

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7 mg τεριφλουνομίδης.

*Έκδοχο με γνωστή δράση*

Κάθε δισκίο περιέχει 77 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 14 mg τεριφλουνομίδης.

*Έκδοχο με γνωστή δράση*

Κάθε δισκίο περιέχει 72 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 7,5 mm χρώματος πολύ ανοιχτού πρασινωπού-γαλαζωπού γκρι έως ανοιχτού πράσινου-μπλε, σχήματος εξαγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («7») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 7,5 mm, χρώματος ανοιχτού μπλε έως γαλάζιου, σχήματος πενταγώνου, με αποτύπωμα στη μία πλευρά («14») και χαραγμένο το λογότυπο της εταιρείας στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το AUBAGIO ενδείκνυται για την αγωγή ενήλικων ασθενών και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 10 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) (παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1 για σημαντικές πληροφορίες για τον πληθυσμό στον οποίο η αποτελεσματικότητα έχει τεκμηριωθεί).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δοσολογία

### *Ενήλικες*

Στους ενήλικες, η συνιστώμενη δόση τεριφλουνομίδης είναι 14 mg άπαξ ημερησίως.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 10 ετών και άνω)*

Σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10 ετών και άνω), η συνιστώμενη δόση εξαρτάται από το σωματικό βάρος:

- Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος >40 kg: 14 mg άπαξ ημερησίως.
- Παιδιατρικοί ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 40 kg: 7 mg άπαξ ημερησίως.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερό σωματικό βάρος άνω των 40 kg θα πρέπει να μεταβούν σε 14 mg άπαξ ημερησίως.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένος πληθυσμός*

Το AUBAGIO πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, λόγω μη επαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν αξιολογήθηκαν. Η τεριφλουνομίδα αντενδείκνυται στο συγκεκριμένο πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η προσαρμογή της δόσης δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η τεριφλουνομίδα αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας κάτω των 10 ετών)*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Έγκυες γυναίκες ή γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης στη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδα και μετά την ολοκλήρωσή της, εφόσον τα επίπεδά της στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l (βλ. παράγραφο 4.6). Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς με σοβαρές καταστάσεις ανοσοανεπάρκειας, π.χ. Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

Ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή σοβαρή αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία.

Ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι αυτή να υποχωρήσει (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη επαρκής κλινική εμπειρία για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Ασθενείς με σοβαρή υποπρωτεϊναιμία, π.χ. νεφρωσικό σύνδρομο.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Παρακολούθηση

###### *Πριν την αγωγή*

Πριν την έναρξη της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα:

- Η αρτηριακή πίεση
- Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση του ορού (ALT/SGPT)
- Ο πλήρης αριθμός κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένου του διαφορικού τύπου των λευκοκυττάρων του αίματος και του αριθμού αιμοπεταλίων.

###### *Κατά τη διάρκεια της αγωγής*

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με την τεριφλουνομίδη πρέπει να αξιολογούνται τα ακόλουθα:

- Η αρτηριακή πίεση
  - Ελέγχετε περιοδικά
- Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμινική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση του ορού (ALT/SGPT)
  - Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων πρέπει να αξιολογούνται το λιγότερο κάθε τέσσερις εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και μετέπειτα σε τακτική βάση...
  - Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συμπληρωματικού ελέγχου όταν το AUBAGIO χορηγείται σε ασθενείς με προ-υπάρχουσες ηπατικές παθήσεις, χορηγούμενο με άλλα πιθανά ηπατοτοξικά φάρμακα, όπως ενδείκνυται από τα παρατηρούμενα κλινικά σημεία και συμπτώματα, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερος ή/και σκουρόχρωμα ούρα. Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να ελέγχονται κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και το λιγότερο κάθε 8 εβδομάδες στη συνέχεια για τουλάχιστον 2 χρόνια-από την έναρξη της θεραπείας-.
  - Σε αυξήσεις της ALT (SGPT) μεταξύ 2- και 3-φορών του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, η παρακολούθηση πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαία.
- Η μέτρηση του πλήρους αριθμού κυττάρων πρέπει να πραγματοποιείται με βάση τα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις) κατά τη διάρκεια της αγωγής.

##### Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης

Η τεριφλουνομίδη απομακρύνεται αργά από το πλάσμα. Χωρίς κάποια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, απαιτούνται κατά μέσο όρο 8 μήνες έως ότου η συγκέντρωση στο πλάσμα να φθάσει κάτω από 0,02 mg/l, αν και λόγω των διαφοροποιήσεων μεταξύ των ασθενών, η κάθαρση της ουσίας από το πλάσμα ενδέχεται να διαρκέσει έως και 2 χρόνια. Μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης μπορεί να εφαρμοστεί ανά πάσα στιγμή μετά τη διακοπή λήψης της τεριφλουνομίδης (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.2 για τις διαδικαστικές λεπτομέρειες).

##### Ηπατικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αυξήσεις εκδηλώθηκαν κυρίως εντός του πρώτου 6μήνου της αγωγής.

Παρατηρήθηκαν περιπτώσεις φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) κατά τη διάρκεια θεραπείας με τεριφλουνομίδη, μερικές φορές απειλητική για τη ζωή. Οι περισσότερες περιπτώσεις της DILI εμφανίστηκαν ετεροχρονισμένα αρκετές εβδομάδες ή αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη, όμως η DILI μπορεί να εμφανιστεί και με παρατεταμένη χρήση της.

Ασθενείς με προ-υπάρχουσα ηπατική πάθηση διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αύξησης των ηπατικών ενζύμων και εμφάνισης φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης (DILI) με τεριφλουνομίδη, σε συνδυασμό μαζί με άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα ή/και με κατανάλωση μεγάλης ποσότητας οινόπνευματων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης..

Η θεραπεία με τεριφλουνομίδη πρέπει να διακόπτεται άμεσα με σταδιακή μείωση εάν υπάρχει υποψία ηπατικής βλάβης. Εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τιμές υψηλότερες από 3 φορές το ULN) η θεραπεία με τεριφλουνομίδη θα πρέπει να διακόπτεται.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται ηπατικός έλεγχος έως ότου τα ηπατικά ένζυμα να φτάσουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

### Υποπρωτεϊναιμία

Δεδομένου ότι η τεριφλουνομίδη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες και καθώς η δέσμευση εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της λευκοματίνης, οι μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις τεριφλουνομιδης στο πλάσμα αναμένεται να είναι αυξημένες σε ασθενείς με υποπρωτεϊναιμία, π.χ. σε περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου. Η τεριφλουνομίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καταστάσεις σοβαρής υποπρωτεϊναιμίας.

### Αρτηριακή πίεση

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της αγωγής με τεριφλουνομίδη και στη συνέχεια ανά τακτά διαστήματα. Τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, η αύξηση της αρτηριακής πίεσης πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

### Λοιμώξεις

Η έναρξη της θεραπείας με τεριφλουνομίδη πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργή λοίμωξη, μέχρι την υποχώρησή της.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοιμώξεων από τον ιό του έρπητα, συμπεριλαμβανομένου του επιχείλιου έρπητα και του έρπητα ζωστήρα, με τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8), με ορισμένες από αυτές να είναι σοβαρές, συμπεριλαμβανομένης της ερπητικής μηνιγγοεγκεφαλίτιδας και της διασποράς του έρπητα. Μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεδομένης της ανοσοτροποποιητικής δράσης της τεριφλουνομιδης, εάν ένας ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και να αξιολογηθούν εκ νέου τα οφέλη έναντι των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Λόγω της παρατεταμένης ημίσειας ζωής, μπορεί να εξεταστεί η ταχεία απομάκρυνση με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή άνθρακα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν AUBAGIO θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναφέρουν τυχόν συμπτώματα λοιμώξεων στον θεράποντα ιατρό. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις δεν πρέπει να ξεκινούν αγωγή με AUBAGIO μέχρι την υποχώρηση της λοίμωξης/των λοιμώξεων.

Η ασφάλεια της τεριφλουνομιδης σε άτομα με λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι γνωστή, καθώς στις κλινικές μελέτες δεν πραγματοποιήθηκε συστηματικός προσυμπτωματικός έλεγχος για φυματίωση. Οι

ασθενείς που είναι θετικοί στον προσυμπτωματικό έλεγχο για φυματίωση, θα πρέπει να λάβουν θεραπεία σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική πριν από τη θεραπεία.

#### Αντιδράσεις από το αναπνευστικό σύστημα

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) καθώς επίσης περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης έχουν αναφερθεί με περιφλουνομίδη από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος σε ασθενείς, με ιστορικό ILD

Η ILD μπορεί να εμφανιστεί οξέως οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μεταβλητή κλινική παρουσίαση.

Η ILD μπορεί να είναι θανατηφόρα. Νέα εμφάνιση ή επιδείνωση των πνευμονικών συμπτωμάτων, όπως επίμονος βήχας και δύσπνοια, ενδέχεται να αποτελέσουν αιτία διακοπής της θεραπείας και περαιτέρω διερεύνησης, όπως είναι κατάλληλο. Εάν η διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητη, θα πρέπει να εξεταστεί η έναρξη μιας επιταχυνόμενης διαδικασίας απομάκρυνσης.

#### Αιματολογικές επιδράσεις

Έχει παρατηρηθεί μια μέση μείωση λιγότερο από 15% από τη μέτρηση έναρξης που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (βλ. παράγραφο 4.8). Ως μέτρο προφύλαξης, πριν από την έναρξη της αγωγής πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη γενική εξέταση αίματος, στην οποία να περιλαμβάνεται λευκοκυτταρικός τύπος και αριθμός αιμοπεταλίων και να διενεργούνται γενικές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται από τα κλινικά σημεία και συμπτώματα (π.χ. λοιμώξεις).

Ο κίνδυνος εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών είναι αυξημένος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αναιμία, λευκοπενία ή/και θρομβοπενία, καθώς και σε ασθενείς με δυσλειτουργία του μυελού των οστών ή με κίνδυνο καταστολής του μυελού των οστών. Εάν εμφανιστούν τέτοιες επιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί η εφαρμογή της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παραπάνω) για τη μείωση των επιπέδων περιφλουνομίδης στο πλάσμα.

Σε περιπτώσεις σοβαρών αιματολογικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με AUBAGIO και άλλων μυελοκατασταλτικών αγωγών και να εξεταστεί η εφαρμογή μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης της περιφλουνομίδης.

#### Δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις από την χορήγηση του AUBAGIO, κάποιες φορές θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένων το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) καθώς και οι φαρμακευτικές αντιδράσεις με ηωσινοφιλία και συμπτώματα συστημικού συνδρόμου (DRESS).

Εάν παρατηρηθούν αντιδράσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους (ελκώδης στοματίτιδα), οι οποίες θέτουν υποψία για σοβαρές γενικευμένες δερματικές αντιδράσεις (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση-σύνδρομο Lyell ή αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα), η περιφλουνομίδη και οποιαδήποτε άλλη πιθανόν σχετιζόμενη αγωγή πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει άμεσα μια διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να επανεκτεθούν στην περιφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.3).

Κατά τη διάρκεια της χρήσης περιφλουνομίδης έχουν αναφερθεί περιστατικά εμφάνισης ψωρίασης (περιλαμβανομένης της φλυκταινώδους ψωρίασης) και επιδείνωσης προϋπάρχουσας ψωρίασης. Ανάλογα με τη νόσο και το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και έναρξης μιας διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης.

#### Περιφερική νευροπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν AUBAGIO (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς σημειώθηκε βελτίωση μετά τη διακοπή του

AUBAGIO. Ωστόσο, υπήρξε μια ευρεία ποικιλομορφία στο τελικό αποτέλεσμα, δηλ. σε κάποιους ασθενείς η νευροπάθεια υποχώρησε και κάποιοι ασθενείς είχαν επίμονα συμπτώματα. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει AUBAGIO εμφανίσει επιβεβαιωμένη περιφερική νευροπάθεια, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με AUBAGIO και εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης.

### Εμβολιασμός

Δύο κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι εμβολιασμοί με μη ενεργοποιημένα νεοαντιγόνα (πρώτος εμβολιασμός) ή με αναμνηστικά αντιγόνα (επανεκθεση) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AUBAGIO. Η χρήση των εξασθενημένων εμβολίων ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και για αυτό το λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται.

### Ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες

Δεδομένου ότι η λεφλουνομίδη αποτελεί τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, δε συνιστάται η συγχορήγηση τεριφλουνομίδης με λεφλουνομίδη. Η συγχορήγηση με αντινεοπλασματικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αγωγή της ΠΣ δεν έχει αξιολογηθεί. Κατά τη διάρκεια μελετών ασφαλείας, στις οποίες η τεριφλουνομίδη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με ιντερφερόνη β ή οξική γλατιραμέρη για διάστημα ενός έτους, δεν προέκυψαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφαλείας, αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία τεριφλουνομίδης. Η μακροχρόνια ασφάλεια αυτών των συνδυασμών στην αγωγή της πολλαπλής σκλήρυνσης δεν έχει τεκμηριωθεί.

### Αλλαγή της θεραπείας από ή σε AUBAGIO

Βάσει των κλινικών δεδομένων σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης με ιντερφερόνη β ή με οξική γλατιραμέρη, δεν απαιτείται περίοδος αναμονής κατά την έναρξη της τεριφλουνομίδης μετά από χορήγηση ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, ή κατά την έναρξη της ιντερφερόνης β ή οξικής γλατιραμέρης, μετά από τεριφλουνομίδη.

Λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της ναταλιζουμάμπης, ενδέχεται να προκύψει ταυτόχρονη έκθεση και, συνεπώς, ταυτόχρονες ανοσολογικές επιδράσεις έως και 2-3 μήνες μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης, εφόσον το AUBAGIO άρχισε αμέσως μετά. Επομένως, απαιτείται προσοχή αλλαγής από ναταλιζουμάμπη σε AUBAGIO.

Βάσει της ημίσειας ζωής της φινγκολιμόδης, χρειάζεται διάστημα 6 εβδομάδων χωρίς θεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί κάθαρση από την κυκλοφορία και περίοδος 1 έως 2 μηνών προκειμένου τα λεμφοκύτταρα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές μετά τη διακοπή της φινγκολιμόδης. Η έναρξη χορήγησης του AUBAGIO μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στη φινγκολιμόδη. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή.

Σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή  $t_{1/2z}$  ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Εάν ληφθεί η απόφαση να διακοπεί η αγωγή με AUBAGIO, μέσα σε διάστημα 5 ημίσειων ζωών (περίπου 3,5 μήνες, αν και ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο σε ορισμένους ασθενείς), η έναρξη άλλων θεραπειών θα έχει ως αποτέλεσμα την ταυτόχρονη έκθεση στο AUBAGIO. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, επομένως, ενδείκνυται προσοχή.

### Παρεμβολή στον προσδιορισμό των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λεφλουνομίδη και/ή τεριφλουνομίδη (του δραστικού μεταβολίτη της λεφλουνομίδης) ενδέχεται να προκύψει εσφαλμένη μείωση κατά τη μέτρηση των επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου ανάλογα με τον τύπο της συσκευής ανάλυσης ασβεστίου που θα χρησιμοποιηθεί (π.χ. συσκευή ανάλυσης αερίων αίματος). Ως εκ τούτου, εκφράστηκαν αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των μειωμένων επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου που παρατηρούνται σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με λεφλουνομίδη ή τεριφλουνομίδη. Στην περίπτωση

αμφισβητούμενων μετρήσεων, συνιστάται ο προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωσης των επιπέδων ασβεστίου ορού διορθωμένων ως προς τη λευκοματίνη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Παγκρεατίτιδα*

Στην παιδιατρική κλινική μελέτη, έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας, ορισμένες εκ των οποίων οξείας, σε ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη (βλ. παράγραφο 4.8). Τα κλινικά συμπτώματα περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, ναυτία και/ή έμετο. Τα επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης ορού ήταν αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς. Ο χρόνος έως την εμφάνιση κυμάνθηκε από μερικούς μήνες έως τρία έτη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της παγκρεατίτιδας. Σε περίπτωση που πιθανολογείται παγκρεατίτιδα, θα πρέπει να μετρώνται τα παγκρεατικά ένζυμα και οι σχετιζόμενες εργαστηριακές παράμετροι. Εάν επιβεβαιωθεί παγκρεατίτιδα, η τεριφλουνομίδη θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### Λακτόζη

Δεδομένου ότι τα δισκία AUBAGIO περιέχουν λακτόζη, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων ουσιών με την τεριφλουνομίδη

Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξείδωση.

#### *Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) και των μεταφορέων*

Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων (600 mg άπαξ ημερησίως για 22 ημέρες) ριφαμπικίνης (επαγωγέας των CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), καθώς και ενός επαγωγέα των μεταφορέων εκροής Ρ-γλυκοπρωτεΐνη [P-gp] και πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού [BCRP], σε συνδυασμό με τεριφλουνομίδη (70 mg εφάπαξ δόση) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης στην τεριφλουνομίδη κατά 40% περίπου. Η ριφαμπικίνη και άλλοι γνωστοί ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος CYP και επαγωγείς μεταφορέων, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη και το υπερικό (βάλσαμο St. John), πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη.

#### *Χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένος άνθρακας*

Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν τεριφλουνομίδη να μην αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με χολεστυραμίνη ή ενεργοποιημένο άνθρακα, διότι αυτό προκαλεί ταχεία και σημαντική μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα, εκτός εάν επιδιώκεται ταχεία απομάκρυνση. Πιστεύεται ότι ο μηχανισμός αφορά στη διακοπή της εντεροηπατικής ανακύκλωσης ή/και στη γαστρεντερική διαπίδυση της τεριφλουνομίδης.

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της τεριφλουνομίδης με άλλες ουσίες

#### *Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP2C8: ρεπαγλινίδη*



Σημειώθηκε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της ρεπαγλινίδης (κατά 1,7 φορές και 2,4 φορές, αντίστοιχα), έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του CYP2C8 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C8, όπως η ρεπαγλινίδη, η πακλιταξέλη, η πιογλιταζόνη ή η ροσιγλιταζόνη, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη.

*Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα από του στόματος αντισυλληπτικά: 0,03 mg αιθινυλοιστραδιόλη και 0,15 mg λεβονοργεστρέλη*

Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC<sub>0-24</sub> της αιθινυλοιστραδιόλης (κατά 1,58 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) καθώς και της  $C_{max}$  και της AUC<sub>0-24</sub> της λεβονοργεστρέλης (κατά 1,33 και 1,41 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. Παρά το γεγονός ότι αυτή η αλληλεπίδραση της τεριφλουνομίδης δεν αναμένεται να επηρεάσει δυσμενώς την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν επιλέγεται ή προσαρμόζεται η θεραπεία των από του στόματος αντισυλληπτικών που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την τεριφλουνομίδη.

*Επίδραση της τεριφλουνομίδης στο υπόστρωμα του CYP1A2: καφεΐνη*

Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης επέφεραν μείωση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της καφεΐνης (υπόστρωμα του CYP1A2) κατά 18% και 55%, αντίστοιχα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να είναι ασθενής επαγωγέας του CYP1A2 *in vivo*. Επομένως, τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP1A2 (όπως η δουλοξετίνη, η αλοσετρόνη, η θεοφυλλίνη και η τιζανιδίνη) πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της αγωγής με τεριφλουνομίδη, αφού μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

*Επίδραση της τεριφλουνομίδης στη βαρφαρίνη*

Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης δεν είχαν καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της S-βαρφαρίνης, γεγονός που υποδεικνύει ότι η τεριφλουνομίδη δεν είναι αναστολέας ή επαγωγέας του CYP2C9. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 25% της μέγιστης τιμής της διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR) όταν η τεριφλουνομίδη συγχρηγήθηκε με βαρφαρίνη σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη μόνο. Επομένως, όταν η βαρφαρίνη συγχρηγείται με τεριφλουνομίδη, συνιστάται στενή παρακολούθηση και έλεγχος του INR.

*Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 3 (OAT3):*

Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της κεφακλόρης (κατά 1,43 και 1,54 φορά, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η τεριφλουνομίδη είναι αναστολέας του OAT3 *in vivo*. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η τεριφλουνομίδη συγχρηγείται με υποστρώματα του OAT3, όπως η κεφακλόρη, η βενζυλοπενικιλίνη, η σιπροφλοξασίνη, η ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη, η φουροσεμίδη, η σιμετιδίνη, η μεθοτρεξάτη, η ζιδοβουδίνη.

*Επίδραση της τεριφλουνομίδης στα υποστρώματα της BCRP ή/και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων B1 και B3 (OATP1B1/B3)*

Υπήρξε αύξηση της μέσης  $C_{max}$  και της μέσης AUC της ροσουβαστατίνης (κατά 2,65 και 2,51 φορές, αντίστοιχα) έπειτα από επαναλαμβανόμενες δόσεις τεριφλουνομίδης. Ωστόσο, δεν σημειώθηκε έκδηλη επίδραση αυτής της αύξησης της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα στη δράση της αναγωγάσης HMG-CoA. Για τη ροσουβαστατίνη, συνιστάται μείωση της δόσης κατά 50% σε περίπτωση συγχρηγήσης με τεριφλουνομίδη. Για άλλα υποστρώματα της BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, τοποτεκάνη, σουλφασαλαζίνη, δαουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη) και της οικογένειας των OATP, ειδικά των αναστολέων της αναγωγάσης HMG-Co (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, μεθοτρεξάτη, νατεγλινίδη, ρεπαγλινίδη, ριφαμπικίνη), η ταυτόχρονη χορήγηση τεριφλουνομίδης πρέπει επίσης να γίνεται με προσοχή. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα υπερβολικής έκθεσης στα φαρμακευτικά προϊόντα και να εξετάζεται η μείωση της δόσης των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

## Χρήση σε άνδρες

Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της αγωγής με τεριφλουνομίδη θεωρείται χαμηλός (βλ. παράγραφο 5.3).

## Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της τεριφλουνομίδης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η τεριφλουνομίδη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή, εφόσον τα επίπεδα συγκέντρωσης της τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι πάνω από τα 0,02 mg/l. Στο διάστημα αυτό, οι γυναίκες πρέπει να συζητούν με το θεράποντα ιατρό τυχόν προθέσεις διακοπής ή αλλαγής της μεθόδου αντισύλληψης που χρησιμοποιούν. Τα θηλυκά παιδιά ή/και οι γονείς/φροντιστές των θηλέων παιδιών θα πρέπει να ενημερώνονται για την ανάγκη επικοινωνίας με τον θεράποντα ιατρό μόλις στο θήλυ παιδί υπό τη θεραπεία του AUBAGIO επέλθει έμμηνος ρύση. Θα πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική στους νέους ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία σχετικά με την αντισύλληψη και τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Η παραπομπή σε γυναικολόγο θα πρέπει να εξετάζεται.

Η ασθενής πρέπει να πληροφορείται ότι, σε περίπτωση καθυστέρησης της εμμήνου ρύσης ή οποιασδήποτε άλλης αιτίας που εγείρει υποψίες εγκυμοσύνης, πρέπει να διακόπτει τη θεραπεία με AUBAGIO και να ενημερώνεται άμεσα ο ιατρός, προκειμένου να διενεργηθεί εξέταση εγκυμοσύνης, και εάν είναι θετική, ο ιατρός και η ασθενής πρέπει να συζητήσουν τους κινδύνους για την κύηση. Η ταχεία μείωση των επιπέδων τεριφλουνομίδης στο αίμα μέσω της εφαρμογής της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης που περιγράφεται παρακάτω, κατά την πρώτη καθυστέρηση της εμμήνου ρύσης, ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Στις γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με τεριφλουνομίδη, οι οποίες επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, η λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διακόπτεται και συνιστάται να γίνει η διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης για την ταχύτερη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l (βλ. παρακάτω).

Εάν δεν εφαρμοστεί διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης, τα επίπεδα τεριφλουνομίδης στο πλάσμα αναμένεται να υπερβαίνουν τα 0,02 mg/l για μέσο διάστημα 8 μηνών, ωστόσο, σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτούνται έως και 2 χρόνια για τη μείωση της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω των 0,02 mg/l. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης στο πλάσμα πρέπει να μετρηθούν πριν η γυναίκα ξεκινήσει τις προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Αφού διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, ο έλεγχος πρέπει να επαναληφθεί μετά από ελάχιστο διάστημα 14 ημερών. Εάν και στις δύο μετρήσεις η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι κάτω των 0,02 mg/l, δεν αναμένεται κίνδυνος για το έμβρυο. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εξέταση δειγμάτων, απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας ή στον τοπικό αντιπρόσωπό του (βλ. παράγραφο 7).

### *Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης*

Μετά τη διακοπή της αγωγής με τεριφλουνομίδη:

- χολεστυραμίνη 8 g χορηγείται 3 φορές ημερησίως για διάστημα 11 ημερών ή χολεστυραμίνη 4 g, τρεις φορές την ημέρα, εάν η δόση των 8 g, τρεις φορές την ημέρα, δεν είναι καλώς ανεκτή,
- εναλλακτικά, χορηγείται 50 g πόσιμη κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα κάθε 12 ώρες για διάστημα 11 ημερών.

Ωστόσο, ανεξάρτητα από τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης που θα εφαρμοστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να γίνει επιβεβαίωση με δύο χωριστές εξετάσεις με ελάχιστο μεσοδιάστημα 14 ημερών, ενώ

απαιτείται περίοδος αναμονής ενάμιση μήνα από την πρώτη μέτρηση συγκέντρωσης της ουσίας κάτω των 0,02 mg/l έως τη γονιμοποίηση.

Τόσο η χολεστυραμίνη όσο και η κόνις ενεργοποιημένου άνθρακα ενδέχεται να επηρεάσουν την απορρόφηση οιστρογόνων και προγεσταγόνων, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζεται η αξιοπιστία των από του στόματος αντισυλληπτικών κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη ή κόνι ενεργοποιημένου άνθρακα. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων αντισύλληψης.

### Θηλασμός

Μελέτες σε ζώα έδειξαν απέκκριση της τεριφλουνομίδης στο γάλα. Η τεριφλουνομίδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

### Γονιμότητα

Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα δεν καταδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αν και δεν υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους, δεν αναμένεται επίδραση στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το AUBAGIO δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Σε περίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων όπως η ζάλη, η οποία έχει αναφερθεί με τη λεφλουνομίδη, τη μητρική ουσία της τεριφλουνομίδης, η ικανότητα συγκέντρωσης και ορθής αντίδρασης του ασθενούς ενδέχεται να επηρεαστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη (7 mg και 14 mg) ήταν οι εξής: πονοκέφαλος (17,8%, 15,7%), διάρροια (13,1%, 13,6%), αυξημένες τιμές ALT (13%, 15%), ναυτία (8%, 10,7%) και αλωπεκία (9,8%, 13,5%). Γενικά, ο πονοκέφαλος, η διάρροια, η ναυτία και η αλωπεκία ήταν ήπιες έως μέτριας μορφής, παροδικές και δεν οδήγησαν συχνά σε διακοπή της αγωγής.

Η τεριφλουνομίδη είναι ο κύριος μεταβολίτης της λεφλουνομίδης. Το προφίλ ασφάλειας της λεφλουνομίδης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ψωριασική αρθρίτιδα ενδέχεται να έχει σημασία όταν συνταγογραφείται τεριφλουνομίδη σε ασθενείς με ΠΣ.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Η τεριφλουνομίδη εξετάστηκε σε ένα σύνολο 2.267 ασθενών που εκτέθηκαν στην τεριφλουνομίδη (1.155 σε τεριφλουνομίδη 7 mg και 1.112 σε τεριφλουνομίδη 14 mg) μία φορά ημερησίως για διάμεσο διάστημα 672 ημερών σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (1.045 και 1.002 ασθενείς στις ομάδες τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg, αντίστοιχα) και μία ενεργή μελέτη σύγκρισης (110 ασθενείς σε καθεμία από τις ομάδες θεραπείας με τεριφλουνομίδη) που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ).

Αναφέρονται παρακάτω οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν με το AUBAGIO σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, ως προς την τεριφλουνομίδη 7 mg ή 14 mg από κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς. Οι συχνότητες ορίστηκαν σύμφωνα με την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )· συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )· όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )· σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )· πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )· μη γνωστές (δεν μπορούν να

εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γρίπη, Λοίμωξη του άνωτερου αναπνευστικού συστήματος, Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Παραρρινοκολ πίτιδα, Φαρυγγίτιδα, Κυστίτιδα, Ιογενής γαστρεντερίτι δα, Λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα <sup>β</sup> , Οδοντική λοίμωξη, Λαρυγγίτιδα, Τριχοφυτία των ποδιών	Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβ ανομένης της σηψαιμίας <sup>α</sup>			
Διαταραχές του αιμοποιητικ ού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία <sup>β</sup> , Αναιμία	Ήπιας μορφής θρομβοπενία (αιμοπετάλια <100 G/l)			
Διαταραχές του ανοσοποιητι κού συστήματος		Ήπιες αλλεργικές αντιδράσεις	Αντιδράσεις υπερευαισθη σίας (άμεσες ή όψιμες) συμπεριλαμβ ανομένων της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήμα τος			
Ψυχιατρικές διαταραχές		Άγχος				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγί α	Παραίσθησία, Ισχιαλγία, Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	Υπεραισθησί α, Νευραλγία, Περιφερική νευροπάθεια			
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών				

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση <sup>β</sup>				
Διαταραχές του αναπνευστικ ού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκι ου			Διάμεση πνευμονοπάθ εια			Πνευμονική υπέρταση
Διαταραχές του γαστρεντερι κού	Διάρροια, Ναυτία	Παγκρεατίτιδα <sup>β,γ</sup> Άλγος άνω κοιλιακής χώρας, Έμετος, Οδονταλγία	Στοματίτιδα Κολίτιδα			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αύξηση αμινοτρανσ φεράσης της αλανίνης (ALT) <sup>β</sup>	Αύξηση της γ- γλουταμυλτρα νσφεράσης (GGT) <sup>β</sup> , Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφε ράσης <sup>β</sup>		Οξεία ηπατίτιδα		Φαρμακευτικά επαγόμενη ηπατική βλάβη (DILI)
Διαταραχές του μεταβολισμ ού και της θρέψης			Δυσλιπιδαιμί α			
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία	Εξάνθημα, Ακμή	Διαταραχές ονύχων, Ψωρίαση (περιλαμβαν ομένης της φλυκταινώδο υς ψωρίασης) <sup>α,β</sup> , Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις <sup>α</sup>			
Διαταραχές του μυοσκελετικ ού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικό ς πόνος, Μυαλγία, Αρθραλγία				

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πολυουρία				
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Μηνορραγία				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Άλγος, Εξασθένιση				
Παρακλινικές εξετάσεις		Απώλεια βάρους, Μείωση αριθμού ουδετεροφίλων <sup>β</sup> , Μείωση αριθμού λευκοκυττάρων <sup>β</sup> , Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος				
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπειών χειρισμών			Μετατραυματικός πόνος			

α: ανατρέξτε στη λεπτομερή περιγραφή παρακάτω

β: βλ. παράγραφο 4.4

γ: η συχνότητα είναι στην κατηγορία «συχνές» στα παιδιά με βάση μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η συχνότητα είναι στην κατηγορία «όχι συχνές» στους ενήλικες

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

##### *Αλωπεκία*

Η αλωπεκία αναφέρθηκε ως λέπτυνση των τριχών, μειωμένη πυκνότητα της τριχοφυΐας, απώλεια μαλλιών, σχετιζόμενη ή όχι με την αλλαγή της υφής των τριχών, στο 13,9% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με τεριφλουνομίδη 14 mg, έναντι 5,1% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιγράφηκαν ως διάχυτες ή γενικευμένες σε ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής (δεν αναφέρθηκε πλήρης απώλεια μαλλιών) και εκδηλώθηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες και υποχώρησαν στους 121 από τους 139 (87,1%) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν

με τεριφλουνομίδη 14 mg. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω αλωπεκίας ήταν 1,3% στην ομάδα τεριφλουνομιδης 14 mg, έναντι 0,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### *Επιδράσεις στο ήπαρ*

Από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς προέκυψαν τα εξής:

<b>Αύξηση της ALT (βάσει εργαστηριακών δεδομένων) σύμφωνα με την κατάσταση κατά την εισαγωγή - Πληθυσμός ασφάλειας σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες</b>		
	<b>εικονικό φάρμακο (N=997)</b>	<b>Τεριφλουνομίδη 14 mg (N=1002)</b>
>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 και TBILI >2 ULN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Ήπιες αυξήσεις της τρανσαμινάσης ALT σε τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 3x ULN παρατηρήθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που λάμβαναν τεριφλουνομίδη απ' ό,τι στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα των αυξήσεων άνω των 3x ULN ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες αγωγής. Αυτές οι αυξήσεις στις τιμές της τρανσαμινάσης εμφανίστηκαν κυρίως κατά τους πρώτους 6 μήνες της αγωγής και ήταν αναστρέψιμες μετά την παύση της αγωγής. Ο χρόνος υποχώρησης κυμάνθηκε από μήνες έως και χρόνια.

#### *Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς τεκμηριώθηκαν τα εξής:

- η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >140 mmHg στο 19,9% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 15,5% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.
- η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν >160 mmHg στο 3,8% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 2,0% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.
- η διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν >90 mmHg στο 21,4% των ασθενών που λάμβαναν τεριφλουνομίδη 14 mg/ημέρα, σε σύγκριση με το 13,6% των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.

#### *Λοιμώξεις*

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων με την τεριφλουνομίδη 14 mg (2,7%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,2%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις συνέβησαν στο 0,2% της κάθε ομάδας.

Σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της σηψαιμίας, μερικές φορές θανατηφόρες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

#### *Αιματολογικές επιδράσεις*

Μια μέση μείωση που επηρεάζει τον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) (<15% από τα επίπεδα κατά την έναρξη, κυρίως μείωση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων) παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με το AUBAGIO σε ενήλικες ασθενείς, αν και μεγαλύτερη μείωση παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς. Η μείωση στο μέσο αριθμό από την έναρξη συνέβη κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων, μετά σταθεροποιήθηκε με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της αγωγής, αλλά σε μειωμένα επίπεδα (μικρότερη από 15% μείωση από την έναρξη). Η επίδραση στον αριθμό ερυθροκυττάρων (RBC) (<2%) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων (<10%) ήταν λιγότερο έκδηλη.

#### *Περιφερική νευροπάθεια*

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, η περιφερική νευροπάθεια, περιλαμβανομένης της πολυνευροπάθειας και της μονονευροπάθειας (π.χ. σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα), αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που λάμβαναν τεριφλουνομίδη σε σχέση με ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο βασικές μελέτες, η

επίπτωση της περιφερικής νευροπάθειας, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε από δοκιμασίες αγωγιμότητας νεύρου, ήταν 1,9% (17 από τους 898 ασθενείς) στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, σε σύγκριση με 0,4% (4 ασθενείς από τους 898) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η αγωγή διακόπηκε σε 5 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια από την ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg. Μετά τη διακοπή της αγωγής, αναφέρθηκε βελτίωση σε 4 από αυτούς τους ασθενείς.

*Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη προσδιορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*  
Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τεριφλουνομίδα από την εμπειρία των κλινικών δοκιμών. Ο κίνδυνος κακοήθειας, ιδιαίτερα λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, είναι αυξημένος με τη χρήση κάποιων άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (επιδράσεις κατηγορίας).

#### *Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με τεριφλουνομίδα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Εξασθένιση*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες ασθενείς, οι συχνότητες για την εξασθένιση ήταν 2,0%, 1,6% και 2,2% στο εικονικό φάρμακο, στην ομάδα τεριφλουνομίδης 7 mg και στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg, αντίστοιχα.

#### *Ψωρίαση*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι συχνότητες για την ψωρίαση ήταν 0,3%, 0,3% και 0,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, της τεριφλουνομίδης 7 mg και της τεριφλουνομίδης 14 mg, αντίστοιχα.

#### *Διαταραχές του γαστρεντερικού*

Μετεγκκριτικά, παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σπάνια με τεριφλουνομίδα σε ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων νεκρωτικής παγκρεατίτιδας και ψευδοκύστεων του παγκρέατος. Συμβάντα από το πάγκρεας μπορεί να εμφανιστούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τεριφλουνομίδα, τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε νοσηλεία και/ή να χρήζουν διορθωτικής αγωγής.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το παρατηρούμενο προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 10 έως 17 ετών) που ημερησίως χορηγούμενη τεριφλουνομίδα ήταν συνολικά παρόμοιο με το προφίλ που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, στην παιδιατρική μελέτη (166 ασθενείς: 109 στην ομάδα της τεριφλουνομίδης και 57 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου), περιπτώσεις παγκρεατίτιδας αναφέρθηκαν στο 1,8% (2/109) των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδα σε σύγκριση με κανέναν ασθενή στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, στη διπλά τυφλή φάση. Ένα από αυτά τα συμβάντα οδήγησε σε νοσηλεία και έχρηξε διορθωτικής αγωγής. Στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδα στην ανοικτή φάση της μελέτης, αναφέρθηκαν 2 επιπλέον περιπτώσεις παγκρεατίτιδας (η μία αναφέρθηκε ως σοβαρό συμβάν, η άλλη ως μη σοβαρό συμβάν ήπιας έντασης) και μία περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας (με ψευδο-θήλωμα). Στους δύο από αυτούς τους 3 ασθενείς, η παγκρεατίτιδα οδήγησε σε νοσηλεία. Τα κλινικά συμπτώματα περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, ναυτία και/ή έμετο, ενώ τα επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης ορού ήταν αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν μετά τη διακοπή της αγωγής, την έναρξη διαδικασίας ταχείας απομάκρυνσης (βλ. παράγραφο 4.4) και τη χορήγηση διορθωτικής θεραπείας.

Τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρθηκαν πιο συχνά στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων:

- Αλωπεκία αναφέρθηκε στο 22,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδα, έναντι 12,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.



- Λοιμώξεις αναφέρθηκαν στο 66,1% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 45,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μεταξύ αυτών, ρινοφαρυγγίτιδα και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αναφέρθηκαν πιο συχνά με τεριφλουνομίδη.
- Αύξηση της CRK αναφέρθηκε στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων συσχετίστηκε με τεκμηριωμένη σωματική άσκηση.
- Παιραισθησία αναφέρθηκε στο 11,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.
- Κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε στο 11,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, έναντι 1,8% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία ή τη δηλητηρίαση από τεριφλουνομίδη σε ανθρώπους. Τεριφλουνομίδη 70 mg ημερησίως χορηγήθηκε για μέγιστο διάστημα 14 ημερών σε υγιή άτομα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμφωνούσαν με το προφίλ ασφάλειας της τεριφλουνομίδης σε ασθενείς με ΠΣ.

### Αντιμετώπιση

Σε περίπτωση σχετικής υπερδοσολογίας ή τοξικότητας, συνιστάται η χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα για την επιτάχυνση της αποβολής. Η συνιστώμενη διαδικασία απομάκρυνσης είναι η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εάν αυτό δεν είναι καλώς ανεκτό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g, τρεις φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Εναλλακτικά, όταν η χολεστυραμίνη δεν είναι διαθέσιμη, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας 50 g, δύο φορές την ημέρα, για διάστημα 11 ημερών. Επιπλέον, η χολεστυραμίνη ή ο ενεργοποιημένος άνθρακας δεν χρειάζεται απαραίτητα να χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες, εάν απαιτείται κάτι τέτοιο για λόγους ανοχής (βλ. παράγραφο 5.2).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Αναστολείς της διϋδροροσική αφυδρογονάσης (DHODH), κωδικός ATC: L04AK02

#### Μηχανισμός δράσης

Η περιφλουνομίδη είναι ένας ανοσοτροποποιητικός παράγοντας με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που εκλεκτικά και αναστρέψιμα αναστέλλει το μιτοχονδριακό ένζυμο διϋδροροσική αφυδρογονάση (DHO-DH), το οποίο λειτουργικά συνδέεται με την αναπνευστική αλυσίδα. Ως συνέπεια της αναστολής, η περιφλουνομίδη γενικά μειώνει τονπολλαπλασιασμό των ταχέως διαιρούμενων κυττάρων που εξαρτώνται από την *de novo* σύνθεση της τυριμιδίνης για να επεκταθούν. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η περιφλουνομίδη ασκεί τη θεραπευτική της δράση στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά διαμεσολαβείται από ένα μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### *Ανοσοποιητικό σύστημα*

Επιδράσεις στον αριθμό των κυττάρων του ανοσοποιητικού στο αίμα: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η περιφλουνομίδη 14 mg μία φορά την ημέρα οδήγησε σε ήπια μείωση του μέσου αριθμού των λεμφοκυττάρων, της τάξης του  $0,3 \times 10^9/l$ , η οποία σημειώθηκε κατά τους πρώτους 3 μήνες της αγωγής και τα επίπεδα αυτά διατηρήθηκαν μέχρι το τέλος της αγωγής.

##### *Δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QT*

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ενδεδειγμένη μελέτη του διαστήματος QT που πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα, η περιφλουνομίδη σε μέσες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης δεν έδειξε δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTcF σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: η μεγαλύτερη μέση διαφορά μεταξύ περιφλουνομίδης και εικονικού φαρμάκου μετά από χρονική αντιστοίχιση ήταν 3,45 ms, με το ανώτατο όριο του 90% CI να βρίσκεται στα 6,45 ms.

##### *Επίδραση στη λειτουργία των νεφρικών σωληναρίων*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μέση μείωση του ουρικού οξέος του ορού σε μια κλίμακα 20% έως 30% παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν περιφλουνομίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μέση μείωση του φωσφόρου ορού ήταν κοντά στο 10% στην ομάδα περιφλουνομίδης συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι επιδράσεις αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με την αύξηση στη νεφρική σωληναριακή απέκκριση και δεν σχετίζονται με μεταβολές στη λειτουργία της σπειραματικής διήθησης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του AUBAGIO καταδείχτηκε σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στη μελέτη TEMSO και την TOWER, στις οποίες αξιολογήθηκαν οι άπαξ ημερήσιες δόσεις περιφλουνομίδης 7 mg και 14 mg σε ενήλικες ασθενείς με ΥΠΣ.

Συνολικά 1.088 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TEMSO να λάβουν 7 mg (n=366) ή 14 mg (n=359) περιφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n= 363) για διάστημα 108 εβδομάδων. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2001)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία  $\leq 5,5$  στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS).

Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (91,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε

δευτερεύουσα εξελισσόμενη (4,7%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (3,9%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4 με 36,2% των ασθενών να έχουν βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την έναρξη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50, ενώ 249 ασθενείς (22,9%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,7 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (73%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα παρακολούθησης από τη μακροπρόθεσμη επέκταση της μελέτης TEMSO (συνολική μέση διάρκεια θεραπείας περίπου 5 έτη, μέγιστη διάρκεια θεραπείας περίπου 8,5 έτη) δεν παρουσίασαν κάποια νέα ή μη αναμενόμενα ευρήματα ασφάλειας.

Συνολικά 1.169 ασθενείς με ΥΠΣ τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη TOWER να λάβουν 7 mg (n=408) ή 14 mg (n=372) περιφλουνομίδης ή εικονικού φαρμάκου (n= 389) για μεταβλητό διάστημα αγωγής που ολοκληρώθηκε 48 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Όλοι οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΠΣ [βάσει των κριτηρίων McDonald (2005)], παρουσίαζαν υποτροπιάζουσα κλινική πορεία, με ή χωρίς εξέλιξη της νόσου, και είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή κατά το έτος πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής ή τουλάχιστον 2 υποτροπές κατά τα δύο έτη πριν τη διεξαγωγή της δοκιμής. Κατά την είσοδό τους, οι ασθενείς είχαν βαθμολογία  $\leq 5,5$  στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS).

Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 37,9 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (97,5%), αλλά μια υποομάδα ασθενών είχε δευτερεύουσα εξελισσόμενη (0,8%) ή εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα πολλαπλή σκλήρυνση (1,7%). Ο μέσος αριθμός υποτροπών εντός του έτους πριν την εισαγωγή στη μελέτη ήταν 1,4. Βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο κατά την αρχική αξιολόγηση: χωρίς δεδομένα. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 2,50, ενώ 298 ασθενείς (25,5%) είχαν βαθμολογία EDSS > 3,5 κατά την αρχική αξιολόγηση. Η μέση διάρκεια της νόσου, από τα πρώτα συμπτώματα, ήταν 8,0 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών (67,2%) δεν είχε λάβει θεραπεία τροποποιητική της νόσου κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα αποτελέσματα της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1 - Κύρια αποτελέσματα (για την εγκεκριμένη δόση, πληθυσμός ITT)**

	Μελέτη TEMSO		Μελέτη TOWER	
	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο	Τεριφλουνομίδη 14 mg	Εικονικό φάρμακο
N	358	363	370	388
<b>Κλινικές Εκβάσεις</b>				
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Διαφορά κινδύνου (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)**		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Ελεύθεροι υποτροπών εβδομάδα 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
<i>Λόγος κινδύνου (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
3μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Λόγος κινδύνου (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
6μηνη Διατηρούμενη Εξέλιξη Αναπηρίας εβδομάδα 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Λόγος κινδύνου (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
<b>Τελικά σημεία MRI</b>			Δεν μετρήθηκε	
Μεταβολή στο BOD εβδομάδα 108 <sup>(1)</sup>	0,72	2,21		
<i>Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο</i>	67%***			
Μέσος Αριθμός βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο την εβδομάδα 108	0,38	1,18		
<i>Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Αριθμός μοναδικών ενεργών βλαβών/απεικόνιση	0,75	2,46		
<i>Μεταβολή σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (CI<sub>95%</sub>)</i>	69%, (59%· 77%)****			

\*\*\*\* p<0,0001 \*\*\* p<0,001 \*\* p<0,01 \* p<0,05 συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο

(1) BOD: φορτίο νόσου: συνολικός όγκος βλαβών (υπόπυκνες στις T2 και T1) σε ml

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου:

Παρατηρήθηκε μια σταθερή επίδραση της αγωγής στις υποτροπές και το χρόνο έως την 3μηνη διατηρούμενη εξέλιξη της αναπηρίας σε μια υποομάδα ασθενών στην TEMSO (n=127) με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, υψηλή δραστηριότητα της νόσου ορίστηκε ως 2 ή περισσότερες υποτροπές σε ένα έτος και με μία ή περισσότερες βλάβες που προσλαμβάνουν γαδολίνιο σε MRI εγκεφάλου. Δεν πραγματοποιήθηκε παρόμοια ανάλυση υποομάδας στην TOWER αφού δεν ελήφθησαν δεδομένα MRI.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε ένα πλήρες και επαρκές σχήμα (κανονικά τουλάχιστον ένα έτος αγωγής) ιντερφερόνης β, έχοντας τουλάχιστον μία υποτροπή το προηγούμενο έτος ενώ ήταν σε θεραπεία και τουλάχιστον 9 υπόπυκνες βλάβες στις T2 σε MRI κρανίου ή τουλάχιστον 1 βλάβη που προσλαμβάνει γαδολίνιο ή ασθενείς που έχουν ένα μη μεταβληθέν ή αυξημένο ποσοστό υποτροπών το προηγούμενο έτος όπως συγκρίνονται με τα προηγούμενα 2 έτη.

Η μελέτη TOPIC ήταν μια διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που αξιολογούσε τις άπαξ ημερήσιες δόσεις τεριφλουνομίδης 7 mg και 14 mg για έως και 108 εβδομάδες σε ασθενείς με ένα πρώτο κλινικό επεισόδιο απομυελίνωσης (μέσος όρος ηλικίας 32,1 έτη). Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση ενός δεύτερου κλινικού επεισοδίου (υποτροπή). Συνολικά 618 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 7 mg (n=205) ή 14 mg (n=216) τεριφλουνομίδης ή εικονικό φάρμακο (n=197). Ο κίνδυνος για ένα δεύτερο κλινικό επεισόδιο σε διάστημα 2 ετών ήταν 35,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 24,0% στην ομάδα της τεριφλουνομίδης 14 mg (πηλίκιο κινδύνου: 0,57, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: από 0,38 έως 0,87, p=0,0087). Τα αποτελέσματα της μελέτης TOPIC επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης στην υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) (περιλαμβανομένης και της αρχόμενης RRMS με πρώτο κλινικό απομυελινωτικό επεισόδιο και βλάβες στην MRI με διασπορά στο χρόνο και στο χώρο).

Η αποτελεσματικότητα της τεριφλουνομίδης συγκρίθηκε με αυτή της υποδόριας ιντερφερόνης β-1α (στη συνιστώμενη δόση των 44 μg τρεις φορές την εβδομάδα) σε 324 τυχαιοποιημένους ασθενείς, σε μια μελέτη (TENERE) με ελάχιστη διάρκεια αγωγής 48 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια 114 εβδομάδες). Ο κίνδυνος αποτυχίας (επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μόνιμη διακοπή αγωγής, όποιο από τα δύο προηγείται χρονικά) ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο. Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα τεριφλουνομίδης 14 mg ήταν 22 από τους 111 (19,8%), με αιτίες να είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (10,8%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (3,6%), άλλος λόγος (4,5%) και εγκατάλειψης της θεραπείας (0,9%). Ο αριθμός των ασθενών με μόνιμη διακοπή της αγωγής στην ομάδα ιντερφερόνης β-1α ήταν 30 από τους 104 (28,8%), με τις αιτίες να είναι ανεπιθύμητες ενέργειες (21,2%), έλλειψη αποτελεσματικότητας (1,9%), άλλος λόγος (4,8%) και χαμηλή συμμόρφωση προς το πρωτόκολλο (1%). Η τεριφλουνομίδα 14 mg/ημέρα δεν ήταν ανώτερη σε σχέση με την ιντερφερόνη β-1α ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο: το εκτιμώμενο ποσοστό των ασθενών με αποτυχία αγωγής στις 96 εβδομάδες με χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier ήταν 41,1% έναντι 44,4% (τεριφλουνομίδα 14 mg έναντι ιντερφερόνης β-1α, p=0,595).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών)*

Η EFC11759/TERIKIDS ήταν μία διεθνής, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ, στην οποία αξιολογήθηκαν άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις τεριφλουνομίδης (προσαρμοσμένες για την επίτευξη έκθεσης ισοδύναμης με τη δόση των 14 mg σε ενήλικες) για μία περίοδο 96 εβδομάδων ακολουθούμενη από μία ανοικτή περίοδο επέκτασης. Όλοι οι ασθενείς είχαν εμφανίσει τουλάχιστον 1 υποτροπή το τελευταίο 1 έτος ή τουλάχιστον 2 υποτροπές τα τελευταία 2 έτη πριν από τη μελέτη. Νευρολογικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση και κάθε 24 εβδομάδες έως την ολοκλήρωση, καθώς και σε μη προγραμματισμένες επισκέψεις σε περίπτωση πιθανολογούμενης υποτροπής. Οι ασθενείς με κλινική υποτροπή ή υψηλή ενεργότητα στην MRI με τουλάχιστον 5 νέες ή αυξανόμενες σε μέγεθος T2 βλάβες σε 2 διαδοχικές τομογραφίες, μεταπήδησαν πριν από τις 96 εβδομάδες στην ανοικτή περίοδο επέκτασης προκειμένου να διασφαλιστεί η θεραπεία με δραστικό φάρμακο. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη κλινική υποτροπή μετά την τυχαιοποίηση. Ο χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή ή την υψηλή ενεργότητα στην MRI, αναλόγως με το τι συνέβη πρώτο, είχε προκαθοριστεί ως ανάλυση ευαισθησίας, επειδή περιλαμβάνει τόσο τις κλινικές προϋποθέσεις όσο και τις προϋποθέσεις στην MRI για τη μεταπήδηση στην ανοικτή περίοδο.

Συνολικά 166 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη τεριφλουνομίδης (n=109) ή εικονικού φαρμάκου (n=57). Κατά την είσοδο, οι ασθενείς της μελέτης είχαν βαθμολογία EDSS ≤5,5, η μέση ηλικία ήταν 14,6 έτη, το μέσο σωματικό βάρος ήταν 58,1 kg, η μέση διάρκεια της νόσου από τη διάγνωση ήταν 1,4 έτη και ο μέσος αριθμός T1 βλαβών που προσλαμβάνουν Gd ήταν 3,9 βλάβες ανά τομογραφία MRI κατά την έναρξη της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ με διάμεση βαθμολογία EDSS 1,5 στην έναρξη της μελέτης. Ο μέσος χρόνος θεραπείας ήταν 362 ημέρες με εικονικό φάρμακο και 488 ημέρες με τεριφλουνομίδα. Μεταπήδηση από τη διπλά τυφλή στην ανοικτή περίοδο θεραπείας λόγω υψηλής ενεργότητας στην MRI πραγματοποιήθηκε πιο συχνά από ότι αναμενόταν, καθώς και πιο συχνά και πιο νωρίς στην ομάδα του

εικονικού φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα της τεριφλουνομίδη (26% για το εικονικό φάρμακο, 13% για την τεριφλουνομίδη).

Η τεριφλουνομίδη μείωσε τον κίνδυνο κλινικής υποτροπής κατά 34% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, χωρίς επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας ( $p = 0,29$ ) (Πίνακας 2). Στην προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας, η τεριφλουνομίδη πέτυχε στατιστικά σημαντική μείωση του συνδυασμένου κινδύνου κλινικής υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI κατά 43% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0,04$ ) (Πίνακας 2).

Η τεριφλουνομίδη μείωσε σημαντικά τον αριθμό των νέων και αυξανόμενων σε μέγεθος T2 βλαβών ανά τομογραφία κατά 55% ( $p=0,0006$ ) (post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις: 34%,  $p=0,0446$ ) και τον αριθμό των T1 βλαβών που προσλαμβάνουν γαδολίνιο ανά τομογραφία κατά 75% ( $p < 0,0001$ ) (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2 - Κλινικά αποτελέσματα και αποτελέσματα MRI της μελέτης EFC11759/TERIKIDS**

Πληθυσμός ITT της EFC11759	Τεριφλουνομίδη (N=109)	Εικονικό φάρμακο (N=57)
<b>Κλινικά καταληκτικά σημεία</b>		
Χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή, Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής την Εβδομάδα 96 <i>Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής την Εβδομάδα 48</i>	0,39 (0,29, 0,48) <i>0,30 (0,21, 0,39)</i>	0,53 (0,36, 0,68) <i>0,39 (0,30, 0,52)</i>
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,66 (0,39, 1,11) <sup>^</sup>	
Χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη κλινική υποτροπή ή την υψηλή ενεργότητα στην MRI, Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI την Εβδομάδα 96 <i>Πιθανότητα (95%CI) επιβεβαιωμένης υποτροπής ή υψηλής ενεργότητας στην MRI την Εβδομάδα 48</i>	0,51 (0,41, 0,60) <i>0,38 (0,29, 0,47)</i>	0,72 (0,58, 0,82) <i>0,56 (0,42, 0,68)</i>
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,57 (0,37, 0,87)*	
<b>Κύρια καταληκτικά σημεία στην MRI</b>		
Προσαρμοσμένος αριθμός νέων ή αυξανόμενων σε μέγεθος T2 βλαβών, Εκτίμηση (95% CI) <i>Εκτίμηση (95% CI), post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις</i>	4,74 (2,12, 10,57) <i>3,57 (1,97, 6,46)</i>	10,52 (4,71, 23,50) <i>5,37 (2,84, 10,16)</i>
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) <i>Σχετικός κίνδυνος (95% CI), post-hoc ανάλυση προσαρμοσμένη επίσης ως προς τις αρχικές T2 μετρήσεις</i>	0,45 (0,29, 0,71)** <i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Προσαρμοσμένος αριθμός T1 βλαβών που προσλαμβάνουν Gd, Εκτίμηση (95% CI)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,25 (0,13, 0,51)***	
<sup>^</sup> $p \geq 0,05$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, * $p < 0,05$ , ** $p < 0,001$ , *** $p < 0,0001$ Η πιθανότητα βασίστηκε σε εκτίμηση Kaplan-Meier και η Εβδομάδα 96 ήταν το τέλος της θεραπείας της μελέτης (EOT).		

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το AUBAGIO σε παιδιά ηλικίας από τη γέννησή τους έως μικρότερα των 10 ετών στην αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες στην παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση, έπειτα από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (περίπου 100%).

Η τροφή δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης.

Σύμφωνα με τις μέσες προβλεπόμενες παραμέτρους φαρμακοκινητικής που υπολογίστηκαν από την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση (PopPK) με τη χρήση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ΠΣ, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης προσεγγίζεται αργά [δηλαδή περίπου 100 ημέρες (3,5 μήνες) μέχρι την επίτευξη του 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης] και ο εκτιμώμενος λόγος άθροισης της AUC είναι περίπου 34 φορές επιπλέον.

### Κατανομή

Η τεριφλουνομίδα δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος (>99%), πιθανότατα στη λευκοματίνη και κατανέμεται κυρίως στο πλάσμα. Ο όγκος κατανομής είναι 11 l μετά από μία ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Ωστόσο, αυτό αποτελεί πιθανότατα υποεκτίμηση, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε εκτεταμένη κατανομή στα όργανα αρουραίων.

### Βιομετασχηματισμός

Η τεριφλουνομίδα μεταβολίζεται σε μέτριο βαθμό και αποτελεί το μόνο συστατικό που ανιχνεύεται στο πλάσμα. Η κύρια οδός βιομετασχηματισμού της τεριφλουνομίδης είναι η υδρόλυση, με δευτερεύουσα οδό την οξειδωση. Οι δευτερεύουσες οδοί είναι η οξειδωση, η N-ακετυλίωση και η σύζευξη μεθειικά.

### Αποβολή

Η τεριφλουνομίδα απεκκρίνεται στη γαστρεντερική οδό, κυρίως μέσω της χολής, ως αμετάβλητη δραστική ουσία και πιθανότατα με άμεση έκκριση. Η τεριφλουνομίδα είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής BCRP, ο οποίος πιθανόν να συμβάλλει στην άμεση έκκριση. Σε διάστημα 21 ημερών, το 60,1% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα (37,5%) και τα ούρα (22,6%). Μετά τη διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης με χολεστυραμίνη, ανακτήθηκε επιπλέον ποσοστό 23,1% (κυρίως στα κόπρανα). Βάσει μεμονωμένης πρόβλεψης των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με χρήση του μοντέλου PopPK της τεριφλουνομίδης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΣ, η διάμεση τιμή  $t_{1/2z}$  ήταν περίπου 19 ημέρες μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 14 mg. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κάθαρση της τεριφλουνομίδης είναι 30,5 ml/h.

#### *Διαδικασία ταχείας απομάκρυνσης: χολεστυραμίνη και ενεργοποιημένος άνθρακας*

Η αποβολή της τεριφλουνομίδης από την κυκλοφορία μπορεί να επιταχυνθεί με τη χορήγηση χολεστυραμίνης ή ενεργοποιημένου άνθρακα, πιθανότατα μέσω της διακοπής των διαδικασιών επαναπορρόφησης σε επίπεδο εντέρου. Οι συγκεντρώσεις τεριφλουνομίδης που μετρήθηκαν στο πλαίσιο μιας διαδικασίας 11 ημερών με σκοπό την επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης με 8 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα, 4 g χολεστυραμίνης, τρεις φορές την ημέρα ή 50 g ενεργοποιημένου άνθρακα, δύο φορές την ημέρα, έπειτα από διακοπή της αγωγής με τεριφλουνομίδα κατέδειξαν ότι τα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα ήταν αποτελεσματικά στην επιτάχυνση της απομάκρυνσης της τεριφλουνομίδης, οδηγώντας σε πάνω από 98% μείωση των

συγκεντρώσεων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα και με τη χολεστυραμίνη να επιδεικνύει ταχύτερη δράση από τον άνθρακα. Μετά τη διακοπή της τεριφλουνομίδης και τη χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g τρεις φορές την ημέρα, η συγκέντρωση τεριφλουνομίδης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 52% στο τέλος της ημέρας 1, κατά 91% στο τέλος της ημέρας 3, κατά 99,2% στο τέλος της ημέρας 7 και κατά 99,9% με την ολοκλήρωση της ημέρας 11. Η επιλογή μεταξύ των 3 διαδικασιών αποβολής εξαρτάται από την ανοχή του ασθενούς. Εάν η χορήγηση χολεστυραμίνης 8 g, τρεις φορές ημερησίως, δεν είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να χορηγηθεί δόση χολεστυραμίνης 4 g τρεις φορές την ημέρα. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ενεργοποιημένος άνθρακας (οι 11 ημέρες δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι διαδοχικές, εκτός εάν επιβάλλεται η ταχεία μείωση των συγκεντρώσεων τεριφλουνομίδης στο πλάσμα).

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση μετά την από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης 7 έως 14 mg.

#### Χαρακτηριστικά σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

##### *Φύλο και ηλικιωμένοι*

Ορισμένες πηγές ενδογενούς μεταβλητότητας αναγνωρίστηκαν σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΠΣ βάσει της ανάλυσης PopPK: ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο, φυλή και επίπεδα λευκοματίνης και χολερυθρίνης. Εντούτοις, η επίδραση αυτών των παραγόντων παραμένει περιορισμένη ( $\leq 31\%$ ).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η τεριφλουνομίδα αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της τεριφλουνομίδης. Συνεπώς, δεν προβλέπεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος  $>40$  kg που έλαβαν αγωγή με δόση 14 mg άπαξ ημερησίως, οι εκθέσεις σε σταθερή κατάσταση ήταν στο εύρος που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με το ίδιο δοσολογικό σχήμα.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος  $\leq 40$  kg, η αγωγή με δόση 7 mg άπαξ ημερησίως (βάσει περιορισμένων κλινικών δεδομένων και προσομοιώσεων) οδήγησε σε εκθέσεις σταθερής κατάστασης στο εύρος που παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με 14 mg άπαξ ημερησίως.

Οι παρατηρούμενες κατώτατες συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση ποίκιλαν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των ατόμων, όπως έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες ασθενείς με ΠΣ.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση τεριφλουνομίδης σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους για διάστημα 3, 6 και 12 μηνών, αντίστοιχα, έδειξε ότι η τοξικότητα εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, στα λεμφοειδή όργανα, στη στοματική κοιλότητα/γαστρεντερική οδό, στα αναπαραγωγικά όργανα και στο πάγκρεας. Παρατηρήθηκαν επίσης ενδείξεις οξειδωτικής δράσης στα ερυθροκύτταρα. Αναιμία, μειωμένοι αριθμοί αιμοπεταλίων και επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, μεταξύ άλλων λευκοπενία, λεμφοπενία και δευτερογενείς λοιμώξεις, συσχετίστηκαν με τις επιδράσεις στο μυελό των οστών ή/και στα λεμφοειδή όργανα. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις



αντανακλούν τον βασικό τρόπο δράσης της ουσίας (αναστολή των διαιρούμενων κυττάρων). Τα ζώα επιδεικνύουν μεγαλύτερη ευαισθησία σε σχέση με τον άνθρωπο στη φαρμακολογία, επομένως και στην τοξικότητα της περιφλουνομίδης. Συνεπώς, η τοξικότητα στα ζώα διαπιστώθηκε σε επίπεδα έκθεσης αντίστοιχα ή χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επίπεδα στον άνθρωπο.

#### Ενδεχόμενη γονοτοξικότητα και καρκινογόνος δράση

Η περιφλουνομίδα δεν ήταν μεταλλαξιογόνος *in vitro* ή κλαστογόνος *in vivo*. Η κλαστογονικότητα που παρατηρήθηκε *in vitro* θεωρήθηκε έμμεση επίδραση οφειλόμενη στην ανομοιογένεια της δεξαμενής νουκλεοτιδίων που προκύπτει από τη φαρμακολογία της αναστολής της DHO-DH. Ο ελάσσων μεταβολίτης TFMA (4-τριφθορομεθυλανιλίνη) προκάλεσε μεταλλαξιογένεση και κλαστογένεση *in vitro* αλλά όχι *in vivo*.

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντικούς.

#### Τοξικότητα στην αναπαραγωγή

Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε στους αρουραίους, παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της περιφλουνομίδης στα ανδρικά αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες περιλαμβάνουν το μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων. Δεν υπήρξαν εξωτερικές δυσπλασίες στους απογόνους αρσενικών αρουραίων στους οποίους είχε χορηγηθεί περιφλουνομίδα πριν από το ζευγάρι με θηλυκούς αρουραίους που δεν είχαν λάβει την ουσία. Η περιφλουνομίδα ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε δόσεις που εμπίπτουν στο θεραπευτικό εύρος τιμών για τον άνθρωπο. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους απογόνους παρατηρήθηκαν επίσης όταν η περιφλουνομίδα χορηγήθηκε σε έγκυους αρουραίους κατά την κύηση και τη γαλουχία. Ο κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας οφειλόμενης στον άνδρα λόγω της θεραπείας με περιφλουνομίδα θεωρείται χαμηλός. Η εκτιμώμενη έκθεση του πλάσματος των θήλεων ατόμων μέσω του σπέρματος ενός άνδρα που έλαβε θεραπεία αναμένεται πως είναι 100 φορές χαμηλότερη από ότι με την έκθεση του πλάσματος μετά τη λήψη 14 mg περιφλουνομίδης από του στόματος.

#### Τοξικότητα σε νεαρά ζώα

Αρουραίοι νεαρής ηλικίας που έλαβαν περιφλουνομίδα από στόματος για 7 εβδομάδες από τον απογαλακτισμό έως τη σεξουαλική ωρίμανση δεν εμφάνισαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη, τη σωματική ή νευρολογική ανάπτυξη, τη μάθηση και τη μνήμη, την κινητική δραστηριότητα, τη σεξουαλική ανάπτυξη ή τη γονιμότητα. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιελάμβαναν αναιμία, μείωση της λεμφοειδικής ανταπόκρισης, δόσοεξαρτώμενη μείωση της εξαρτώμενης από τα Τ κύτταρα αντισωματική ανταπόκριση και μεγάλη μείωση των επιπέδων των IgM και IgG, και ήταν γενικά σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ενήλικες αρουραίους. Ωστόσο, η αύξηση των Β κυττάρων που παρατηρήθηκε σε νεαρούς αρουραίους δεν παρατηρήθηκε σε ενήλικες αρουραίους. Η σημασία αυτής της διαφοράς είναι άγνωστη, ωστόσο καταδείχθηκε πλήρης αναστρεψιμότητα όπως και για τα περισσότερα από τα άλλα ευρήματα. Λόγω της υψηλής ευαισθησίας των ζώων στην περιφλουνομίδα, οι νεαροί αρουραίοι εκτέθηκαν σε χαμηλότερα επίπεδα από εκείνα στα παιδιά και τους εφήβους με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

λακτόζη μονοϋδρική  
άμυλο αραβοσίτου  
κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου (τύπου Α)

υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
μαγνήσιο στεατικό

### Επικάλυψη δισκίου

*Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 7 mg*  
υπρομελλόζη  
διοξειδίο (E171)  
τάλκης  
πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)  
σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)

*Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 14 mg*  
υπρομελλόζη  
τιτανίου διοξειδίο (E171)  
τάλκης  
πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλα (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) και συσκευασμένες σε κουτί που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

### AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο τοποθετημένες σε καρτέλες (14 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) και συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 14, 28, 84 (3 καρτέλες των 28) και 98 (7 καρτέλες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διάτρητες κυψέλες, μονάδων δόσης από πολυαμίδιο/αλουμίνιο/πολυβινυλοχλωρίδιο - αλουμίνιο, σε κουτιά που περιέχουν 10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AUBAGIO 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/13/838/006 28 δισκία

AUBAGIO 14 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Μαΐου 2018

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

29/08/2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.