (73%) non aveva ricevuto una terapia "disease modifying" nel corso dei due anni precedenti l'ingresso nello studio. I risultati dello studio sono riportati nella Tabella 1.

Nello studio TOWER, complessivamente 1169 pazienti affetti da SMR sono stati randomizzati a 7 mg (n=408) o 14 mg (n=372) di teriflunomide o placebo (n= 389) per una durata variabile del trattamento terminato 48 settimane dopo la randomizzazione dell'ultimo paziente. Tutti i pazienti presentavano una diagnosi confermata di SM (definita in base ai criteri di McDonald (2005)), mostravano un andamento clinico recidivante, con o senza progressione, e sono incorsi in almeno 1 recidiva nell'anno precedente allo studio o in almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti allo studio. All'ingresso nello studio, i pazienti avevano un punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS) $\leq 5,5$. L'età media della popolazione dello studio era di 37,9 anni. La maggior parte dei pazienti (97.5%) mostrava una forma recidivante-ricorrente di sclerosi multipla, ma un sottogruppo di pazienti presentava una forma secondaria progressiva (0.8%) o una forma ricorrente progressiva (1.7%) di sclerosi multipla. Il numero medio di recidive nel corso dell'anno precedente l'inclusione nello studio era pari a 1.4. Pazienti che presentavano lesioni captanti il gadolinio al basale: nessun dato. Il valore di EDSS mediano al basale era di 2.50; 298 pazienti (25.5%) avevano un punteggio EDSS al basale >3.5 . La durata media di malattia, dalla comparsa dei primi sintomi, era di 8.0 anni. La maggior parte dei pazienti (67.2%) non aveva ricevuto una terapia "disease modifying" nel corso dei due anni precedenti l'ingresso nello studio. I risultati dello studio sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1 Principali risultati (per la dose approvata, popolazione ITT)

	Studio TEMSO		Studio TOWER	
	Teriflunomide 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomide 14 mg 370	Placebo 388
N				
Endpoint clinici				
Tasso annualizzato di recidive	0.37	0.54	0.32	0.50
<i>Differenza di rischio (CI_{95%})</i>	-0.17 (-0.26, -0.08)***		-0.18 (-0.27, -0.09)****	
Assenza di recidive	56.5%	45.6%	57.1%	46.8%

	Studio TEMSO		Studio TOWER	
	Teriflunomide 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomide 14 mg 370	Placebo 388
N settimana 108				
Rapporto di rischio (CI _{95%})	0.72, (0.58, 0.89)**		0.63, (0.50, 0.79)****	
Progressione della disabilità sostenuta per 3 mesi settimana 108	20.2%	27.3%	15.8%	19.7%
<i>Rapporto di rischio</i> (CI _{95%})	0.70 (0.51, 0.97)*		0.68 (0.47, 1.00)*	
Progressione della disabilità sostenuta per 6 mesi settimana 108	13.8%	18.7%	11.7%	11.9%
<i>Rapporto di rischio</i> (CI _{95%})	0.75 (0.50, 1.11)		0.84 (0.53, 1.33)	
Endpoint di RM				
Variatione del carico di malattia settimana 108 ⁽¹⁾	0.72	2.21		
<i>Variatione rispetto al placebo</i>	67%***			
Numero medio di lesioni captanti il gadolinio alla settimana 108	0.38	1.18	Not measured	
<i>Variatione rispetto al placebo (CI_{95%})</i>	-0.80 (-1.20, -0.39)****			
Numero di lesioni attive esclusive per esame	0.75	2.46		
<i>Variatione rispetto al placebo (CI_{95%})</i>	69%, (59%; 77%)****			

**** p<0.0001 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 rispetto a placebo

(1) Carico di malattia: volume totale delle lesioni (ipointense in T2 e T1) in ml

Efficacia nei pazienti con elevate attività di malattia:

E' stato osservato un consistente effetto del trattamento sulle recidive e sulla progressione della disabilità sostenuta per 3 mesi in un sottogruppo di pazienti dello studio TEMSO (n= 127) che presentavano un'elevata attività di malattia. In funzione del disegno dello studio l'elevata attività di malattia è stata definita come 2 o più recidive in un anno, con una o più lesioni captanti gadolinio alla RMN cerebrale. Simili analisi di sottogruppo non sono state effettuate nello studio TOWER e non sono stati raccolti dati di RMN.

Non ci sono dati disponibili nei pazienti che hanno fallito il trattamento con un ciclo completo ed adeguato (in genere, almeno un anno di trattamento) di interferone beta che abbiano manifestato almeno 1 recidiva nell'anno precedente durante il trattamento, ed almeno 9 lesioni iperintense in T2 alla RMN cerebrale o almeno 1 lesione captante il gadolinio, o pazienti che abbiano presentato una frequenza di recidive immutata o aumentata nell'anno immediatamente precedente se confrontata con quella dei 2 anni prima.

L'efficacia della teriflunomide è stata confrontata con quella di una somministrazione sottocutanea di interferone beta-1a (alla dose raccomandata di 44 µg tre volte alla settimana) in 324 pazienti randomizzati in uno studio (TENERE) con una durata minima di trattamento pari a 48 settimane (fino ad un massimo di 114 settimane). Il rischio di fallimento (definito come primo evento verificatosi tra recidiva confermata o interruzione definitiva del trattamento) è stato selezionato come endpoint primario. Il numero di pazienti che hanno definitivamente interrotto il trattamento nel gruppo teriflunomide 14 mg è risultato pari a 22 su 111(19.8%), a causa di comparsa di eventi avversi (10.8%), mancanza di efficacia (3.6%) altri motivi (4.5%) o perdita al follow-up (0.9%). Il numero di pazienti che hanno definitivamente interrotto il trattamento nel gruppo somministrazione sottocutanea di interferone beta-1a è risultato pari a 30 su 104(28.8%), a causa di comparsa di eventi avversi (21.2%), mancanza di efficacia (1.9%) altri motivi (4.8%) o scarsa compliance al

protocollo (1%). La teriflunomide 14 mg/die non è risultata superiore all'interferone beta-1a per l'endpoint primario: la percentuale stimata di pazienti con fallimento della terapia alla 96^a settimana utilizzando il metodo di Kaplan-Meier era del 41.1% rispetto al 44.4% (gruppo teriflunomide 14 mg verso interferone beta-1a, $p=0.595$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha concesso una deroga all'obbligo di sottomettere i risultati degli studi con AUBAGIO nei bambini di età compresa tra la nascita e meno di 10 anni in trattamento per sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con AUBAGIO in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tempo mediano per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime è compreso tra 1 e 4 ore post-dose dopo la somministrazione orale ripetuta di teriflunomide, con una biodisponibilità elevata (circa il 100%).

Il cibo non esercita un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica della teriflunomide.

Dai valori medi previsti dei parametri farmacocinetici calcolati con l'analisi di farmacocinetica sulla popolazione utilizzando dati provenienti da volontari sani e pazienti affetti da SM, si osserva un approccio lento alla concentrazione allo stato stazionario (ovvero circa 100 giorni [3,5 mesi] per raggiungere concentrazioni allo stato stazionario del 95%) e il tasso di accumulo stimato dell'AUC è di circa 34 volte.

Distribuzione

La teriflunomide si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (>99%), probabilmente all'albumina, e si distribuisce uniformemente nel plasma. Il volume di distribuzione è di 11 l dopo una singola somministrazione per via endovenosa (EV). Tuttavia, questa è molto probabilmente una stima per difetto perché nel ratto si è osservata un'ampia distribuzione negli organi.

Biotrasformazione

La teriflunomide è metabolizzata in misura moderata ed è l'unico componente rilevato nel plasma. La via di biotrasformazione primaria per la teriflunomide è l'idrolisi, mentre l'ossidazione è una via minore. Le vie secondarie comprendono ossidazione, N-acetilazione e coniugazione con solfato.

Eliminazione

La teriflunomide viene escreta nel tratto gastrointestinale, prevalentemente attraverso la bile, sotto forma di medicinale immodificato e molto probabilmente per secrezione diretta. La teriflunomide è un substrato del trasportatore di efflusso BCRP, che potrebbe intervenire nella secrezione diretta. Nell'arco di 21 giorni, il 60,1% della dose somministrata è escreto con le feci (37,5%) e con le urine (22,6%). Dopo la procedura di eliminazione accelerata con la colestiramina ne è stato recuperato un altro 23,1% (prevalentemente nelle feci). In base alla previsione individuale dei parametri farmacocinetici utilizzando il modello di analisi farmacocinetica sulla popolazione per la teriflunomide in volontari sani e in pazienti affetti da SM, il $t_{1/2z}$ mediano era di circa 19 giorni dopo dosi ripetute di 14 mg. Dopo una singola somministrazione EV, la clearance totale della teriflunomide dall'organismo è di 30,5 ml/ora.

Procedura di eliminazione accelerata: colestiramina e carbone attivo

L'eliminazione della teriflunomide dalla circolazione può essere accelerata mediante la somministrazione di colestiramina o carbone attivo, che presumibilmente interrompe il processo di riassorbimento a livello intestinale. Le concentrazioni di teriflunomide misurate durante una procedura di 11 giorni per accelerare l'eliminazione del medicinale con 8 g di colestiramina tre volte al giorno, 4 g di colestiramina tre volte al giorno o 50 g di carbone attivo due volte al giorno, dopo l'interruzione del trattamento con la teriflunomide, hanno mostrato che questi regimi erano efficaci nell'accelerare l'eliminazione della teriflunomide e determinavano una riduzione di oltre il 98% delle concentrazioni plasmatiche di teriflunomide; la colestiramina esercitava un effetto più rapido rispetto al carbone attivo. Dopo l'interruzione della

teriflunomide e la somministrazione di 8 g di colestiramina tre volte al giorno, la concentrazione plasmatica di teriflunomide si è ridotta del 52% alla fine del giorno 1, del 91% alla fine del giorno 3, del 99,2% alla fine del giorno 7 e del 99,9% alla fine del giorno 11. La scelta tra le 3 procedure di eliminazione dipende dalla tollerabilità del paziente. Se 8 g di colestiramina tre volte al giorno non sono ben tollerati, è possibile somministrare 4 g di colestiramina tre volte al giorno. In alternativa, è possibile altresì somministrare carbone attivo (gli 11 giorni non devono essere necessariamente consecutivi a meno che vi sia l'esigenza di ridurre rapidamente la concentrazione plasmatica della teriflunomide).

Linearità/Non linearità

L'esposizione sistemica aumenta in modo proporzionale alla dose dopo la somministrazione orale di 7-14 mg di teriflunomide.

Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

Pazienti maschi/femmine, anziani, pediatrici

In base all'analisi farmacocinetica sulla popolazione sono state identificate varie fonti di variabilità intrinseca nei soggetti sani e nei pazienti affetti da SM: età, peso corporeo, sesso, razza e livelli di albumina e bilirubina. Ciononostante, il loro impatto rimane limitato ($\leq 31\%$).

Compromissione epatica

La compromissione epatica lieve e moderata non influisce sulla farmacocinetica della teriflunomide, pertanto non è previsto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve e moderata. Tuttavia, la teriflunomide è controindicata nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Compromissione renale

La compromissione renale grave non influisce sulla farmacocinetica della teriflunomide, pertanto non è previsto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale ripetuta di teriflunomide a topi, ratti e cani per periodi rispettivamente fino a 3, 6 e 12 mesi ha rivelato che i bersagli principali della tossicità erano il midollo osseo, gli organi linfoidei, la cavità orale/ il tratto gastrointestinale, gli organi riproduttivi e il pancreas. Si è inoltre evidenziato un effetto ossidativo sugli eritrociti. L'anemia, la conta delle piastrine diminuita e gli effetti sul sistema immunitario, tra cui leucopenia, linfopenia e infezioni secondarie, erano correlati agli effetti sul midollo osseo e/o sugli organi linfoidei. La maggior parte degli effetti riflette il meccanismo d'azione di base del composto (inibizione delle cellule in divisione). Gli animali sono più sensibili alla farmacologia, e quindi alla tossicità, della teriflunomide rispetto all'uomo. Di conseguenza, si è osservata tossicità negli animali a esposizioni equivalenti o inferiori ai livelli terapeutici per l'uomo.

La teriflunomide non era mutagena *in vitro* o clastogena *in vivo*. La clastogenicità osservata *in vitro* è stata considerata un effetto indiretto correlato allo squilibrio del pool di nucleotidi dovuto alla farmacologia dell'inibizione della DHO-DH. Il metabolita minore TFMA (4-trifluorometilnilina) ha causato mutagenicità e clastogenicità *in vitro* ma non *in vivo*.

Non si è osservata evidenza di carcinogenicità nei ratti e nei topi.

La fertilità non era alterata nel ratto, nonostante gli effetti avversi della teriflunomide sugli organi riproduttivi maschili, tra cui una conta spermatica diminuita. Non si sono osservate malformazioni esterne nella prole di ratti maschi trattati con teriflunomide prima dell'accoppiamento con ratti femmine non trattate. La teriflunomide è risultata embriotossica e teratogena nel ratto e nel coniglio a dosi corrispondenti all'intervallo terapeutico per l'uomo. Sono stati osservati effetti avversi sulla prole anche quando la teriflunomide è stata somministrata a femmine di ratto durante la gestazione e l'allattamento. Il rischio di tossicità embrio-fetale maschio-mediata indotto dal trattamento con la teriflunomide è considerato basso. Si prevede che l'esposizione plasmatica stimata nella femmina attraverso lo sperma sia 100 volte inferiore all'esposizione plasmatica dopo la somministrazione di 14 mg di teriflunomide per via orale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

lattosio monoidrato
amido di mais
cellulosa microcristallina
sodio amido glicolato (tipo A)
idrossipropilcellulosa
magnesio stearato

Rivestimento della compressa

ipromellosa
biossido di titanio (E171)
talco
macrogol 8000
indigo carmine - lacca alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio-alluminio inserite in confezioni wallet (14 e 28 compresse rivestite con film) e confezionate in scatole di cartone contenenti 14, 28, 84 (3 confezioni wallet da 28) e 98 (7 confezioni wallet da 14) compresse rivestite con film.

Ciascuna confezione wallet è inserita in un astuccio di protezione.

Confezioni di blister monodose di alluminio-alluminio perforato in scatole di cartone contenenti 10x1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Parigi
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE (I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore(i) responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà inviare il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per questo prodotto entro i 6 mesi successivi al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Successivamente, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà sottomettere i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo prodotto in accordo con i requisiti definiti nella lista delle date di riferimento dell'Unione (EURD list) fornite sulla base dell'articolo 107c(7) della Direttiva 2001/83/EC e pubblicate nel portale web dell'Agenzia europea.

D. • CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali ;
- ogni qual volta venga modificato il sistema di gestione del rischio, specialmente se in conseguenza di nuove informazioni ricevute che possano portare a significativi cambiamenti del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se l'invio dello PSUR e del RMP coincidono, possono essere sottoposti simultaneamente.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio in ciascuno stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'Autorità Competente nazionale un programma educativo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che, a seguito della discussione e dell'accordo con le Autorità Competenti nazionali di ciascuno Stato membro ove AUBAGIO è commercializzato, al lancio e dopo il lancio a tutti gli operatori sanitari che si presume possano utilizzare AUBAGIO vengano forniti i seguenti elementi:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
- Materiale educativo per gli operatori sanitari

- Scheda educativa per il paziente

Il Materiale educativo per gli operatori sanitari includerà i seguenti elementi chiave:

1. Gli operatori sanitari devono discutere con i loro pazienti gli specifici aspetti di sicurezza di AUBAGIO, ivi inclusi i test e le precauzioni necessari per un uso sicuro, qui di seguito elencati:

- Rischio di effetti epatici
 - Test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima del trattamento e periodicamente durante il trattamento
 - Educare il paziente circa i segni ed i sintomi di una patologia epatica e la necessità di riferire all'operatore sanitario se ne fanno esperienza
- Potenziale rischio di teratogenicità
 - Verificare lo stato di gravidanza prima dell'inizio del trattamento
 - Educare le pazienti donne potenzialmente fertili circa la necessità di una contraccezione efficace prima dell'inizio e durante il trattamento con la teriflunomide
 - Informare il medico immediatamente se interrompono la contraccezione, o prima di un qualsiasi cambiamento delle misure contraccettive
 - Se una paziente donna inizia una gravidanza pur se in presenza di un metodo contraccettivo, deve interrompere la teriflunomide e contattare immediatamente il medico il quale deve:
 - Considerare e discutere con la paziente la procedura di eliminazione accelerata
 - Incoraggiarne l'arruolamento in un registro di gravidanza (nei paesi in cui tale registro è attivo),
- Rischio di ipertensione
 - Verificare se ci sono stati precedenti episodi di ipertensione e se la pressione arteriosa è opportunamente gestita nel corso del trattamento
 - E' necessario controllare la pressione arteriosa prima del trattamento e, periodicamente, durante lo stesso,
- Rischio di effetti ematologici
 - E' necessario valutare l'emocromo prima del trattamento e periodicamente durante lo stesso, in funzione di segni e sintomi
- Rischio di infezioni/infezioni gravi
 - E' necessario rivolgersi al medico qualora compaiano segni e sintomi di infezione, o qualora il paziente assuma altre medicine che possano modificare il sistema immunitario

2. Un richiamo a fornire ai pazienti una scheda educativa per il paziente, ivi compreso la necessità di annotare sulla stessa i propri recapiti, e di fornire una scheda educativa per il paziente sostitutiva, se necessario;

3. Incoraggiare i pazienti a contattare il medico esperto in SM e/o il Medico di Medicina Generale se notano la comparsa di uno qualsiasi dei segni e sintomi descritti nella Scheda educativa per il paziente;

4. Informazioni sul Servizio opzionale di richiamo periodico per i pazienti relative alla necessità di mantenere una contraccezione efficace durante il trattamento.

La Scheda educativa per il paziente conterrà i seguenti elementi chiave:

1. Un richiamo sia per il paziente che per il medico coinvolto nel trattamento del paziente con la teriflunomide, un farmaco che:

- Necessità dell'uso concomitante di un efficace metodo contraccettivo nelle donne potenzialmente fertili
- Necessità di un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento
- Influenza la funzionalità epatica
- Influenza l'emocromo ed il sistema immunitario

2. Informazioni per educare il paziente:

- A prestare attenzione a determinati segni e sintomi che possono indicare la presenza di una malattia epatica o di infezione, e di contattare immediatamente il medico se uno di questi si manifesta
- Sulla necessità di determinate procedure/test prima e durante il trattamento con la teriflunomide
- Di ricordare alle pazienti donne di riferire al medico se stanno allattando
- Per le donne potenzialmente fertili

- Enfatizzare la necessità di adottare un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento con la teriflunomide
 - Di interrompere immediatamente il trattamento con la teriflunomide se sospettano di essere in gravidanza e di contattare immediatamente il medico
 - Ricordare ai pazienti di mostrare la propria Scheda educativa per il paziente ai medici/operatori sanitari coinvolti nella cura (soprattutto in caso di emergenza medica e/o qualora vengano coinvolti nuovi medici/operatori sanitari).
 - Registrare la prima data di prescrizione ed i dettagli dei contatti del medico prescrittore.
3. Incoraggiare i pazienti a leggere con attenzione il foglietto illustrativo
4. In caso di gravidanza
- Ricordare sia alla paziente che al medico la procedura di eliminazione accelerata
 - Ricordare sia alla paziente che al medico il registro di gravidanza (nei paesi in cui tale registro è attivo),

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film
teriflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 14 mg di teriflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
84 (3 confezioni wallet da 28) compresse rivestite con film
98 (7 confezioni wallet da 14) compresse rivestite con film
10x1 compressa rivestita con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/838/001 14 compresse
EU/1/13/838/000228 compresse
EU/1/13/838/003 84 compresse
EU/1/13/838/004 98 compresse
EU/1/13/838/005 10x1 compressa

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AUBAGIO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO**ASTUCCIO DI PROTEZIONE CONTENENTE UN WALLET****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film
teriflunomide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 14 mg di teriflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

WALLET

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film
teriflunomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene 14 mg di teriflunomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene inoltre: lattosio. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

Giorni del calendario

Lun
Mar
Mer
Gio
Ven
Sab
Dom

Settimana 1 (confezione wallet da 14 e 28)
Settimana 2 (confezione wallet da 14 e 28)
Settimana 3 (confezione wallet da 28)
Settimana 4 (confezione wallet da 28)

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 Parigi
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CON DOSI UNITARIE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AUBAGIO 14 mg compresse
teriflunomide

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

sanofi-aventis groupe

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER WALLET

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AUBAGIO 14 mg

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film teriflunomide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è AUBAGIO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere AUBAGIO
3. Come prendere AUBAGIO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare AUBAGIO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è AUBAGIO e a cosa serve

Cos'è Aubagio

AUBAGIO contiene il principio attivo teriflunomide.

A che cosa serve AUBAGIO

AUBAGIO è usato in pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente.

Che cos'è la sclerosi multipla

La SM è una malattia a lungo termine che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), un sistema costituito dal cervello e dal midollo spinale. Nella sclerosi multipla, l'infiammazione distrugge la guaina protettiva (chiamata mielina) che riveste i nervi del SNC. Questa perdita di mielina è chiamata demielinizzazione. Essa impedisce ai nervi di funzionare correttamente.

Le persone che soffrono di una forma recidivante di sclerosi multipla hanno attacchi ripetuti (recidive) di sintomi fisici causati da un funzionamento non corretto dei nervi. Questi sintomi variano da paziente a paziente, ma in genere comprendono:

- difficoltà a deambulare
- problemi visivi
- problemi di equilibrio.

I sintomi possono scomparire completamente al termine della recidiva, ma nel corso del tempo alcuni problemi possono permanere anche tra una recidiva e l'altra. Ciò può causare disabilità fisiche che potrebbero interferire con le attività quotidiane.

Come funziona Aubagio

Aubagio aiuta a proteggere il sistema nervoso centrale dagli attacchi del sistema immunitario, limitando l'aumento di alcune cellule appartenenti ai globuli bianchi (linfociti). Questo limita l'infiammazione che porta al danneggiamento dei nervi proprio della SM.

2. Cosa deve sapere prima di prendere AUBAGIO

Non prenda AUBAGIO:

- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
 - se ha problemi gravi al fegato,
 - se è **in corso una gravidanza**, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno,
 - se ha qualsiasi grave problema che altera il sistema immunitario (ad es. AIDS),
 - se ha qualsiasi grave problema al midollo osseo o se ha bassi numeri di globuli rossi o globuli bianchi nel sangue oppure un numero ridotto di piastrine,
 - se ha un'infezione grave,
 - se ha problemi renali gravi, che necessitano di dialisi
 - se ha livelli molto bassi di proteine nel sangue (ipoproteinemia).
- Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di prendere AUBAGIO.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere AUBAGIO se:

- ha problemi al fegato; il medico richiederà degli esami del sangue prima e durante il trattamento per controllare il funzionamento del fegato. Se i risultati degli esami del sangue mostrano un problema al fegato, il medico potrebbe chiederle di interrompere il trattamento con AUBAGIO. Leggere il paragrafo 4.

-

ha la pressione del sangue alta (ipertensione), sia che sia controllata o meno dall'uso di medicinali.

AUBAGIO può causare un aumento della pressione del sangue. Il medico controllerà regolarmente la pressione del sangue durante il trattamento. Leggere il paragrafo 4.

- deve essere sottoposto a una vaccinazione.
- ha un'infezione. Prima di prendere AUBAGIO, il medico controllerà che il suo numero di globuli bianchi e piastrine nel sangue sia sufficiente. Poiché AUBAGIO diminuisce il numero di globuli bianchi nel sangue, questo può influenzare la sua capacità di combattere un'infezione. Se lei ritiene di avere un'infezione, il medico potrebbe sottoporla a esami del sangue per controllare i globuli bianchi. Leggere il paragrafo 4.

AUBAGIO può occasionalmente causare problemi ai polmoni oppure ai nervi delle braccia o delle gambe. Per ulteriori informazioni su queste reazioni, leggere il paragrafo 4.

Se una di queste situazioni la riguarda (o se ha dubbi in merito), consulti il medico o il farmacista prima di prendere AUBAGIO.

Bambini e adolescenti

AUBAGIO non deve essere usato in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni perché gli effetti del medicinale sulla popolazione in questa fascia d'età non sono noti.

Altri medicinali e AUBAGIO

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta prendendo uno dei seguenti medicinali:

- leflunomide, metotrexato e altri medicinali che alterano il sistema immunitario (chiamati comunemente immunosoppressori o immunomodulatori)
- rifampicina (medicina utilizzata per trattare la tubercolosi ed altre infezioni)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina per l'epilessia
- iperico (un medicinale a base di erbe per la depressione)
- repaglinide, pioglitazone, nateglinide o rosiglitazone per il diabete
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecan per il cancro
- duloxetina per la depressione, l'incontinenza urinaria o problemi renali nei diabetici
- alosetron per la gestione della diarrea grave
- teofillina per l'asma
- tizanidina, un rilassante muscolare
- warfarin, un anticoagulante usato per fluidificare il sangue (ovvero renderlo più fluido) allo scopo di evitare la formazione di coaguli
- contraccettivi orali (contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel)
- cefaclor, benzilpenicillina (penicillina G), ciprofloxacina per le infezioni

- indometacina, ketoprofene per il dolore o l'infiammazione
- furosemide per le malattie del cuore
- cimetidina per la riduzione dell'acido gastrico
- zidovudina per l'infezione da HIV
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina per l'ipercolesterolemia (colesterolo elevato)
- sulfasalazina per le malattie infiammatorie intestinali o l'artrite reumatoide
- colestiramina per il colesterolo elevato o il sollievo dal prurito nelle malattie del fegato
- carbone attivo per ridurre l'assorbimento delle medicine o di altre sostanze.

Gravidanza e allattamento

Non prenda AUBAGIO se è in corso una gravidanza o se sospetta una **gravidanza**. Se è in corso una gravidanza o se ha inizio una gravidanza mentre prende AUBAGIO, il rischio che il bambino abbia difetti alla nascita aumenta. Le donne in età fertile non devono prendere AUBAGIO senza usare misure anticoncezionali affidabili.

Informi il medico se intende iniziare una gravidanza dopo aver interrotto il trattamento con AUBAGIO, perché prima di pianificare una gravidanza deve essere sicura che la maggior parte di AUBAGIO sia stata eliminata dall'organismo. Questo processo di eliminazione del farmaco può richiedere fino a 2 anni per avvenire naturalmente. Questo periodo può essere ridotto a qualche settimana prendendo determinati medicinali che accelerano l'eliminazione di AUBAGIO dall'organismo.

In ciascun caso, deve essere confermato con un esame del sangue che AUBAGIO sia stato eliminato dall'organismo in misura sufficiente e lei dovrà attendere la conferma del medico curante che il livello di AUBAGIO nel sangue sia sufficientemente basso da consentire l'inizio di una gravidanza.

Per ulteriori informazioni sulle analisi di laboratorio, consultare il medico.

Se sospetta una gravidanza mentre prende AUBAGIO o nei due anni successivi all'interruzione del trattamento, si rivolga **immediatamente** al medico per eseguire un test di gravidanza. Se il test conferma la gravidanza, il medico potrebbe suggerire il trattamento con determinati medicinali per eliminare AUBAGIO in modo rapido e sufficiente dall'organismo perché ciò potrebbe ridurre il rischio per il feto.

Contracezione

Deve usare un metodo efficace di contraccezione durante e dopo il trattamento con AUBAGIO. La teriflunomide rimane nel sangue a lungo dopo l'interruzione del trattamento. Continui a usare una contraccezione efficace dopo aver interrotto il trattamento.

- Continui finché i livelli di AUBAGIO nel sangue sono sufficientemente bassi. Il medico li controllerà.
- Si consulti con il medico in merito al metodo migliore di contraccezione per lei e in caso di qualsiasi necessità di un cambiamento della contraccezione.

Non prenda AUBAGIO se sta allattando con latte materno perché la teriflunomide passa nel latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

AUBAGIO potrebbe causare una sensazione di capogiro che può compromettere la capacità di concentrarsi e di reagire. Non deve guidare veicoli o usare macchinari se manifesta questo sintomo.

AUBAGIO contiene lattosio

AUBAGIO contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se è stato informato di avere un'intolleranza ad alcuni zuccheri, consulti il medico prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere AUBAGIO

Il trattamento con AUBAGIO deve essere supervisionato da un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Prenda questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è di una compressa rivestita con film (14 mg) al giorno.

Via/modo di somministrazione

AUBAGIO è per uso orale. AUBAGIO si prende ogni giorno in una singola dose giornaliera in qualsiasi momento della giornata.

La compressa deve essere ingoiata intera con un po' d'acqua.

AUBAGIO può essere assunto con o senza cibo.

Se prende più AUBAGIO di quanto deve

Se ha preso troppo AUBAGIO, chiami immediatamente il medico. Potrebbe sviluppare effetti indesiderati simili a quelli descritti qui di seguito nel paragrafo 4.

Se dimentica di prendere AUBAGIO

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Prenda la dose successiva all'orario previsto.

Se interrompe il trattamento con AUBAGIO

Non interrompa l'uso di AUBAGIO né cambi la dose senza averne parlato prima con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con questo medicinale possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urina più scura del normale o nausea e vomito inspiegabili; questi effetti possono essere segni di un problema al fegato e sarà necessario eseguire un esame del sangue
- infezione, tra cui influenza (febbre o sintomi simil-influenzali); infezione sinusale (del naso) o della gola; infezione urinaria (infezione delle vie urinarie o cistite); infezione delle vie respiratorie (bronchite); diarrea o vomito (segni di gastroenterite); herpes facciale (herpes orale); infezione dentaria; laringite o infezione micotica del piede.

Se nota uno degli effetti indesiderati elencati sopra, informi immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati comprendono

Effetti indesiderati molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10):

- Influenza, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie
- Parestesia (alterazione della sensibilità degli arti)
- Diarrea, nausea
- Aumento dell'ALT (aumento dei livelli di determinati enzimi epatici nel sangue) riscontrato con le analisi
- Assottigliamento dei capelli

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10):

- Bronchite, sinusite, mal di gola e fastidio durante la deglutizione, cistite, gastroenterite virale, herpes orale, infezione dentaria, laringite, infezione micotica del piede
- Basso livello di globuli bianchi, riscontrato con le analisi
- Reazioni allergiche lievi
- Sensazione di ansia
- Sensazione di debolezza, intorpidimento, formicolio o dolore nella parte inferiore della schiena o nelle gambe (sciatica); sensazione di intorpidimento, formicolio o dolore nelle mani e nelle dita delle mani

(sindrome del tunnel carpale); aumento della sensibilità, in particolare della pelle; dolore lancinante o pulsante in uno o più nervi, problemi ai nervi delle braccia o delle gambe (neuropatia periferica)

- Aumento della pressione del sangue
- Vomito, mal di denti
- Eruzione cutanea, acne
- Dolore ai tendini, alle articolazioni, alle ossa, dolore muscolare (dolore muscoloscheletrico)
- Necessità di urinare più spesso del solito
- Mestruazioni abbondanti
- Dolore
- Cambiamenti dei risultati delle analisi del fegato e dei globuli bianchi (vedere paragrafo 2)
- Perdita di peso

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100):

- Diminuzione del numero di globuli rossi (anemia) e diminuzione del numero di piastrine (trombocitopenia)

Effetti indesiderati molto rari (possono colpire fino a 1 persona su 10.000):

- Infiammazione dei polmoni (malattia polmonare interstiziale)
- Infiammazione del pancreas (pancreatite)

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

5. Come conservare AUBAGIO

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sull'astuccio di protezione e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questa medicina non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene AUBAGIO

- Il principio attivo è la teriflunomide. Ciascuna compressa contiene 14 mg di teriflunomide.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato (tipo A), idrossipropilcellulosa, magnesio stearato, ipromellosa, biossido di titanio (E171), talco, macrogol 8000, indigo carmine - lacca alluminio (E132).

Descrizione dell'aspetto di AUBAGIO e contenuto della confezione

AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film (compresse) sono compresse rivestite con film di forma pentagonale, di colore da azzurro chiaro ad azzurro pastello, con la scritta "14" impressa su un lato e il logo aziendale inciso sull'altro.

AUBAGIO è disponibile in scatole di cartone contenenti:

- 14, 28, 84 e 98 compresse in confezioni wallet con blister in alluminio integrati;
- 10x1 compressa in blister di alluminio perforato con dosi unitarie.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 Parigi
Francia

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.