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).

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.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AUBAGIO è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante remittente.
(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 teriflunomide 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. Teriflunomide è controindicata nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di teriflunomide 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 deglutite 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 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. la sindrome da immunodeficienza acquisita (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 teriflunomide è necessario valutare:
- Pressione arteriosa
- Alanina aminotransferasi/transaminasi sierica glutammico piruvica (ALT/SGPT)
- Emocromo completo con formula leucocitaria e conta piastrinica.

Durante il trattamento
Durante il trattamento con teriflunomide è necessario monitorare:
- Pressione arteriosa
    - Controlli periodici
- Alanina aminotransferasi/transaminasi sierica glutammico piruvica (ALT/SGPT)
    - Gli enzimi epatici devono essere valutati ogni 2 settimane durante i primi 6 mesi di trattamento e successivamente ogni 8 settimane, oppure sulla base di come indicato da segni e sintomi clinici come episodi inesplicabili di nausea, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia o ittero e/o urine scure. In caso di aumento di ALT (SGPT) tra 2 e 3 volte il limite superiore di normalità, il monitoraggio deve essere effettuato settimanalmente.
- L'emocromo completo deve essere effettuato in base ai segni e ai sintomi clinici (ad es. infezioni) durante il trattamento.

Procedura di eliminazione accelerata
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 paragrafi 4.6 e 5.2 per i dettagli procedurali).

Effetti epatici
Si sono osservati aumenti degli enzimi epatici in pazienti trattati con teriflunomide (vedere paragrafo 4.8). Questi aumenti si sono verificati prevalentemente nei primi 6 mesi di trattamento.
Il trattamento con teriflunomide deve essere interrotto se si sospetta una lesione al fegato; prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con teriflunomide in caso di conferma di enzimi epatici elevati (oltre tre volte l'ULN).

I pazienti con malattia epatica pre-esistente e/o che consumano abbondanti quantità di alcool possono essere a maggior rischio di manifestare enzimi epatici elevati durante l'assunzione della teriflunomide e devono essere monitorati attentamente per rilevare la comparsa di segni di malattia epatica.

Ipoproteinemia

Poiché 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. Teriflunomide non deve essere usata in pazienti con condizioni di ipoproteinemia grave.

Pressione arteriosa

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

Infezioni

Nei pazienti con infezione severa in atto, l'inizio del trattamento con 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 teriflunomide, 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 teriflunomide 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

Malattia polmonare interstiziale (ILD) è stata riportata con teriflunomide dopo l'immissione in commercio del medicinale. ILD e peggioramento di una ILD pre-esistente sono state segnalate durante il trattamento con leflunomide, il composto di origine di teriflunomide.
Il rischio è maggiore nei pazienti con una storia di ILD durante il trattamento con leflunomide.

ILD può verificarsi in maniera acuta in qualsiasi momento durante la terapia con una presentazione clinica variabile.
ILD può essere fatale. Sintomi polmonari di nuova insorgenza o in peggioramento, quali tosse persistente e dispnea, possono essere motivi di interruzione della terapia e di ulteriori esami diagnostici, se necessario. Se è necessaria l'interruzione del prodotto medicinale, si deve considerare l'avvio di una procedura di eliminazione accelerata.

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 reazioni ematologiche severe, 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

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati casi di reazioni cutanee severe (incluse sindrome di Stevens Johnson e necrolisi tossica epidermica).

Nei pazienti trattati con il composto di origine leflunomide sono stati segnalati anche casi molto rari di Reazione da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS).

In caso di stomatite ulcerosa, la somministrazione di teriflunomide deve essere interrotta. Se si osservano reazioni cutanee e/o mucosali che suscitano il sospetto di reazioni cutanee severe 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).

Durante l'uso di teriflunomide sono stati segnalati nuova insorgenza di psoriasi (inclusa psoriasi pustolosa) e peggioramento della psoriasi preesistente. La sospensione del trattamento e l'avvio di una procedura di eliminazione accelerata possono essere presi in considerazione tenendo conto della patologia e dell'anamnesi del paziente.

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

Due studi clinici hanno mostrato che le vaccinazioni con neoantigene inattivato (prima vaccinazione) o vaccinazioni di richiamo (riesposizione) erano sicure ed efficaci durante la terapia con AUBAGIO. L'uso di vaccini vivi attenuati può comportare un rischio di infezioni e pertanto deve essere evitato.

Terapie immunosoppressive o immunomodulanti

Poiché la leflunomide è il composto di origine 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 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 teriflunomide dopo l'interferone beta o il glatiramer acetato o quando si inizia il trattamento con l'interferone beta o il glatiramer acetato dopo 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 è risultato 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 lattasi totale o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Interferenza nella determinazione dei livelli di calcio ionizzato

La misurazione dei livelli di calcio ionizzato può indicare dei valori falsamente ridotti durante il trattamento con leflunomide e/o teriflunomide (il metabolita attivo di leflunomide) a seconda del tipo di strumento di analisi impiegato (ad es. emogasanalizzatore). Di conseguenza deve essere messa in questione la plausibilità della riduzione dei livelli di calcio ionizzato osservata nei pazienti sottoposti al trattamento con leflunomide o teriflunomide. In caso di misurazioni dubbiose, si raccomanda di determinare la calcemia totale corretta in base all'albumina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche di altre sostanze sulla teriflunomide

La via di biotrasformazione primaria per 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 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 iperico, devono essere usati con cautela durante il trattamento con 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 di teriflunomide su altre sostanze

Effetto di 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 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 teriflunomide.

Effetto di teriflunomide sui contraccettivi orali: 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'AUC_{0-24} dell'etinilestradiolo (rispettivamente di 1,58 e di 1,54 volte) e della C_{max} e dell'AUC_{0-24} 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, se ne deve tenere conto nella scelta o aggiustamento del trattamento contraccettivo orale usato in associazione con teriflunomide.

Effetto di 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 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 teriflunomide in quanto questa può determinare una riduzione dell'efficacia di tali prodotti medicinali.

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

Effetto di 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 teriflunomide è un inibitore dell'OAT3 *in vivo*. Si raccomanda pertanto cautela quando si somministra teriflunomide in concomitanza con substrati dell'OAT3, quali cefaclor, benzilpenicillina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofene, furosemide, cimetidina, metotrexato e zidovudina.

Effetto di 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 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 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 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).
Teriflunomide può causare gravi difetti alla nascita se somministrata durante la gravidanza. 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 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 di sospetto di 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 teriflunomide, che desiderano iniziare una gravidanza, l'assunzione del prodotto 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 possono 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 può 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 di teriflunomide nel latte materno. Teriflunomide è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

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 origine 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 2267 pazienti sono stati esposti a teriflunomide (1155 a teriflunomide 7 mg e 1112 a teriflunomide 14 mg) una volta al giorno per una durata mediana di circa 672 giorni nel corso di quattro studi controllati con placebo (1045 pazienti per teriflunomide 7 mg e 1002 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). 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 2047 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante, trattati con teriflunomide una volta al giorno. In questa popolazione di sicurezza, le reazioni avverse segnalate più comunemente nei pazienti trattati con teriflunomide sono state: cefalea, diarrea, ALT aumentata, nausea e alopecia. In generale, cefalea, 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, segnalate con teriflunomide 7 mg o 14 mg ad un tasso ≥ 1% rispetto a placebo. Le categorie di frequenza erano definite secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥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	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni		Influenza, Infezione delle vie respiratorie superiori, Infezione delle vie urinarie, Bronchite, Sinusite, Faringite, Cistite, Gastroenterite virale, Herpes orale, Infezione dentaria, Laringite, Dermatofitosi del piede				Infezioni severe inclusa la sepsi [a]
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia[b], Anemia	Lieve trombocitopenia (piastrine <100 G/l)			
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni allergiche lievi				Reazioni di ipersensibilità (immediata o ritardata) incluse anafilassi e angioedema
Disturbi psichiatrici		Ansia				
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Parestesia, Sciatica, Sindrome del tunnel carpale	Iperestesia, Nevralgia, Neuropatia periferica			
Patologie cardiache		Palpitazioni				
Patologie vascolari		Ipertensione[b]				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche						Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea	Dolore addominale superiore, Vomito, Mal di denti				Pancreatite, Stomatite
Patologie epatobiliari	Alanina aminotransferas	Aumento di gamma-				Epatite acuta

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Frequenza non nota
	i (ALT) aumentata [b]	glutamiltransferasi (GGT)[b], Aumento di aspartato aminotransferasi[b]				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						Dislipidemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Eruzione cutanea, Acne	Patologie delle unghie			Reazioni cutanee severe[a], Psoriasi (inclusa psoriasi pustolosa)[b]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico, Mialgia, Artralgia				
Patologie renali e urinarie		Pollachiuria				
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Menorragia				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore, Astenia[a]				
Esami diagnostici		Calo ponderale, diminuzione della conta dei neutrofili[b], diminuzione della conta leucocitaria[b], Creatin fosfochinasi ematica aumentata				
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Dolore post-traumatico			

[a] fare riferimento alla descrizione dettagliata nella sezione relativa
[b] vedere paragrafo 4.4

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Alopecia
È stata segnalata alopecia sotto forma di diradamento dei capelli, diminuzione della densità dei capelli, perdita di capelli, associata o meno a variazione della consistenza dei capelli, nel 13,9% dei pazienti trattati con 14 mg di teriflunomide rispetto al 5,1% 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 121 dei 139 (87,1%) pazienti trattati con teriflunomide 14 mg. Il trattamento è stato interrotto a causa di alopecia nell'1,3% dei pazienti nel gruppo teriflunomide 14 mg rispetto allo 0,1% 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=997)	**teriflunomide 14 mg (N=1002)**
>3 ULN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 ULN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 ULN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 ULN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 ULN e TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Lievi aumenti della transaminasi, ALT inferiore o uguale a 3 volte l'ULN, si sono osservati più frequentemente nei gruppi trattati con teriflunomide rispetto ai gruppi trattati con 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 19,9% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 15,5% dei pazienti trattati con placebo;
- la pressione arteriosa sistolica era >160 mmHg nel 3,8% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 2,0% dei pazienti trattati con placebo;
- la pressione arteriosa diastolica era >90 mmHg nel 21,4% dei pazienti trattati con 14 mg/die di teriflunomide, rispetto al 13,6% dei pazienti trattati con placebo.

Infezioni
Nel corso di studi controllati con placebo, non si è osservato un aumento delle infezioni severe con teriflunomide 14 mg (2,7%) rispetto al placebo (2,2%). Sono state contratte infezioni opportunistiche severe nello 0,2% di ciascun gruppo.
Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono state segnalate infezioni severe inclusa la sepsi, a volte fatali.

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 un 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

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 1,9% (17 pazienti su 898) con 14 mg di teriflunomide e dello 0,4% (4 pazienti su 898) con il placebo. Il trattamento è stato interrotto in 5 pazienti con neuropatia periferica trattati con 14 mg di teriflunomide. In 4 di questi pazienti è stato segnalato un recupero dopo l'interruzione del trattamento.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
Non sembra esserci un aumento nel rischio di malignità con teriflunomide nell'esperienza degli studi clinici. Il rischio di malignità, in particolare di disturbi linfoproliferativi, è aumentato con l'uso di alcuni altri farmaci che agiscono sul sistema immunitario (effetto di classe).

Reazioni cutanee severe
Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati casi di reazioni cutanee severe con teriflunomide (vedere paragrafo 4.4).

Astenia
Nel corso di studi controllati verso placebo, le frequenze di comparsa di astenia sono state 2,0%, 1,6% e 2,2% nei gruppi placebo, teriflunomide 7 mg e teriflunomide 14 mg, rispettivamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

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, immunosoppressivi ad azione selettiva, codice ATC: L04AA31.

Meccanismo d'azione

La teriflunomide è un farmaco immunomodulante caratterizzato da proprietà antinfiammatorie, che inibisce in modo selettivo e reversibile l'enzima mitocondriale diidroorotato deidrogenasi (DHO-DH), necessario per la sintesi de novo della pirimidina. Di conseguenza, teriflunomide riduce la proliferazione delle cellule in divisione che necessitano della sintesi de novo della pirimidina per espandersi. L'esatto meccanismo con il quale 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 x 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, teriflunomide a concentrazioni medie allo steady state non ha mostrato alcun potenziale di prolungamento dell'intervallo QTcF rispetto al placebo: la differenza media più elevata tra 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 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) ≤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 - remittente di sclerosi multipla, ma un sottogruppo di pazienti presentava una forma secondaria progressiva (4,7%) o una forma recidivante 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 2,50; 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.

I risultati del follow-up a lungo termine dello studio di estensione del TEMSO sulla sicurezza (durata mediana complessiva del trattamento circa 5 anni, durata massima del trattamento circa 8,5 anni) non hanno evidenziato alcun dato nuovo o inatteso relativo al profilo di sicurezza.

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) ≤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 - remittente di sclerosi multipla, ma un sottogruppo di pazienti presentava una forma secondaria progressiva (0,8%) o una forma recidivante 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	**Placebo**	**Teriflunomide 14 mg**	**Placebo**
N	**358**	**363**	**370**	**388**
Outcome clinici				
Tasso annualizzato di recidive	0,37	0,54	0,32	0,50
Differenza di rischio ($CI_{95\%}$)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Assenza di recidive settimana 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Rapporto di rischio (CI95%)	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%
Rapporto di rischio ($CI_{95\%}$)	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%
Rapporto di rischio ($CI_{95\%}$)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Endpoint di RM				
Variazione del carico di malattia settimana 108(1)	0,72	2,21	Non misurata	
Variazione rispetto al placebo	67%***			
Numero medio di lesioni captanti il gadolinio alla settimana 108	0,38	1,18		
Variazione rispetto al placebo ($CI_{95\%}$)	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Numero di lesioni attive esclusive per esame	0,75	2,46		
Variazione rispetto al placebo ($CI_{95\%}$)	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 elevata attività di malattia:
E' stato osservato un effetto consistente 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 immodificata o aumentata nell'anno immediatamente precedente se confrontata con quella dei 2 anni prima.

TOPIC è uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha valutato dosi di teriflunomide 7 mg e 14 mg una volta al giorno fino a 108 settimane in pazienti con un primo episodio clinico di demielinizzazione (età media 32,1 anni). L'end point primario era il tempo ad un secondo episodio clinico (recidiva). Un totale di 618 pazienti è stato randomizzato a ricevere 7 mg (n=205) o 14 mg (n=216) di teriflunomide o placebo (n=197). Il rischio di un secondo attacco clinico nei 2 anni è stato 35,9% nel gruppo placebo e 24,0% nel gruppo teriflunomide 14mg (rapporto di rischio: 0,57. Intervallo di confidenza al 95%: da 0,38 a 0,87, p=0,0087). I risultati dello studio TOPIC hanno confermato l'efficacia di teriflunomide nella SMRR (inclusa la SMRR iniziale con un primo episodio di demielinizzazione e lesioni alla RMN disseminate nel tempo e nello spazio).

L'efficacia di 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%). 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^ 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 di popolazione utilizzando dati provenienti da volontari sani e pazienti affetti da SM, si osserva un avvicinamento lento alla concentrazione dello steady state (ovvero circa 100 giorni [3,5 mesi] per raggiungere concentrazioni allo steady state del 95%) e il tasso di accumulo stimato dell'AUC è di circa 34 volte.

Distribuzione

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

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

Eliminazione

Teriflunomide viene escreta nel tratto gastrointestinale, prevalentemente attraverso la bile, sotto forma di medicinale immodificato e molto probabilmente per secrezione diretta. Teriflunomide è un substrato del trasportatore di efflusso BCRP, che può 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 dipopolazione per 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 endovenosa, 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 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 di 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 di 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 (≤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, 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 linfoidi, 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 linfoidi. 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.

Teriflunomide non è risultata 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-trifluorometilanilina) 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 di 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. 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 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 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 poliamide/alluminio/poli(vinil cloruro)-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 poliamide/alluminio/poli(vinil cloruro)-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

Data della prima autorizzazione: 26 agosto 2013
Data dell'ultimo rinnovo: 28 maggio 2018

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 Compiegne Cedex
Francia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 addizionali 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 educazionale.
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 educazionale per gli operatori sanitari
- Scheda educazionale per il paziente

Il Materiale educazionale 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 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 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),
        - Contattare il Coordinatore del Registro Nazionale nel proprio Paese, che gestisce l'arruolamento della paziente nel registro di gravidanza (nei paesi in cui è attivo un registro di gravidanza).
- 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
    - Discutere il rischio di diminuzione della conta delle cellule ematiche (colpisce principalmente i globuli bianchi) e la necessità di effettuarel'emocromo completo prima del trattamento e periodicamente durante lo stesso, in funzione di segni e sintomi
- Rischio di infezioni/infezioni severe
    - 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. Se si verificano infezioni gravi, prendere in considerazione la procedura di eliminazione accelerata.

2. Un richiamo a fornire ai pazienti una scheda educazionale per il paziente, ivi compreso la necessità di annotare sulla stessa i propri recapiti, e di fornire una scheda educazionale per il paziente sostitutiva, se necessario;
3. Un richiamo a discutere con il paziente il contenuto della scheda educazionale per il paziente regolarmente durante ogni visita almeno una volta all'anno durante il trattamento;
4. 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 educazionale per il paziente;

5. Informazioni sul Servizio opzionale nel sito Ms One to One di richiamo periodico per i pazienti relative alla necessità di mantenere una contraccezione efficace durante il trattamento;
6. Al rinnovo della prescrizione, verificare gli eventi avversi, discutere i rischi presenti e la loro prevenzione, e verificare che siano in essere adeguate misure di monitoraggio.

La Scheda educazionale 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 teriflunomide, un farmaco che:

- Necessita dell'uso concomitante di un efficace metodo contraccettivo nelle donne potenzialmente fertili
- Necessita 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 teriflunomide. Prima dell'inizio del trattamento, e in seguito con regolarità, verranno eseguiti esami del sangue, della funzionalità epatica e misurazioni della pressione arteriosa.
- 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 teriflunomide
    - Di interrompere immediatamente il trattamento con teriflunomide se sospettano di essere in gravidanza e di contattare immediatamente il medico
- Ricordare ai pazienti di mostrare la propria Scheda educazionale 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.

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/1/13/838/002 28 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

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

AUBAGIO

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

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.

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

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non applicabile

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI

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.

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

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non applicabile

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI

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. Vedere paragrafo 4.

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, che è un agente immunomodulatore e modula il sistema immunitario per limitarne gli attacchi al sistema nervoso.

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 possono 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 a teriflunomide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se ha problemi severi 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. sindrome da immunodeficienza acquisita (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 severi, 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 questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere AUBAGIO se:
- ha problemi al fegato e/o consuma abbondanti quantità di alcool, 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 può 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 la pressione del sangue prima dell'inizio del trattamento e successivamente con regolarità. Leggere il paragrafo 4.

- 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 può sottoporla a esami del sangue per controllare i globuli bianchi. Leggere il paragrafo 4.
- ha reazioni cutanee gravi.
- ha sintomi respiratori.
- ha debolezza, torpore e dolore alle mani o ai piedi.
- deve essere sottoposto a una vaccinazione.
- prende leflunomide con AUBAGIO.
- sta passando al o dal trattamento con AUBAGIO.
- è intollerante al lattosio.
- deve sottoporsi ad uno specifico esame del sangue (livello di calcio). È possibile riscontrare dei livelli di calcio falsamente bassi.

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 problem 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 questo medicinale 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 questo medicinale sia stata eliminata dall'organismo. L' eliminazione del principio attivo 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 il principio attivo sia stato eliminato dall'organismo in misura sufficiente e lei dovrà attendere la conferma del medico 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 può suggerire il trattamento con determinati medicinali per eliminare AUBAGIO in modo rapido e sufficiente dall'organismo perché ciò può ridurre il rischio per il feto.

<u>Contraccezione</u>
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 teriflunomide passa nel latte.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
AUBAGIO può 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, contatti 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 deglutita 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. Può 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:
- reazioni allergiche che possono includere sintomi di eruzione cutanea, orticaria, gonfiore delle labbra, della lingua o del viso o improvvisa difficoltà a respirare
- reazioni cutanee severe che possono includere sintomi di eruzione cutanea, vesciche, o ulcere in bocca
- infezioni severe o sepsi (un tipo di infezione con potenziale pericolo per la vita) che può includere sintomi di febbre alta, tremore, brividi, flusso di urina ridotto, o confusione
- gravi malattie del fegato che possono includere sintomi di ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urina più scura del normale, nausea e vomito inspiegabili, o dolori addominali
- infiammazione dei polmoni che può includere sintomi di fiato corto o tosse persistente
- infiammazione del pancreas che può includere sintomi di forte dolore nella parte superiore dell'addome che può anche essere percepita al dorso, nausea o vomito

Altri effetti indesiderati possono verificarsi con le seguenti frequenze
Molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10):
- Cefalea (mal di testa)
- Diarrea, nausea
- Aumento dell'ALT (aumento dei livelli di determinati enzimi epatici nel sangue) riscontrato con le analisi
- Diradamento dei capelli

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10):
- Influenza, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie, bronchite, sinusite, mal di gola e fastidio durante la deglutizione, cistite, gastroenterite virale, herpes orale, infezione dentaria, laringite, infezione micotica del piede
- Analisi di laboratorio: sono stati osservati diminuzione del numero di globuli rossi (anemia), modifiche dei risultati delle analisi relative al fegato e ai globuli bianchi (vedere paragrafo 2), ed anche aumenti di un enzima muscolare (creatin fosfochinasi)
- Reazioni allergiche lievi
- Sensazione di ansia
- Formicolio, 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)
- Sentire il battito del cuore
- Aumento della pressione del sangue
- Vomito, mal di denti, dolore addominale superiore
- Eruzione cutanea, acne
- Dolore ai tendini, alle articolazioni, alle ossa, dolore muscolare (dolore muscoloscheletrico)
- Necessità di urinare più spesso del solito
- Mestruazioni abbondanti
- Dolore
- Mancanza di energia o senso di debolezza (astenia)
- Perdita di peso

Non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100):
- Diminuzione del numero di piastrine (trombocitopenia lieve)
- 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)
- Patologie delle unghie
- Dolore post-traumatico

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- Infezioni gravi (inclusa sepsi)
- Reazioni allergiche gravi (inclusa anafilassi)
- Reazioni polmonari (malattia polmonare interstiziale, ILD)
- Infiammazione del fegato, pancreas, o della bocca/labbra
- Reazioni cutanee gravi
- Livelli anomali di grassi (lipidi) nel sangue
- Psoriasi

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

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 contenitore (wallet) 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 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.

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

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

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

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

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

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

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

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

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

Malta
Sanofi S.p.A
Tel: +39 02 39394275

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

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

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

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.p.A.
Tel: 800536389

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

Latvia
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel +44 (0)845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

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