

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AUBAGIO 7 mg compresse rivestite con film  
AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AUBAGIO 7 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 7 mg di teriflunomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascuna compressa contiene 72 mg di lattosio (come monoidrato).

AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 14 mg di teriflunomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

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).

AUBAGIO 7 mg compresse rivestite con film

Compresse da 7,5 mm di forma esagonale rivestite con film, di colore verdastro molto chiaro-grigio bluastrò tendente al verdastro-blu chiaro, con la scritta "7" impressa su un lato e il logo aziendale inciso sull'altro.

AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film

Compresse da 7,5 mm di forma pentagonale rivestite con film, 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 e pediatrici di età pari o superiore a 10 anni 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

### *Adulti*

Negli adulti, la dose raccomandata di teriflunomide è di 14 mg una volta al giorno.

### *Popolazione pediatrica (almeno 10 anni)*

Nei pazienti pediatrici (di età pari o superiore a 10 anni), la dose raccomandata dipende dal peso corporeo:

- Pazienti pediatrici con peso corporeo >40 kg: 14 mg una volta al giorno.
- Pazienti pediatrici con peso corporeo ≤40 kg: 7 mg una volta al giorno.

I pazienti pediatrici che raggiungono un peso corporeo stabile superiore a 40 kg devono passare a 14 mg una volta al giorno.

Le compresse rivestite con film possono essere assunte con o senza cibo.

### 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 severa non sottoposti a dialisi.

I pazienti con compromissione renale severa 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 severa (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica (meno di 10 anni di età)*

La sicurezza e l'efficacia di teriflunomide nei bambini di età inferiore a 10 anni non sono state stabilite. 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.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Pazienti con compromissione epatica severa (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 severa, 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 severa fino alla risoluzione (vedere paragrafo 4.4).

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

Pazienti con ipoproteinemia severa, 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 almeno ogni 4 settimane durante i primi 6 mesi di trattamento e con regolarità successivamente
  - Considerare un monitoraggio aggiuntivo quando AUBAGIO viene somministrato a pazienti con patologie epatiche preesistenti, somministrato con altri farmaci potenzialmente epatotossici 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. Gli enzimi epatici devono essere valutati ogni due settimane durante i primi 6 mesi di trattamento e successivamente almeno ogni 8 settimane per almeno 2 anni dall'inizio del trattamento.
  - 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.

Durante il trattamento con teriflunomide sono stati osservati casi di danno epatico indotto da farmaci (DILI), a volte pericolosi per la vita. La maggior parte dei casi di DILI si è verificata con tempo di insorgenza di diverse settimane o diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con teriflunomide, ma DILI può verificarsi anche con un uso prolungato.

Il rischio di aumenti degli enzimi epatici e DILI con teriflunomide può essere maggiore nei pazienti con patologie epatiche preesistenti, trattamento concomitante con altri farmaci epatotossici e/o consumo di notevoli quantità di alcool. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di danno epatico.

Il trattamento con teriflunomide deve essere interrotto e si deve prendere in considerazione una procedura di eliminazione accelerata se si sospetta una lesione al fegato. In caso di conferma di enzimi epatici elevati (oltre tre volte l'ULN), il trattamento con teriflunomide deve essere interrotto.

In caso di interruzione del trattamento, è necessario eseguire esami del fegato fino alla normalizzazione dei livelli di transaminasi.

### 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 severa.

### 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. I pazienti che risultano positivi allo screening per la tubercolosi devono essere trattati in base alla pratica clinica standard prima di iniziare la terapia.

### Reazioni respiratorie

Malattia polmonare interstiziale (ILD) così come casi di ipertensione polmonare sono stati riportati con teriflunomide dopo l'immissione in commercio del medicinale.

Il rischio potrebbe essere maggiore nei pazienti con una storia di ILD.

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

È 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 deve essere disponibile un emocromo completo recente con formula leucocitaria e conta delle piastrine; l'emocromo completo deve essere inoltre valutato durante la terapia 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

Con Aubagio sono stati segnalati casi di gravi reazioni cutanee, a volte fatali, incluse sindrome di Stevens Johnson (SJS) e necrolisi tossica epidermica (TEN), e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS).

Se si osservano reazioni cutanee e/o mucosali (stomatite ulcerosa) che suscitano il sospetto di reazioni cutanee severe maggiori generalizzate (sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica-sindrome di Lyell, o reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici), 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, devono essere prese 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.

### 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.

### Popolazione pediatrica

#### *Pancreatite*

Nella sperimentazione clinica pediatrica sono stati osservati casi di pancreatite, alcuni di essi acuti, nei pazienti che ricevevano teriflunomide (vedere paragrafo 4.8). I sintomi clinici includevano dolore addominale, nausea e/o vomito. In questi pazienti, l'amilasi e la lipasi nel siero risultavano elevate. Il tempo di insorgenza variava da alcuni mesi fino a tre anni. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite. In caso di sospetta pancreatite, è necessario misurare i valori degli enzimi pancreatici e dei parametri di laboratorio correlati. Se la pancreatite è confermata, teriflunomide deve essere interrotta e deve essere avviata una procedura di eliminazione accelerata (vedere paragrafo 5.2).

### Lattosio

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

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## 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 ivermectina, 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<sub>0-24</sub> dell'etinilestradiolo (rispettivamente di 1,58 e di 1,54 volte) e della  $C_{max}$  e dell'AUC<sub>0-24</sub> 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 di 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. Le bambine e/o i genitori/caregiver delle bambine devono essere informati della necessità di contattare il medico una volta che la bambina in trattamento con AUBAGIO abbia il menarca. Alle pazienti che entrano in età fertile deve essere fornita consulenza sulla contraccezione e sul potenziale rischio per il feto. Deve essere preso in considerazione il rinvio a un ginecologo.

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; la paziente deve interrompere l'assunzione di AUBAGIO, 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

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con teriflunomide (7 mg e 14 mg) sono state: cefalea (17,8%, 15,7%), diarrea (13,1%, 13,6%), ALT aumentata (13%, 15%), nausea (8%, 10,7%) e alopecia (9,8%, 13,5%). In generale, cefalea, diarrea, nausea e alopecia, sono risultate da lievi a moderate, transitorie e raramente hanno causato l'interruzione del trattamento.

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 quando si prescrive teriflunomide a pazienti affetti da SM.

### Tabella delle reazioni avverse

Teriflunomide è stata valutata in un totale di 2.267 pazienti esposti a teriflunomide (1.155 a teriflunomide 7 mg e 1.112 a teriflunomide 14 mg) una volta al giorno per una durata mediana di circa 672 giorni in quattro studi controllati con placebo (1.045 e 1.002 pazienti per teriflunomide 7 mg e 14 mg, rispettivamente) e uno studio di confronto con farmaco attivo (110 pazienti in ciascuno dei gruppi di trattamento con teriflunomide) in pazienti adulti con forme recidivanti di SM (Sclerosi multipla recidivante, RMS).

Di seguito sono elencate le reazioni avverse segnalate con AUBAGIO in studi controllati con placebo in pazienti adulti, segnalate con teriflunomide 7 mg o 14 mg da studi clinici in pazienti adulti. Le categorie di frequenza erano definite secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,

<1/10), non comune ( $\geq 1/1.000$ , <1/100), raro ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Ra ro	Molto raro	Frequenz a 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 <sup>a</sup>			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia <sup>b</sup> , 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		Iperensione <sup>b</sup>				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Malattia polmonare interstiziale			Iperension e polmonare
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea	Pancreatite <sup>b,c</sup> , Dolore addominale superiore, Vomito, Mal di denti	Stomatite, Colite			

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Frequenza non nota</b>
Patologie epatobiliari	Aumento di alanina aminotransferasi (ALT) <sup>b</sup>	Aumento di gamma-glutamilttransferasi (GGT) <sup>b</sup> , Aumento di aspartato aminotransferasi <sup>b</sup>		Epatiche acute		Danno epatico da farmaci (DILI)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Dislipidemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia	Eruzione cutanea, Acne	Patologie delle unghie, Psoriasi (inclusa la forma pustolosa) <sup>a,b</sup> Reazioni cutanee severe <sup>a</sup>			
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 <sup>a</sup>				
Esami diagnostici		Calo ponderale, diminuzione della conta dei neutrofili <sup>b</sup> , diminuzione della conta leucocitaria <sup>b</sup> , Creatin fosfochinasi ematica aumentata				
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Dolore post-traumatico			

<sup>a</sup> fare riferimento alla descrizione dettagliata nella sezione relativa

<sup>b</sup> vedere paragrafo 4.4

° in base a uno studio clinico controllato condotto in pazienti pediatriche la frequenza è “comune” nei bambini; la frequenza è “non comune” negli adulti

### 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 in pazienti adulti si è osservato:

<b>Aumento dell'ALT (in base ai dati di laboratorio) rispetto allo stato basale - popolazione di sicurezza in studi controllati con placebo</b>		
	<b>placebo (N=997)</b>	<b>teriflunomide 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 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 in pazienti adulti 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 in pazienti adulti, 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 in pazienti adulti, è stata osservata una riduzione della conta leucocitaria media (<15% rispetto ai livelli basali, diminuzione prevalentemente di neutrofili e linfociti), sebbene in alcuni pazienti sia stata riscontrata una diminuzione maggiore. La riduzione nella conta media rispetto al basale si è verificata durante le prime 6 settimane, quindi i valori si sono stabilizzati nel tempo durante il trattamento, ma a livelli inferiori (una riduzione inferiore al 15% rispetto ai valori basali). L'effetto sui globuli rossi (<2%) e sulla conta piastrinica (<10%) è risultato meno pronunciato.

### *Neuropatia periferica*

Nel corso di studi controllati con placebo in pazienti adulti, 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 in pazienti adulti, 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.

### *Psoriasi*

Negli studi controllati con placebo, la frequenza della psoriasi è stata pari rispettivamente a 0,3%, 0,3% e 0,4% nei gruppi placebo, teriflunomide 7 mg e teriflunomide 14 mg.

### *Patologie gastrointestinali*

La pancreatite è stata segnalata in maniera non frequente successivamente alla commercializzazione di teriflunomide negli adulti, inclusi casi di pancreatite necrotizzante e pseudocisti pancreatiche. Gli eventi pancreatici possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con teriflunomide e possono portare al ricovero in ospedale e/o possono richiedere un trattamento correttivo.

### Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza osservato nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 10 e 17 anni) che ricevevano teriflunomide ogni giorno è risultato simile a quello dei pazienti adulti. Tuttavia, nello studio pediatrico (166 pazienti: 109 nel gruppo teriflunomide e 57 nel gruppo placebo), sono stati segnalati casi di pancreatite nell'1,8% (2/109) dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto all'assenza di casi nel gruppo placebo, nel corso della fase di doppio cieco. Uno di questi eventi ha causato il ricovero in ospedale e ha richiesto un trattamento correttivo. Nei pazienti pediatrici trattati con teriflunomide nella fase in aperto dello studio, sono stati segnalati altri 2 casi di pancreatite (uno di essi come evento grave, l'altro come evento non grave di lieve intensità) e un caso di pancreatite acuta grave (con pseudo-papilloma). In due di questi tre pazienti, la pancreatite ha richiesto il ricovero in ospedale. I sintomi clinici includevano dolore addominale, nausea e/o vomito e i pazienti presentavano livelli elevati di amilasi e lipasi nel siero. Tutti i pazienti si sono ripresi dopo l'interruzione del trattamento, la procedura di eliminazione accelerata (vedere paragrafo 4.4) e il trattamento correttivo.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate più frequentemente nella popolazione pediatrica rispetto alla popolazione adulta:

- È stata segnalata alopecia nel 22,0% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto al 12,3% dei pazienti trattati con placebo.
- Sono state segnalate infezioni nel 66,1% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto al 45,6% dei pazienti trattati con placebo. Tra queste, rinofaringite e infezioni del tratto respiratorio superiore sono state segnalate più frequentemente nei pazienti trattati con teriflunomide.

- È stato segnalato un aumento della CPK nel 5,5% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte dei casi era associata a esercizio fisico documentato.
- È stata segnalata parestesia nell'11,0% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con placebo.
- È stato segnalato dolore addominale nell'11,0% dei pazienti trattati con teriflunomide rispetto all'1,8% dei pazienti trattati con placebo.

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 diidrorotato deidrogenasi (DHO-DH), che si collega funzionalmente con la catena respiratoria. In conseguenza dell'inibizione, teriflunomide generalmente riduce la proliferazione delle cellule in rapida divisione che dipendono dalla 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  $0,3 \times 10^9/l$ , che si è verificata nei primi 3 mesi di trattamento; i livelli sono stati mantenuti fino alla fine del trattamento.

### *Potenziale di prolungamento dell'intervallo QT*

In uno studio di valutazione dell'intervallo QT controllato con placebo, condotto in soggetti sani, 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 adulti affetti da SMR.

Nello studio TEMSO, complessivamente 1.088 pazienti affetti da SMR sono stati randomizzati a 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) di teriflunomide o placebo (n=363) per una durata di 108 settimane. Tutti i pazienti presentavano una diagnosi confermata di SM (definita in base ai criteri di McDonald (2001)), mostravano un andamento clinico recidivante, con o senza progressione, e sono incorsi in almeno 1 recidiva nell'anno precedente allo studio o in almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti allo studio. All'ingresso nello studio, i pazienti avevano un punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS)  $\leq 5,5$ . L'età media della popolazione dello studio era di 37,9 anni. La maggior parte dei pazienti (91,5%) mostrava una forma recidivante - 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 1.169 pazienti affetti da SMR sono stati randomizzati a 7 mg (n=408) o 14 mg (n=372) di teriflunomide o placebo (n=389) per una durata variabile del trattamento terminato 48 settimane dopo la randomizzazione dell'ultimo paziente. Tutti i pazienti presentavano una diagnosi confermata di SM (definita in base ai criteri di McDonald (2005)), mostravano un andamento clinico recidivante, con o senza progressione, e sono incorsi in almeno 1 recidiva nell'anno precedente allo studio o in almeno 2 recidive nei 2 anni precedenti allo studio. All'ingresso nello studio, i pazienti avevano un punteggio della Expanded Disability Status Scale (EDSS)  $\leq 5,5$ . L'età media della popolazione dello studio era di 37,9 anni. La maggior parte dei pazienti (97,5%) mostrava una forma recidivante - 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 358	Placebo 363	Teriflunomide 14 mg 370	Placebo 388
<b>Outcome clinici</b>				
Tasso annualizzato di recidive	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Differenza di rischio (CI<sub>95%</sub>)</i>	-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%
<i>Rapporto di rischio (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
Progressione della disabilità sostenuta per 3 mesi settimana 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
<i>Rapporto di rischio (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
Progressione della disabilità sostenuta per 6 mesi settimana 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
<i>Rapporto di rischio (CI<sub>95%</sub>)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
<b>Endpoint di RM</b>				
Variazione del carico di malattia settimana 108 <sup>(1)</sup>	0,72	2,21		
<i>Variazione rispetto al placebo</i>	67%***			
Numero medio di lesioni captanti il gadolinio alla settimana 108	0,38	1,18	Non misurata	
<i>Variazione rispetto al placebo (CI<sub>95%</sub>)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Numero di lesioni attive esclusive per esame	0,75	2,46		
<i>Variazione rispetto al placebo (CI<sub>95%</sub>)</i>	69%, (59%; 77%)****			

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

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

Efficacia nei pazienti con 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 immutata 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 (ricidiva). 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 ricidiva 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<sup>a</sup> 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

#### *Bambini e adolescenti (da 10 a 17 anni di età)*

Lo studio EFC11759/TERIKIDS era uno studio internazionale in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti pediatriche di età compresa tra 10 e 17 anni affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente, che ha valutato dosi giornaliere di teriflunomide (aggiustate per ottenere un'esposizione equivalente alla dose di 14 mg negli adulti) per un massimo di 96 settimane, seguito da un periodo di estensione in aperto. Tutti i pazienti hanno manifestato almeno 1 ricidiva nel corso di 1 anno o almeno 2 ricidive nei 2 anni precedenti allo studio. Sono state eseguite valutazioni neurologiche allo screening e ogni 24 settimane fino al completamento e durante le visite non programmate dovute a sospette ricidive. I pazienti con ricidiva clinica o elevate attività RMN di almeno 5 lesioni in T2 nuove o allargate in 2 scansioni consecutive sono entrati prima delle 96 settimane al periodo di estensione in aperto per garantire il trattamento attivo. L'endpoint primario è stato il tempo trascorso tra la randomizzazione e la prima ricidiva clinica. Il tempo alla prima ricidiva clinica confermata o all'elevata attività RMN, a seconda di quale delle due si fosse verificato prima, è stato predefinito come analisi di sensibilità, in quanto include sia le condizioni cliniche che le condizioni RMN per il passaggio al periodo di estensione in aperto.

È stato randomizzato un totale di 166 pazienti con un rapporto 2:1 per ricevere teriflunomide (n=109) o placebo (n=57). All'ingresso, i pazienti dello studio presentavano un punteggio EDSS ≤5,5; l'età media era di 14,6 anni; il peso medio era di 58,1 kg; la durata media della patologia alla diagnosi era di 1,4 anni; la media delle lesioni in T1 captanti il gadolinio per scansione RMN era 3,9 al basale. Tutti i pazienti presentavano SM recidivante-remittente con un punteggio EDSS mediano di 1,5 al basale. Il tempo di trattamento medio è stato di 362 giorni con il placebo e 488 giorni con teriflunomide. Il passaggio dal periodo in doppio cieco al trattamento in aperto a causa dell'elevata attività RMN è risultato più frequente del previsto, e più frequente e precoce nel gruppo placebo rispetto al gruppo teriflunomide (26% nel gruppo placebo, 13% nel gruppo teriflunomide).

Teriflunomide ha ridotto il rischio di ricidiva clinica del 34% rispetto al placebo, senza raggiungere significatività statistica (p=0,29) (Tabella 2). Nell'analisi di sensibilità predefinita, teriflunomide ha raggiunto una riduzione statisticamente significativa nel rischio combinato di ricidiva clinica o elevata attività RMN del 43% rispetto al placebo (p=0,04) (Tabella 2).

Teriflunomide ha ridotto significativamente il numero di lesioni in T2 nuove e allargate per scansione del 55% (p=0,0006) (l'analisi post-hoc è stata inoltre aggiustata secondo i conteggi T2 al basale: 34%, p=0,0446) e il numero di lesioni in T1 captanti il gadolinio per scansione del 75% (p<0,0001) (Tabella 2).

**Tabella 2 - Risultati clinici e RMN di EFC11759/TERIKIDS**

Popolazione ITT EFC11759	Teriflunomide (N=109)	Placebo (N=57)
<b>Endpoint clinici</b>		
Tempo alla prima recidiva clinica confermata, Probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata alla Settimana 96 <i>Probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata alla Settimana 48</i>	0,39 (0,29, 0,48) 0,30 (0,21, 0,39)	0,53 (0,36, 0,68) 0,39 (0,30, 0,52)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,66 (0,39, 1,11) <sup>^</sup>	
Tempo alla prima recidiva clinica confermata o elevata attività RMN, probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata o dell'elevata attività RMN alla Settimana 96 <i>Probabilità (IC al 95%) della recidiva confermata o dell'elevata attività RMN alla Settimana 48</i>	0,51 (0,41, 0,60) 0,38 (0,29, 0,47)	0,72 (0,58, 0,82) 0,56 (0,42, 0,68)
Rapporto di rischio (IC al 95%)	0,57 (0,37, 0,87)*	
<b>Endpoint RMN chiave</b>		
Numero aggiustato di lesioni in T2 nuove o allargate, Stima (IC al 95%) Stima (IC al 95%), <i>anche analisi post-hoc aggiustata secondo i conteggi T2 al basale</i>	4,74 (2,12, 10,57) 3,57 (1,97, 6,46)	10,52 (4,71, 23,50) 5,37 (2,84, 10,16)
Rischio relativo (IC al 95%) Rischio relativo (IC al 95%), <i>anche analisi post-hoc aggiustata secondo i conteggi T2 al basale</i>	0,45 (0,29, 0,71)** 0,67 (0,45, 0,99)*	
Numero aggiustato di lesioni in T1 captanti il gadolinio, Stima (IC al 95%)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Rischio relativo (IC al 95%)	0,25 (0,13, 0,51)***	
<sup>^</sup> p≥0,05 in confronto al placebo, * p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 La probabilità è basata sullo stimatore di Kaplan-Meier e la Settimana 96 indica il trattamento di fine studio (EOT).		

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).

## 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 sostanza attiva immodificata 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 e anziani*

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

### *Compromissione epatica*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Popolazione pediatrica*

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo >40 kg trattati con 14 mg una volta al giorno, le esposizioni allo steady state erano comprese nell'intervallo osservato nei pazienti adulti trattati con lo stesso regime di dosaggio.

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo ≤40 kg, il trattamento con 7 mg una volta al giorno (in base ai limitati dati clinici e alle simulazioni) ha portato a esposizioni allo steady state comprese nell'intervallo osservato nei pazienti adulti trattati con 14 mg una volta al giorno.

Le concentrazioni minime allo steady state osservate sono state altamente variabili tra gli individui, come osservato nei pazienti adulti affetti da SM.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità da dose ripetuta

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.

#### Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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.

#### Tossicità della riproduzione

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.

## Tossicità negli animali giovani

I ratti giovani che hanno ricevuto teriflunomide per via orale per 7 settimane dallo svezzamento fino alla maturità sessuale non hanno mostrato effetti avversi su crescita, sviluppo fisico e neurologico, apprendimento e memoria, attività locomotoria, sviluppo sessuale o fertilità. Gli effetti avversi comprendevano anemia, riduzione della responsività linfoide, riduzione dose-dipendente della risposta anticorpale T-dipendente e considerevole riduzione delle concentrazioni di IgM e IgG, generalmente coincidenti con le osservazioni degli studi di tossicità a dose ripetuta effettuati nei ratti adulti. Tuttavia, l'aumento delle cellule B osservato nei ratti giovani non è stato osservato nei ratti adulti. La significatività di questa differenza non è nota, ma è stata dimostrata la completa reversibilità, come per la maggior parte degli altri risultati. A causa dell'elevata sensibilità degli animali a teriflunomide, i ratti giovani sono stati esposti a livelli più bassi rispetto ai bambini e agli adolescenti alla dose umana massima raccomandata (MRHD).

## **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

##### *Compressa da 7 mg rivestita con film*

ipromellosa  
biossido di titanio (E171)  
talco  
macrogol 8000  
indigo carmine - lacca alluminio (E132)  
ossido di ferro giallo (E172)

##### *Compressa da 14 mg rivestita con film*

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

### AUBAGIO 7 mg compresse rivestite con film

Blister di poliamide/alluminio/poli(vinil cloruro)-alluminio inserite in confezioni wallet (28 compresse rivestite con film) e confezionate in una scatola di cartone contenente 28 compresse rivestite con film.

### AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film

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.

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

### AUBAGIO 7 mg compresse rivestite con film

EU/1/13/838/006 28 compresse

### AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film

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

## 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>

Agenzia Italiana del Farmaco



## **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

AUBAGIO 7 mg compresse rivestite con film

Opella Healthcare International SAS  
56, Route de Choisy  
60200  
Compiègne  
Francia

AUBAGIO 14 mg compresse rivestite con film

Opella Healthcare International SAS  
56, Route de Choisy  
60200  
Compiègne  
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 (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali ;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

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

#### • **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)
- Materiale educativo per gli operatori sanitari
- Scheda educativa per il paziente

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

1. Gli operatori sanitari, alla prima prescrizione e con regolarità durante il trattamento, 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 dell'inizio 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**
  - Ricordare alle donne potenzialmente fertili, comprese le adolescenti/i loro genitori o tutori, che AUBAGIO è controindicato nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano una contraccezione efficace durante e dopo il trattamento.
  - Valutare regolarmente il potenziale di gravidanza, anche nelle pazienti di età inferiore a 18 anni.
  - Informare le bambine e/o i loro genitori-tutori della necessità di contattare il medico che ha effettuato la prescrizione quando la bambina sottoposta a trattamento con AUBAGIO ha il menarca. Fornire consulenza alle nuove pazienti potenzialmente fertili sui metodi contraccettivi e sui potenziali rischi per il feto.
  - Verificare lo stato di gravidanza prima dell'inizio del trattamento
  - Educare le pazienti donne potenzialmente fertili circa la necessità di una contraccezione efficace durante e dopo il trattamento con teriflunomide
  - Ricordare alle pazienti di 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 AUBAGIO 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 effettuare l'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/rappresentanti legali una scheda educativa per il paziente, ivi compreso la necessità di annotare sulla stessa i propri recapiti, e di fornire una scheda educativa per il paziente sostitutiva, se necessario;

3. Un richiamo a discutere con il paziente il contenuto della scheda educativa per il paziente/rappresentante legale regolarmente ad 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 educativa 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 educativa per il paziente è in linea con le informazioni nel foglio illustrativo e contiene 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:

- Non deve essere usato dalle donne in gravidanza
- 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 su importanti eventi avversi:

- 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
- Di ricordare alle pazienti donne di riferire al medico se stanno allattando
- Un promemoria per le donne potenzialmente fertili comprese le ragazze e i loro genitori/tutori
  - Usare un efficace metodo contraccettivo durante e dopo il trattamento con teriflunomide
  - Il medico fornirà consulenza sui potenziali rischi per il feto e sulla necessità di un metodo contraccettivo efficace
  - Di interrompere immediatamente il trattamento con teriflunomide se sospettano di essere in gravidanza e di contattare immediatamente il medico
- Un promemoria per genitori/tutori o ragazze
  - Contattare il medico quando la ragazza ha il menarca per ottenere consulenza sul potenziale rischio per il feto e sulla necessità di misure contraccettive
- In caso di gravidanza
  - Ricordare sia alla paziente che al medico/operatori sanitari la procedura di eliminazione accelerata

- Ricordare sia alla paziente che al medico/operatori sanitari il registro di gravidanza (nei Paesi in cui tale registro è attivo)
  - Ricordare ai pazienti di mostrare la propria Scheda educativa per il paziente ai medici/operatori sanitari coinvolti nella cura (soprattutto in caso di emergenza medica e/o qualora vengano coinvolti nuovi medici/operatori sanitari).
  - Registrare la prima data di prescrizione ed i dettagli dei contatti del medico prescrittore.
3. Incoraggiare i pazienti a leggere con attenzione il foglietto illustrativo

Agenzia Italiana del Farmaco