



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-4204-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-014948-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014948-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TERFLIMIDA / TERIFLUNOMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, TERIFLUNOMIDA 14 mg; aprobada por Certificado N° 57.887.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TERFLIMIDA / TERIFLUNOMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, TERIFLUNOMIDA 14 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrante en los documentos: IF-2018-12215040-APN-DERM#ANMAT (Blister) – IF-2018-12214967-APN-DERM#ANMAT (Estuche) – IF-2018-12214812-APN-DERM#ANMAT (Etiqueta); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-12215144-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-12215259-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.887 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición

y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014948-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.27 09:21:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30718117884
Date: 2018.04.27 09:21:58 -0300

ORIGINAL



TERFLIMIDA®
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO - BLÍSTER

TUTEUR

TERIFLUNOMIDA 14 mg

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APROBADO

IF-2018-12215046-APROBADO
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12215040-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 21 de Marzo de 2018

Referencia: rótulo blister 14948-17-9 certif 57887

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.21 15:11:41 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.21 15:11:41 -03'00'

ORIGINAL



TERFLIMIDA®
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos Recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE

TERFLIMIDA®

TERIFLUNOMIDA 14 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Teriflunomida 14 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II White.

Conservar a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Santa Rosa N°3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.887

Lote:

Vto:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
ASOCIADO

Joselina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-12214967-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12214967-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 21 de Marzo de 2018

Referencia: rótulo estuche 14948-17-9 certif 57887

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30716117884
Date: 2018.03.21 15:11:29 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30716117884
Date: 2018.03.21 15:11:31 -03'00'

ORIGINAL



TERFLIMIDA®
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO - ETIQUETA

TERFLIMIDA®
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta
28 comprimidos recubiertos

Cada comprimido de **TERFLIMIDA®** contiene: Teriflunomida 14 mg. Excipientes: c.s.

Conservar a temperatura menor a 25°C.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Certificado N°: 57.887

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO V. BARROS
APODERADO

FARM. Jorgetta Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-12214812-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12214812-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 21 de Marzo de 2018

Referencia: rótulo etiqueta 14948-17-9 certif 57887.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117864
Date: 2018.03.21 15:11:09 -0300

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117864
Date: 2018.03.21 15:11:09 -0300

ORIGINAL



TERFLIMIDA[®]
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



TERFLIMIDA[®]
Teriflunomida 14 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **TERFLIMIDA[®]** contiene: Teriflunomida 14 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II white.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo. Clasificación ATC: L04AA31.

INDICACIONES

TERFLIMIDA[®] está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple (EM) remitente recurrente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH), necesaria para la síntesis *de novo* de la pirimidina. Como consecuencia, Teriflunomida bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados que necesitan la síntesis *de novo* de la pirimidina para expandirse. El mecanismo exacto por el cual Teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la Esclerosis Múltiple no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

Propiedades farmacodinámicas

Sistema inmunológico: Efectos en el número de células inmunológicas en la sangre: en los estudios controlados mediante placebo, Teriflunomida 14 mg una vez al día provocó una leve reducción media en el recuento de linfocitos de menos de $0,3 \times 10^9/l$. Esto se produjo en los 3 primeros meses de tratamiento y los niveles se mantuvieron hasta el final del mismo.

Potencial para prolongar el intervalo QT: En un estudio QT controlado mediante placebo realizado en sujetos sanos, Teriflunomida en concentraciones en estado estacionario no mostró ninguna capacidad para prolongar el intervalo QTcF en comparación con placebo: la mayor diferencia en el tiempo entre Teriflunomida y placebo fue de 3,45 ms, con un límite máximo de 6,45 ms en el IC 90%.

TUTEUR S.A. D.F.I.A.

ALBERTO C. BARROS
AUTORIZADO

Farm. Jorgelina Ferrini

Co-Directora Técnica

TUTEUR S.A.C.

IF-2018-12215144-APN-DERM#ANMAT

1

ORIGINAL



TERFLIMIDA[®]
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



Efecto en las funciones tubulares renales: En estudios controlados mediante placebo, se observaron descensos medios en el ácido úrico en suero en un intervalo de 20 a 30% en pacientes tratados con Teriflunomida en comparación con placebo. El descenso medio de fósforo en suero fue de alrededor del 10% en el grupo de Teriflunomida en comparación con placebo. Se considera que estos efectos están relacionados con un aumento de la excreción tubular renal y no están relacionados con los cambios en las funciones glomerulares.

Eficacia clínica y seguridad: La eficacia de Teriflunomida ha sido demostrada en dos estudios controlados con placebo, que evaluaron las dosis únicas diarias de Teriflunomida 7 mg y 14 mg en pacientes con EMR (Esclerosis Múltiple recurrente).

Un total de 1088 pacientes con EMR fueron aleatorizados en el estudio 1 para recibir 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) de Teriflunomida o placebo (n=363) durante 108 semanas. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM (basado en los criterios de McDonald, 2001), mostraron un curso clínico recurrente con o sin progresión, y experimentaron, al menos, 1 recidiva en el año anterior al ensayo; al menos, 2 recidivas en los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación de $\leq 5,5$ en la escala expandida de estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés). La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían Esclerosis Múltiple remitente- recurrente (91,5%), pero un subgrupo de pacientes cursaba con secundaria progresiva (4,7%) o esclerosis progresiva con recidiva (3,9%). La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4 con un 36,2% de los pacientes con lesiones realizadas con gadolinio (Gd) en la basal. La mediana de EDSS en el momento basal fue de 2,50; 249 pacientes (22,9%), tenían un EDSS $> 3,5$ en la basal. La media de la duración de la enfermedad, desde los primeros síntomas fue de 8,7 años. La mayoría de los pacientes (73%) no habían recibido medicación modificadora del curso de la enfermedad durante los dos años previos de entrar en el estudio. Los resultados del estudio se muestran en la **Tabla 1**.

Un total de 1169 pacientes con EMR fueron aleatorizados en el estudio 2 para recibir 7 mg (n=408) o 14 mg (n=372) de Teriflunomida o placebo (n=389) para una duración de tratamiento variable que finalizaba 48 semanas después del último paciente aleatorizado. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM (basado en los criterios de McDonald, 2005), mostraron un curso clínico recurrente con o sin progresión, y experimentaron, al menos, 1 recidiva en el año anterior al ensayo o, al menos, 2 recidivas en los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación de $\leq 5,5$ en la escala expandida de estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés).

La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían Esclerosis Múltiple remitente- recurrente (97,5%), pero un subgrupo de pacientes cursaba con secundaria progresiva (0,8%) esclerosis progresiva con recidiva (1,7%). La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4. No hay datos del número de lesiones realizadas con Gd en el momento basal. La mediana de EDSS en el momento basal fue de 2,50; 298 pacientes (25,5%) tenían un EDSS $> 3,5$ en la basal. La media de la duración de la enfermedad, desde los primeros síntomas fue de 8,0 años. La mayoría de los pacientes (67,2%) no habían recibido medicación modificadora del curso de la enfermedad durante los dos años previos de entrar en el estudio. Los resultados se muestran en la **Tabla 1**.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARRIOS
COORDINADOR

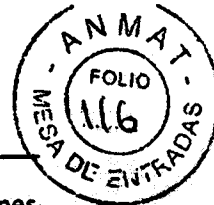
Farm. Jorgelina Ferrnli
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-12215144-APN-DERM#ANMAT

2



TERFLIMIDA[®]
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



menos 1 recidiva en el año previo mientras recibían la terapia y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en la RM cerebral o al menos 1 lesión realizada con Gd, o pacientes con una tasa anual de recidivas igual o mayor en el año anterior en comparación con los 2 años previos.

En un tercer estudio, doble ciego, controlado con placebo se evaluó una dosis diaria de Teriflunomida 7 mg y 14 mg, durante un máximo de 108 semanas, en pacientes con un primer evento clínico desmielinizante (mediana de edad 32,1 años). La variable principal fue el tiempo hasta un segundo episodio clínico (recaída). Un total de 618 pacientes fueron aleatorizados para recibir 7 mg (n=205) o 14 mg (n=216) de Teriflunomida o placebo (n=197). El riesgo de un segundo evento clínico en 2 años fue de un 35,9% en el grupo controlado con placebo y de un 24% en el grupo de Teriflunomida 14 mg (Hazard ratio: 0,57, IC 95%: 0,038- 0,87, p=0,0087). Los resultados del estudio 3 confirmaron la eficacia de Teriflunomida en Esclerosis Múltiple remitente recurrente (EMRR) (incluyendo EMRR temprana con un primer evento clínico desmielinizante y lesiones RM diseminadas en el tiempo y el espacio).

La eficacia de Teriflunomida se comparó con la de un interferón beta-1a subcutáneo (en la dosis recomendada de 44 µg tres veces a la semana) en 324 pacientes aleatorizados en un cuarto estudio con una duración mínima de 48 semanas (114 semanas máximo). El riesgo de fallo (recidiva confirmada o interrupción permanente del tratamiento, lo que ocurriera primero) fue la variable principal. El número de pacientes que interrumpieron de forma permanente en el grupo de Teriflunomida 14 mg fue 22 de 111 (19,8%), siendo las razones: efectos adversos (10,8%), falta de eficacia (3,6%), otras razones (4,5%) y pérdida de seguimiento (0,9%). El número de pacientes que interrumpieron de forma permanente en el grupo de interferón beta-1a subcutáneo fue 30 de 104 (28,8%), siendo las razones: efectos adversos (21,2%), falta de eficacia (1,9%), otras razones (4,8%) y falta de cumplimiento del protocolo (1%). Teriflunomida 14 mg/día no fue superior a interferón beta-1a en la variable primaria: el porcentaje estimado de pacientes con tratamiento fallido a las 96 semanas utilizando el método de Kaplan-Meier fue del 41,1% frente al 44,4% (Teriflunomida 14 mg frente al grupo interferón beta-1a, p=0,595).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 1 a 4 horas después de la dosis, luego de una administración oral repetida de Teriflunomida, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de Teriflunomida. De los parámetros farmacocinéticos predictivos medios calculados a partir del análisis de la farmacocinética de la población (PopPK) utilizando datos de voluntarios sanos y pacientes con EM, surge una lenta aproximación a la concentración estacionaria (es decir, aproximadamente 100 días - 3,5 meses para obtener el 95% de las concentraciones estacionarias) y el cociente estimado de acumulación del AUC es de aproximadamente 34 veces.

Distribución

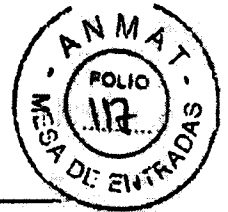
Teriflunomida está ampliamente ligada a las proteínas plasmáticas (> 99%), probablemente albúmina, y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución es de 11 l luego de una única administración intravenosa (IV). No obstante, esto parece ser una subestimación, ya que se observó una distribución amplia por los órganos en ratas.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
RUBÉN BARRIOS
40000000

IF-2018-12713144-ARN-
Co-Directora
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



TERFLIMIDA[®]
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



Metabolismo

Teriflunomida se metaboliza de forma moderada y es la principal parte circulante detectada en el plasma. La principal forma de biotransformación es la hidrólisis, siendo la oxidación una forma menor. Las formas secundarias implican oxidación, N-acetilación y la conjugación de sulfatos.

Eliminación

Teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como medicamento inalterado y probablemente por secreción directa. Teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría estar relacionado con la secreción directa. En un plazo de 21 días, el 60,1% de la dosis administrada se excreta mediante las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Luego de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en las heces). Según la predicción individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo PopPK de Teriflunomida en voluntarios sanos y pacientes de EM, la $t_{1/2z}$ (vida media de eliminación terminal) fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de Teriflunomida del cuerpo es de 30,5 ml/h.

Procedimiento de eliminación acelerada: colestiramina y carbón activado

La eliminación de Teriflunomida de la circulación se puede acelerar mediante la administración de colestiramina y carbón activado, presumiblemente mediante la interrupción de los procesos de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de Teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de Teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, 4 g de colestiramina tres veces al día, o 50 g de carbón activado dos veces al día tras el cese del tratamiento, han mostrado que estas dosificaciones fueron eficaces a la hora de acelerar la eliminación de Teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en sus concentraciones en plasma, siendo la colestiramina más rápida que el carbón. Tras la interrupción del tratamiento con Teriflunomida y administrar colestiramina 8 g tres veces al día, la concentración en plasma de Teriflunomida se redujo el 52% al final del día 1, 91% al final del día 3, 99,2% al final del día 7 y 99,9% al final del día 11. La elección de uno de los 3 procedimientos de eliminación dependerá de la tolerabilidad del paciente. Si no se tolera bien la colestiramina 8 g tres veces al día, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día. De forma alternativa, también se puede utilizar carbón activado (no es necesario que los 11 días sean consecutivos a menos que haya necesidad de reducir la concentración de Teriflunomida en plasma rápidamente).

Linealidad/ No linealidad

La exposición sistémica aumenta de forma proporcional a la dosis tras la administración oral de Teriflunomida de 7 a 14 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve y moderada no afectó a la farmacocinética de Teriflunomida. Por lo tanto, no sería necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No obstante, Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave. (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y CONTRAINDICACIONES**)

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal grave no afecta a la farmacocinética de Teriflunomida. Por lo tanto, no sería necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave.

Sexo, raza, personas de edad avanzada y pacientes pediátricos: Se identificaron varias fuentes de variabilidad intrínseca en sujetos sanos y pacientes con EM según el análisis de PopPK como edad, peso corporal, sexo, raza y niveles de albúmina y bilirrubina. No obstante, el impacto sigue siendo limitado ($\leq 31\%$).

TUTEUR S.A. S.R.L.

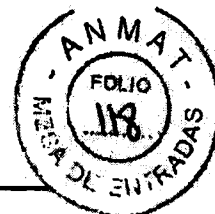
ALBERTO F. BARRIOS
PROTECTOR

5
IF-2018-12215144-APN-DERM#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. S.R.L.
página 5 de 17

ORIGINAL



TERFLIMIDA[®]
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



Datos preclínicos sobre seguridad:

La administración oral repetida de Teriflunomida en ratones, ratas y perros hasta 3, 6 y 12 meses, respectivamente, reveló que la toxicidad afecta principalmente a la médula ósea, los órganos linfoides, la cavidad oral/ tracto gastrointestinal, los órganos reproductores y el páncreas. También se observaron evidencias de efecto oxidativo en los hematíes. Anemia, descenso en el recuento de plaquetas y efectos en el sistema inmunológico, incluyendo leucopenia, linfopenia e infecciones secundarias, estuvieron relacionados con los efectos en la médula ósea y/o los órganos linfoides. La mayoría de efectos reflejan el modo básico de acción del compuesto (inhibición de la división celular). Los animales son más sensibles a la farmacología y, por tanto, a la toxicidad de Teriflunomida que los humanos, observándose toxicidad en animales a exposiciones equivalentes o inferiores a los niveles terapéuticos humanos.

Teriflunomida no fue mutagénica *in vitro* ni clastogénica *in vivo*. La clastogenicidad observada *in vitro* se consideró un efecto indirecto relacionado con el desequilibrio de la combinación de nucleótidos provocado por la farmacología de la inhibición de DHO-DH. El metabolito menor TFMA (4-trifluorometilanilina) provocó mutagenicidad y clastogenicidad *in vitro*, pero no *in vivo*.

No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.

La fertilidad no resultó afectada en las ratas a pesar de los efectos adversos de Teriflunomida en los órganos reproductores masculinos, incluyendo el descenso del recuento de espermatozoides. No hubo malformaciones en la descendencia de las ratas macho a las que se administró Teriflunomida antes de su apareamiento con ratas hembra sin tratar. Teriflunomida fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis que están dentro del intervalo terapéutico humano. También se observaron efectos adversos en la descendencia tras la administración de Teriflunomida a ratas durante la gestación y la lactancia. Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el varón a través del tratamiento con Teriflunomida es bajo. La exposición estimada del plasma femenino a través del semen de un paciente tratado se espera que sea 100 veces menor que la exposición del plasma tras 14 mg de Teriflunomida oral.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Un médico con experiencia en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple debe iniciar y supervisar el tratamiento.

Posología

La dosis recomendada de **TERFLIMIDA[®]** es de 14 mg una vez al día.

Modo de administración

TERFLIMIDA[®] comprimidos recubiertos se administran por vía oral. Se deben tragar enteros con agua. Puede tomarse con o sin alimentos.

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Teriflunomida en niños entre 10 y 18 años. No existe una recomendación de uso específica para Teriflunomida en niños de 0 a 10 años para el tratamiento de EM. No se dispone de datos.

Uso geriátrico: Se debe utilizar con precaución en pacientes de 65 o más años debido a la falta de datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver **CONTRAINDICACIONES**).

TUTEUR S.A.C.I.F.T.A.
ALBERTO BARRIOS
GERENTE

IF-2018-12215144-PP-6
Co-Director: Argelina Ferrini
TUTEUR S.A.C.I.F.T.A. - DERM#ANMAT

ORIGINAL



TERFLIMIDA*
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave que no estén en diálisis.

No se evaluó a los pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis. Teriflunomida está contraindicada en esta población (ver **CONTRAINDICACIONES**).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).
- Mujeres embarazadas o en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Teriflunomida y, a partir de entonces, siempre que los niveles de plasma estén por encima de 0,02 mg/l (Ver **PRECAUCIONES**). Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento (Ver **PRECAUCIONES**).
- Mujeres en período de lactancia (Ver **PRECAUCIONES**).
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con un importante deterioro de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas.
- Pacientes con una infección activa grave, hasta que ésta se resuelva.
- Pacientes con insuficiencia renal grave en tratamiento con diálisis, ya que no hay experiencia clínica suficiente en este grupo de pacientes.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo, síndrome nefrótico.

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con Teriflunomida (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Este aumento se observa mayoritariamente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Las enzimas hepáticas deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Teriflunomida, cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y cada 8 semanas a partir de entonces o según los síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia u orina oscura. Para elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT/ SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal (LSN), se debe realizar un monitoreo semanal. El tratamiento con Teriflunomida debe interrumpirse si se confirman enzimas hepáticas aumentadas (más del triple del LSN). Los pacientes con una enfermedad hepática preexistente pueden tener mayor riesgo de desarrollar enzimas hepáticas aumentadas al tomar Teriflunomida y deben ser monitoreados estrechamente. El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol.

Ya que Teriflunomida está altamente ligada a las proteínas y su unión depende de las concentraciones de albúmina, se espera que las concentraciones de Teriflunomida libre en plasma aumenten en pacientes con situaciones de hipoproteinemia, por ejemplo, con síndrome nefrótico. Teriflunomida no debe utilizarse en pacientes con situaciones de hipoproteinemia grave.

Presión arterial

Puede producirse una elevación de la presión arterial durante el tratamiento con Teriflunomida (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Debe comprobarse la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con Teriflunomida y, de forma periódica, a partir de entonces. Se debe tratar

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

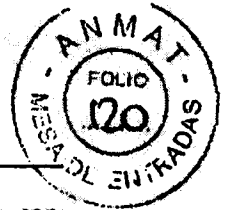
ALBERTO P. BARRIOS
APROBADO

IF-2018-1270944-APN-**DERM**#ANMAT
Patricia Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

7



TERFLIMIDA*
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



adecuadamente el aumento de la presión arterial antes y durante el tratamiento con Teriflunomida.

Infecciones

En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con Teriflunomida se debe retrasar hasta su resolución.

En estudios controlados mediante placebo, no se observó un aumento de las infecciones graves con Teriflunomida (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Debido al efecto inmunomodulador de Teriflunomida, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Teriflunomida y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos antes de volver a iniciarlo. Debido a su prolongada semivida, se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con Teriflunomida que notifiquen a un médico si presentan síntomas de infección. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento con Teriflunomida hasta su resolución.

Se desconoce la seguridad de Teriflunomida en pacientes con tuberculosis latente, ya que no se realizó de forma sistemática un cribado de tuberculosis en los estudios clínicos. En pacientes positivos en las pruebas de diagnóstico de cribado de la tuberculosis, se debe realizar el tratamiento médico estándar antes de empezar el tratamiento con Teriflunomida.

Reacciones respiratorias

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con Teriflunomida durante la poscomercialización. Se han notificado casos de EPI y empeoramiento de EPI preexistente durante el tratamiento con leflunomida, el compuesto original. La EPI puede ocurrir de forma aguda durante el tratamiento con una presentación clínica variable; el riesgo fue mayor en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con leflunomida. La EPI puede resultar mortal. Los síntomas pulmonares, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploraciones complementarias. Si fuera necesario la interrupción del tratamiento, se debe considerar el inicio de un procedimiento de eliminación acelerada.

Efectos hematológicos

Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos (<15% de los niveles basales, ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Como precaución, debe solicitarse un hemograma completo, que incluya fórmula leucocitaria y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con Teriflunomida, y se debe valorar el hemograma completo durante el tratamiento con Teriflunomida según lo indiquen los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistentes, así como en pacientes con deterioro de la función de la médula ósea o con riesgo de mielosupresión, la posibilidad de presentar alteraciones hematológicas es mayor. Si tales efectos se producen, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada (ver anteriormente) para reducir los niveles de Teriflunomida en plasma.

En caso de reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe interrumpir el tratamiento con Teriflunomida y cualquier tratamiento mielosupresor simultáneo, y se debe considerar un procedimiento de eliminación acelerada.

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con Teriflunomida poscomercialización (incluyendo síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, también se han notificado casos muy raros de reacciones

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALEXANDRO R. BARRIOS
APROBADO

IF-2018-12215144-ANMAT-
Farm. Jorgelina DENIERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
8
página 8 de 17



TERFLIMIDA*
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMES). En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de Teriflunomida. Si se observan lesiones cutáneas y/o mucosas que hagan sospechar reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica - síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con Teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no se deben reexponer a Teriflunomida (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con Teriflunomida (ver **REACCIONES ADVERSAS**). La mayoría de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con Teriflunomida, aunque algunos tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con Teriflunomida desarrolla neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Teriflunomida y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

PRECAUCIONES

Monitoreo

Antes del tratamiento

Antes del inicio del tratamiento con Teriflunomida se debe evaluar:

- Presión arterial.
- Niveles de alanina aminotransferasa (ALT/SGPT).
- Recuento sanguíneo completo incluyendo fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.

Durante el tratamiento

Durante el tratamiento con Teriflunomida se debe monitorear:

- Presión arterial.
- Niveles de alanina aminotransferasa (ALT/SGPT).
- Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas (por ejemplo, infecciones) durante el tratamiento.

Procedimiento de eliminación acelerada

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, en promedio tarda 8 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores a 0,02 mg/l. Sin embargo, debido a variaciones individuales en la depuración del fármaco, puede demorar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento después de la interrupción de la administración de Teriflunomida. (Ver **FARMACOCINÉTICA**)

Vacunación

Dos estudios clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (reexposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con Teriflunomida. El uso de vacunas atenuadas vivas puede conllevar un riesgo de infecciones y, por lo tanto, se debe evitar.

Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Ya que leflunomida es el componente original de Teriflunomida, no se recomienda su administración simultánea.

No se ha evaluado la administración conjunta de tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM. Los estudios de seguridad, en los que Teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatiramer durante períodos de hasta un año, no revelaron ningún problema de seguridad específico, pero se

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ROBERTO P. BARRIOS
FARMACIA

IF-2018-12215144-APN.DERM#ANMAT
Farm. Jorgelina Ferrin
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 9 de 17



TERFLIMIDA*
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



observó un mayor índice de reacciones adversas en comparación con la monoterapia con Teriflunomida. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple.

Cambio desde o a Teriflunomida

Según los datos clínicos relacionados con la administración simultánea de Teriflunomida con interferón beta o acetato de glatiramer, no se requiere un período de espera al iniciar Teriflunomida tras interferón beta o acetato de glatiramer, o el iniciar interferón beta o acetato de glatiramer tras Teriflunomida.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición simultánea y, por tanto, los efectos inmunes simultáneos, pueden darse hasta 2- 3 meses después de la interrupción de natalizumab si Teriflunomida se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar el tratamiento de natalizumab a Teriflunomida.

Según la semivida de fingolimod, es necesario un intervalo de 6 semanas sin tratamiento para su eliminación de la circulación y un período de 1 a 2 meses para que los linfocitos vuelvan a sus niveles normales tras la interrupción de fingolimod. Si se inicia Teriflunomida durante ese intervalo se provocará una exposición simultánea al fingolimod. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

En pacientes con EM, la mediana de $t_{1/2}$ fue aproximadamente de 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Si se decide interrumpir el tratamiento con Teriflunomida, durante el intervalo de 5 semividas (aproximadamente 3,5 meses, aunque puede ser más en algunos pacientes), comenzar otros tratamientos provocará una exposición simultánea a Teriflunomida. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

Lactosa

Ya que los comprimidos contienen lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con Teriflunomida

La principal ruta de biotransformación de Teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una forma menor.

Inductores potentes del citocromo P450 (CYP) y de los transportadores:

La administración conjunta de dosis repetidas (600 mg una vez al día durante 22 días) de rifampicina (inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), así como de un inductor de la P-glicoproteína transportadora de salida [P-gp] y la proteína resistente de cáncer de mama [BCRP] con Teriflunomida (70 mg una sola dosis) provocó un descenso de aproximadamente el 40% en la exposición a Teriflunomida. Rifampicina y otros inductores potentes conocidos del CYP y de los transportadores, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con Teriflunomida.

Colestiramina o carbón activado:

Se recomienda que los pacientes que estén recibiendo Teriflunomida no sean tratados con colestiramina o carbón activado ya que esto produce un descenso rápido y significativo de la concentración en plasma, a menos que se busque una eliminación acelerada. Se cree que el mecanismo reside en la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal de Teriflunomida.

Interacciones farmacocinéticas de Teriflunomida con otros compuestos

Efecto de Teriflunomida en el sustrato CYP2C8: repaglinida

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

CO-PRODUCTORES

IF-2018-12715-1ma Fervini
Farm. Jorge A. Ferrer DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

10



TERFLIMIDA*
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



Hubo un incremento de la C_{max} y AUC medios de repaglinida (1,7 y 2,4 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida, lo que sugiere que Teriflunomida inhibe el CYP2C8 *in vivo*. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con Teriflunomida.

Efecto de Teriflunomida en los anticonceptivos orales: 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel

Hubo un incremento de la C_{max} y el AUC_{0-24} medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la C_{max} y el AUC_{0-24} medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar el tipo o la dosis de anticonceptivos orales que se administren en combinación con Teriflunomida.

Efecto de Teriflunomida en el sustrato CYP1A2: cafeína

Las dosis repetidas de Teriflunomida redujeron la C_{max} y el AUC medios de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y un 55%, respectivamente, lo que sugiere que Teriflunomida puede ser un inductor débil del CYP1A2 *in vivo*. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con Teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos productos.

Efecto de Teriflunomida en la warfarina

Las dosis repetidas de Teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, lo que indica que Teriflunomida no es inhibidora ni inductora del CYP2C9. No obstante, se observó una reducción del 25% en el Cociente Normalizado Internacional (RIN) cuando se administró Teriflunomida juntamente con warfarina, en comparación con warfarina sola. Así, cuando se administre warfarina conjuntamente con Teriflunomida, deberán realizarse un seguimiento y un monitoreo estrecho del RIN.

Efecto de Teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT-3):

Hubo un incremento de la C_{max} y AUC medios del cefaclor (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida, lo que sugiere que Teriflunomida inhibe el OAT3 *in vivo*. Por lo tanto, se recomienda tener precaución a la hora de administrar Teriflunomida conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexate o zidovudina.

Efecto de Teriflunomida en BCRP y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 y B3 (OATP1B1/B3):

Hubo un incremento de la C_{max} y el AUC medios de la rosuvastatina (2,65 y 2,51 veces respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida. No obstante, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición de rosuvastatina en plasma en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Para rosuvastatina, se recomendó una reducción de la dosis del 50% para la administración conjunta con Teriflunomida. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexate, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-Co reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexate, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración conjunta de Teriflunomida también se debe realizar con precaución. Se debe monitorear a los pacientes estrechamente por si se observaran signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
FARM. J. J. FERRINI

IF-2018-1226144-14 Ferrini
Fárm. Controlada APN-DEPM#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

11

ORIGINAL



TERFLIMIDA[®]
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



Uso en hombres: Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con Teriflunomida es bajo (ver **FARMACOCINÉTICA, Datos preclínicos sobre seguridad**).

Embarazo: Existen datos limitados sobre la utilización de Teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **FARMACOCINÉTICA, Datos preclínicos sobre seguridad**).

Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo. Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y después del tratamiento siempre que los niveles de Teriflunomida en plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Durante este periodo las mujeres deben consultar con el médico cualquier plan que tengan de interrumpir o cambiar de método anticonceptivo.

Se debe avisar a la paciente que ante cualquier retraso en la menstruación o cualquier otro motivo que haga sospechar un embarazo, se debe avisar al médico de inmediato para que se realicen las pruebas de embarazo y, si fueran positivas, el médico y la paciente deben discutir los riesgos del embarazo. Es posible que reducir rápidamente el nivel de Teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación pueda reducir el riesgo para el feto.

En el caso de mujeres en tratamiento con Teriflunomida que deseen quedar embarazadas, el tratamiento debe interrumpirse y se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada para alcanzar más rápidamente una concentración inferior a 0,02 mg/l (ver a continuación).

Sin un procedimiento de eliminación acelerada, los niveles de Teriflunomida en plasma pueden ser superiores a 0,02 mg/l durante una media de 8 meses, sin embargo, en algunos pacientes alcanzar una concentración inferior a 0,02 mg/l puede tardar hasta 2 años. Por lo tanto, deben medirse las concentraciones de Teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedar embarazada. Cuando se determine que la concentración de Teriflunomida en plasma es inferior a 0,02 mg/l, se deberá volver a determinar de nuevo tras un intervalo de al menos 14 días. Si, en ambas ocasiones, las concentraciones son inferiores a 0,02 mg/l, se espera que no haya riesgo para el feto.

Procedimiento de eliminación acelerada

Tras interrumpir el tratamiento con Teriflunomida:

- Se administra colestiramina 8 g 3 veces al día durante un periodo de 11 días o, si esta dosis no es bien tolerada, se puede utilizar colestiramina 4 g, 3 veces al día.
- Alternativamente se puede utilizar 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días.

No obstante, después de realizar los procedimientos de eliminación acelerada, es necesario verificar mediante 2 pruebas separadas por un intervalo de al menos 14 días y esperar un mes y medio entre el primer resultado inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden afectar la absorción de estrógenos y progestágenos, de forma que no se puede garantizar la anticoncepción fiable de los anticonceptivos orales durante el procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos alternativos.

Lactancia: Los estudios realizados en animales han mostrado que Teriflunomida se excreta en la leche materna. Por ello, no se debe administrar Teriflunomida a las mujeres en periodo de lactancia.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
GERENTE

12
Dra. Jorgelina Ferrini
IF 2018-12261450-1
C.O.N. 12261450-1
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. - DERM#ANMAT

ORIGINAL



TERFLIMIDA*
TERIFLUNOMIDA 14 mg
 Comprimidos recubiertos



Fertilidad: Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad (ver **FARMACOCINÉTICA, Datos preclínicos sobre seguridad**). Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Teriflunomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En el caso de reacciones adversas como mareo, que se han notificado con leflunomida, el compuesto original, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar adecuadamente puede verse alterada. En tales casos, los pacientes deben evitar conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 2267 pacientes fueron expuestos a Teriflunomida (1155 a Teriflunomida 7 mg y 1112 a Teriflunomida 14 mg) una vez al día durante un periodo medio de unos 672 días en cuatro estudios controlados con placebo (1045 y 1002 pacientes para Teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente) y un estudio comparativo activo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con Teriflunomida) en pacientes con formas recurrentes de EM (EMR).

Teriflunomida es el metabolito principal de leflunomida. El perfil de seguridad de leflunomida en pacientes que sufren de artritis reumatoidea y artritis psoriásica puede ser pertinente a la hora de prescribir Teriflunomida en pacientes con EM.

El análisis combinado controlado mediante placebo se basó en 2047 pacientes con EMR tratados con Teriflunomida una vez al día. Con esta población de seguridad, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Teriflunomida fueron: cefalea, diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia. En general, la cefalea, la diarrea, las náuseas y la alopecia fueron de leves a moderadas, transitorias e infrecuentemente condujeron a la interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con Teriflunomida en los estudios controlados mediante placebo, notificadas para Teriflunomida 7 mg o 14 mg en un rango superior al 1% frente a placebo, se muestran a continuación. Las frecuencias se definieron según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de gravedad.

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Gripe, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Bronquitis, Sinusitis, Faringitis, Cistitis, Gastroenteritis viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Tiña del pie				Infecciones graves incluyendo sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia (ver ADVERTENCIAS), Anemia	Trombocitopenia leve (plaquetas < 100 G/l)			

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 ALBERTO P. BARROS
SECRETARIO

IF-2018-10215114-Act 10
 Par. Jorge A. APIN DERMA#ANMAT
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL

TERFLUMIDA*
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves				Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, Ciática, Síndrome del túnel carpiano,	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica			
Trastornos cardiacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial (ver ADVERTENCIAS)				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas	Dolor en la región abdominal superior, Vómitos, Dolor dental				Pancreatitis, Estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) (ver ADVERTENCIAS)	Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT) (ver ADVERTENCIAS). Elevación de aspartato aminotransferasa (AST) (ver ADVERTENCIAS)				Hepatitis aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné				Reacciones cutáneas graves Trastornos de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, Mialgia, Artralgia				
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor				Astenia
Exploraciones complementarias		Disminución de peso, Recuento disminuido de neutrófilos (ver ADVERTENCIAS).				

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALESTO P. BARRIOS

IF-2019-020-0142 Ferrini
Farm. S. C. I. F. I. A. - APN - DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

14

ORIGINAL



TERFLIMIDA*
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



- La presión arterial diastólica fue de >90 mm Hg en el 21,4 % de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 13,6 % de los pacientes que recibieron placebo.

Infecciones

En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en infecciones graves con Teriflunomida 14 mg (2,7 %) en comparación con placebo (2,2 %). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0,2 % de cada grupo. Se han notificado poscomercialización infecciones graves incluyendo sepsis, en algunos casos mortales.

Efectos hematológicos

En los ensayos placebo-control con Teriflunomida, se observó una disminución media que afectaba al recuento de glóbulos blancos (<15% respecto a los niveles basales, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos), a pesar de que en algunos pacientes se observó una mayor reducción. Esta ocurrió durante las 6 primeras semanas, después se estabilizó durante el tratamiento, pero a niveles disminuidos (disminución de menos de un 15% respecto al basal). El efecto en los eritrocitos (<2%) y en el recuento de plaquetas (<10%) fue menos pronunciado.

Neuropatía periférica

En los estudios controlados mediante placebo, se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían Teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. En los estudios pivotaes controlados mediante placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 1,9 % (17 pacientes de 898) con 14 mg de Teriflunomida, en comparación con el 0,4 % (4 pacientes de 898) con placebo. El tratamiento se interrumpió en 5 pacientes con neuropatía periférica con Teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación, tras interrumpir el tratamiento, de 4 de estos pacientes.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)

No parece que haya un mayor riesgo de malignidad con Teriflunomida en la experiencia de los ensayos clínicos. El riesgo de malignidad, especialmente en los trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunas otras sustancias que afectan al sistema inmunológico (efecto de clase).

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas con Teriflunomida poscomercialización (ver **ADVERTENCIAS**).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación con Teriflunomida en humanos. Se administraron 70 mg al día de Teriflunomida hasta 14 días en sujetos sanos. Las reacciones adversas concordaron con el perfil de seguridad para Teriflunomida en pacientes con EM.

En caso de toxicidad o sobredosis importante, se recomienda el tratamiento con colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. El procedimiento de eliminación recomendado es colestiramina 8 g tres veces al día durante 11 días. Si esta dosis no es bien tolerada, se puede utilizar colestiramina 4 g 3 veces al día durante 11 días. De forma alternativa, en caso de que no hubiera colestiramina disponible, también se pueden utilizar 50 g de carbón activado dos veces al día durante 11 días. Además, si fuera necesario por motivos de tolerabilidad, la administración de colestiramina o carbón activado no necesita hacerse en días consecutivos (ver **FARMACOCINÉTICA**)

FITEUR S.A.C.I.F.A.

FITEUR S.A.C.I.F.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
IF-2018-12915144-APN-DERM#ANMAT

16

ORIGINAL



TERFLIMIDA®
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel. (011) 4962-2247/6666
- Hospital A. Posadas Tel. (011) 4658-7777 / 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández Tel. (011) 4801-7767 / 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C.

PRESENTACIÓN

TERFLIMIDA®/Teriflunomida 14 mg, Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.887

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Santa Rosa N° 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO F. BARROS
ARGENTINO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

17

IF-2018-12215144-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12215144-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 21 de Marzo de 2018

Referencia: prospectos 14948-17-9 certif 57887

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30716117884
Date: 2018.03.21 16:11:55 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30716117884
Date: 2018.03.21 16:11:57 -03'00'

ORIGINAL



TERFLIMIDA®
Teriflunomida 14 mg
Comprimidos Recubiertos



¿Cómo funciona **TERFLIMIDA**?

TERFLIMIDA® ayuda a proteger frente a ataques en el SNC por parte del sistema inmunitario al limitar el crecimiento de algunos glóbulos blancos (linfocitos) involucrados en la inflamación.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **TERFLIMIDA**?

Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre cómo actúa **TERFLIMIDA**® o por qué se le ha recetado este medicamento.

Antes de usar **TERFLIMIDA**®

Lea las siguientes instrucciones antes de utilizar **TERFLIMIDA**®.

No debe usar **TERFLIMIDA**®:

- Si es alérgico (hipersensible) a Teriflunomida o a cualquiera de los demás componentes de **TERFLIMIDA**®, detallados en la sección 7.
- Si padece problemas hepáticos graves.
- Si usted está embarazada o cree que pudiera estarlo, o está en período de lactancia.
- Si sufre un problema grave que afecte al sistema inmunológico (por ejemplo, SIDA).
- Si tiene problemas graves con la médula ósea, o si tiene un número bajo de leucocitos, o hematíes en la sangre o un número reducido de plaquetas.
- Si sufre una infección grave.
- Si tiene problemas renales graves que requieran diálisis.
- Si tiene un número demasiado bajo de proteínas en sangre (hipoproteïnemia).

Tenga especial cuidado con **TERFLIMIDA**®:

- Si tiene problemas hepáticos, puede que su médico realice análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado antes y durante el tratamiento con **TERFLIMIDA**®. Si los resultados de los análisis indican un problema con su hígado, puede que su médico interrumpa el tratamiento.
- Si tiene la presión arterial alta (hipertensión), esté o no en tratamiento para controlarla. **TERFLIMIDA**® puede causar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial de forma regular durante el tratamiento.
- Si va a vacunarse.
- Si tiene una infección. Antes de que empiece a tomar **TERFLIMIDA**®, su médico se asegurará de que tenga suficientes leucocitos y plaquetas en la sangre. Dado que **TERFLIMIDA**® disminuye el número de leucocitos en la sangre, esto puede afectar su capacidad para luchar contra la infección. Puede que su médico realice análisis de sangre para comprobar sus leucocitos si cree que tiene una infección.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
Co-Directora Técnica

IF-2018-1225-2019-ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

2

ORIGINAL



TERFLIMIDA®
Teriflunomida 14 mg
Comprimidos Recubiertos



En ocasiones **TERFLIMIDA®** puede provocar algunos problemas en los pulmones o en los nervios de brazos o piernas. Si alguna de estas situaciones aplica a usted o no está seguro, pregunte a su médico antes de tomar **TERFLIMIDA®**.

Niños y adolescentes

TERFLIMIDA® no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que se desconocen los efectos de este medicamento en este grupo de edad.

Uso de **TERFLIMIDA®** con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier medicamento. Esto incluye a los medicamentos sin receta y a las hierbas medicinales.

En particular, informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Leflunomida, metotrexate y otros medicamentos que afectan al sistema inmunológico (a menudo denominados inmunodepresores o inmunomoduladores).
- Rifampicina (antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis y otras infecciones).
- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para la epilepsia).
- Hierba de San Juan (una hierba medicinal usada para la depresión).
- Repaglinida, pioglitazona, nateglinida o rosiglitazona (medicamentos para la diabetes).
- Daunorrubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecan (medicamentos para el cáncer).
- Duloxetina (medicamento para la depresión, incontinencia urinaria o en enfermedad del riñón en diabéticos).
- Alosetrón (medicamento para los casos graves de diarrea).
- Teofilina (medicamento para el asma).
- Tizanidina (un relajante muscular)
- Warfarina (un anticoagulante para hacer más fluida la sangre y evitar los coágulos)
- Anticonceptivos orales (etinilestradiol, levonorgestrel)
- Cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacina (antibiótico para infecciones por bacterias).
- Indometacina, ketoprofeno (analgésicos, antiinflamatorios).
- Furosemida (diurético)
- Cimetidina (medicamento para reducir el ácido gástrico).
- Zidovudina (medicamento usado para tratar el HIV)
- Rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina (medicamentos para el colesterol alto).
- Sulfasalazina (medicamento para enfermedad inflamatoria del intestino o artritis reumatoide).
- Colestiramina (medicamento para colesterol alto o alivio de la picazón en enfermedad hepática)
- Carbón activado (usado para reducir la absorción de medicamentos u otras sustancias).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
ENCARGADO

IF-2019-13070259-AR#DERM#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



TERFLIMIDA®
Teriflunomida 14 mg
Comprimidos Recubiertos



3. ¿Cómo utilizar **TERFLIMIDA®**?

Un médico con experiencia en Esclerosis Múltiple supervisará el tratamiento con **TERFLIMIDA®**.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Forma/vía de administración

TERFLIMIDA® se administra por vía oral. **TERFLIMIDA®** se toma una vez al día en cualquier momento del día.

El comprimido se debe tragar entero con agua.

TERFLIMIDA® puede tomarse con o sin alimentos.

Si utiliza más **TERFLIMIDA®** del que debiera

Si ha tomado demasiado **TERFLIMIDA®** llame a su médico inmediatamente. Puede ser que experimente efectos adversos similares a los descritos en la Sección 4.

Si olvidó tomar **TERFLIMIDA®**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con **TERFLIMIDA®**

No interrumpa el tratamiento ni cambie la dosis de **TERFLIMIDA®** sin consultarlo antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **TERFLIMIDA®**?

Al igual que todos los medicamentos, **TERFLIMIDA®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Su médico le informará de los posibles efectos adversos, y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento.

Con este medicamento pueden producirse los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Reacciones alérgicas que podrían incluir síntomas como erupción en la piel, ronchas, hinchazón de labios, lengua o cara, o dificultad repentina para respirar.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
PRESIDENTE

IF-2018-12215060-0000 Ferrini
Fam. Ferrini - DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ORIGINAL



TERFLIMIDA®
Teriflunomida 14 mg
Comprimidos Recubiertos



- Reacciones graves en la piel que podrían incluir síntomas de erupción cutánea generalizada, ampollas, descamación de piel, o úlceras en la boca.
- Infecciones graves o sepsis (un tipo de infección generalizada que puede resultar potencialmente mortal) que podría incluir síntomas como fiebre alta, temblores, escalofríos, disminución del flujo de orina, o confusión.
- Enfermedad grave del hígado que podría incluir síntomas como color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, orina más oscura de lo normal, náuseas y vómitos sin explicación; o dolor abdominal.
- Inflamación de los pulmones que podría incluir síntomas como falta de aire o tos persistente.
- Inflamación del páncreas que podría incluir síntomas como dolor grave en el área abdominal superior que se extiende hacia la espalda, náuseas o vómitos.

Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los anteriores efectos adversos.

Otros efectos adversos incluyen

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Diarrea, sensación de enfermedad
- Aumento de enzimas hepáticas (aumento asparato aminotransferasa en la sangre) en los análisis
- Afinamiento del pelo

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Gripe, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, dolor de garganta y molestias al tragar, cistitis, gastroenteritis viral, herpes oral, infección dental, laringitis, infección por hongos en el pie.
- Valores de laboratorio: disminución en el número de glóbulos rojos (anemia), cambios en el hígado y glóbulos blancos en los análisis (ver Sección 2), incrementos en una enzima muscular (creatin fosfoquinasa).
- Reacciones alérgicas leves
- Sensación de ansiedad
- Sensación de homigue, debilidad, entumecimiento, cosquilleo o dolor en la parte baja de la espalda o la pierna (ciática); sensación de entumecimiento, ardor, cosquilleo o dolor en manos y dedos (síndrome del túnel carpiano)
- Palpitaciones
- Aumento de la presión arterial
- Vómitos, dolor dental, dolor en la región abdominal superior
- Erupción en la piel, acné
- Dolor en tendones, articulaciones, huesos, dolor muscular (dolor musculoesquelético)
- Necesidad de orinar más a menudo de lo normal
- Menstruaciones abundantes
- Dolor
- Pérdida de peso

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

6

ALBERTO P. BARRIOS
ASOCIADO

IF-2018-129-2000A-FR-101
Fam. 367000A-FR-101-
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

página 6 de 8

ORIGINAL



TERFLIMIDA®
Teriflunomida 14 mg
Comprimidos Recubiertos



Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- Aumento de la sensibilidad, especialmente en la piel; dolor punzante o pulsátil en uno o más nervios; problemas en los nervios de brazos y piernas (neuropatía periférica)

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles):

- Alteraciones en las uñas
- Falta de energía o sensación de debilidad (astenia)

Se han comunicado casos de reacciones alérgicas, reacciones cutáneas graves, úlceras bucales, inflamación del páncreas (pancreatitis), e infecciones graves incluyendo sepsis con Teriflunomida.

5. Sobredosificación con TERFLIMIDA®

En caso de toxicidad o sobredosis clínicamente significativa, consulte urgente a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 4658-3001 al 20
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767 / 4808-2600/2650/2655

6. Conservación de TERFLIMIDA®

Conservar a temperatura menor a 25°C.

No usar TERFLIMIDA® después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Conservar TERFLIMIDA® en el envase original.

No utilizar ningún envase de TERFLIMIDA® si se observara que estuviera dañado o mostrara signos de deterioro.

7. Información adicional de TERFLIMIDA®

Composición de TERFLIMIDA®

El principio activo es Teriflunomida. Cada comprimido contiene 14 mg de Teriflunomida. Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, Opadry II white.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

7

ALBERTO P. BARROS
MODERADO

IF-2018-1253266-1-PR-10
Farm. Supervisada PND
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 7 de 8

ORIGINAL



TERFLIMIDA®
Teriflunomida 14 mg
Comprimidos Recubiertos



Presentaciones de TERFLIMIDA®

TERFLIMIDA®/Teriflunomida 14 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur:

*011-5787-2222, interno 273, email: infofv@tuteur.com.ar o
llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente
Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contactétese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.887

Tuteur S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Santa Rosa N°3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

8

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO A. BARRIOS

IF-2018-12715750-APN/DERM#ANMAT
Farm. Jorge M. Barrero
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

página 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2018-12215259-APN-DERM#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 21 de Marzo de 2018**

Referencia: inf para el paciente 14948-17-9 certif 57887.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117984
Date: 2018.03.21 15:12:11 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117984
Date: 2018.03.21 15:12:14 -03'00'