



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3621-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Mayo de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000311-21-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000311-21-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LODERIX y nombre/s genérico/s TERIFLUNOMIDA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 28/05/2021 16:43:29, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 28/05/2021 16:43:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 28/05/2021 16:43:29, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 28/05/2021 16:43:29 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 05/04/2022 12:18:14 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000311-21-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.05.11 16:30:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.11 16:30:08 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE CONSULTE A SU MÉDICO

LODERIX TERIFLUNOMIDA 14,00 mg *Comprimidos recubiertos*

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **LODERIX** (Teriflunomida) y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Teriflunomida, 14,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Hidroxipropilcelulosa; Almidón glicolato de sodio; Almidón Pregelatinizado; Estearato de magnesio; Opadry II Blanco (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 3000; Talco)

¿Qué es LODERIX (Teriflunomida) y para qué se usa?

LODERIX contiene el principio activo Teriflunomida.

LODERIX se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente.

¿Qué es la Esclerosis Múltiple?

La EM es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central (SNC), formado por el cerebro y la médula espinal. En la Esclerosis Múltiple, la inflamación destruye la vaina protectora (mielina) que rodea los nervios del SNC. Esta pérdida de mielina, llamada desmielinización, hace que los nervios dejen de funcionar correctamente.

Las personas que sufren la forma recurrente de Esclerosis Múltiple tendrán ataques repetidos (recidivas) de los síntomas físicos causados por el funcionamiento inadecuado de los nervios. Estos síntomas varían según el paciente, pero normalmente incluyen:

- Dificultad para caminar

- Problemas de visión
- Problemas de equilibrio

Los síntomas pueden desaparecer completamente tras la recidiva, pero con el tiempo algunos problemas pueden permanecer. Esto puede provocar discapacidades físicas que pueden interferir con sus actividades diarias.

LODERIX 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.

Antes de usar LODERIX

No debe usar LODERIX

- Si es alérgico (hipersensibilidad) a teriflunomida o a cualquiera de los demás componentes de **LODERIX**.
- 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 ej. 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 (hipoproteinemia).

Tenga especial cuidado con LODERIX

- 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 **LODERIX**. 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. **LODERIX** 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 **LODERIX** (Teriflunomida), su médico se asegurará de que tenga suficientes leucocitos y plaquetas en la sangre. Dado que **LODERIX** (Teriflunomida) 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. En ocasiones **LODERIX** (Teriflunomida) 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 **LODERIX** (Teriflunomida).

Niños y adolescentes

LODERIX (Teriflunomida) 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.

Toma simultánea de 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).
- Danunorrubicina, 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 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).

¿Cómo usar LODERIX?

Un médico con experiencia en Esclerosis Múltiple supervisará el tratamiento con **LODERIX** (Teriflunomida).

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

LODERIX (Teriflunomida) se administra por vía oral. **LODERIX** (Teriflunomida) se toma una vez al día en cualquier momento del día. El comprimido se debe tragar entero con agua. **LODERIX** (Teriflunomida) puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

No tome **LODERIX** (Teriflunomida) si está embarazada o cree que podría estarlo. Si está embarazada o queda embarazada mientras toma **LODERIX** (Teriflunomida), aumentará el riesgo de tener un bebé con defectos de nacimiento. Las mujeres en edad fértil no deben tomar **LODERIX** (Teriflunomida) si no están utilizando métodos anticonceptivos confiables.

Informe a su médico si planea quedar embarazada tras interrumpir el tratamiento con **LODERIX** (Teriflunomida), ya que antes de intentar quedar embarazada necesita asegurarse de que la mayor parte de **LODERIX** (Teriflunomida) se ha eliminado de su cuerpo. Esta eliminación del fármaco de manera natural puede tardar hasta 2 años. Este período de tiempo se puede reducir a unas pocas semanas tomando

determinados medicamentos para acelerar la eliminación de **LODERIX** (Teriflunomida) del cuerpo.

En cualquier caso, necesita que su médico confirme, a partir de un análisis de sangre, que el nivel de **LODERIX** (Teriflunomida) en sangre es lo suficientemente bajo como para poder quedar embarazada.

Para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio póngase en contacto con su médico.

Si sospecha que está embarazada mientras toma **LODERIX** (Teriflunomida) o en los dos años siguientes a finalizar el tratamiento, deberá ponerse en contacto con su médico de forma inmediata para realizar una prueba de embarazo. Si la prueba confirma el embarazo, puede que su médico le sugiera un tratamiento con determinados medicamentos para eliminar **LODERIX** (Teriflunomida) del cuerpo de forma rápida, ya que esto puede disminuir el riesgo para su bebé.

Anticoncepción

Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y tras el tratamiento con **LODERIX** (Teriflunomida). Teriflunomida permanece en la sangre durante un largo período tras dejar de tomarla. Siga tomando medidas anticonceptivas tras interrumpir el tratamiento.

Siga haciéndolo hasta que los niveles de **LODERIX** (Teriflunomida) en sangre sean lo suficientemente bajos (su médico lo comprobará).

Consulte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted, y en caso de que necesite cambiar de método.

No tome **LODERIX** (Teriflunomida) durante el período de lactancia ya que teriflunomida pasa a la leche materna.

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.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

LODERIX puede causar mareos, lo que puede afectar la capacidad de concentración y reacción. Si está afectado, no conduzca ni utilice máquinas.

Toma conjunta de LODERIX con alimentos y bebidas

LODERIX puede ser administrado con o sin alimentos

Uso apropiado del medicamento LODERIX

Si se olvidó de tomar LODERIX

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con LODERIX

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

A tener en cuenta mientras toma LODERIX

Efectos indeseables (adversos)

Al igual que todos los medicamentos, **LODERIX** 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 podrán incluir síntomas como erupción en la piel, ronchas, hinchazón de labios, lengua o cara, o dificultad repentina para respirar.
- 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 (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza.
- Diarrea, sensación de enfermedad
- Aumento de enzimas hepáticas (aumento aspartato 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, incrementos en una enzima muscular (creatin fosfoquinasa).
- Reacciones alérgicas leves.
- Sensación de ansiedad.
- Sensación de hormigueo, debilidad, entumecimiento, cosquilleo o dolor en la parte baja de la espalda o la pierna (ciática); sensación de entumecimiento, ardor, cosquilleo o dolor de manos y dedos (síndrome de 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.

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.

¿Cómo conservar LODERIX (Teriflunomida)?

- Conservar en lugar seco a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

Si Ud. toma dosis mayores de LODERIX de las que debiera

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a
ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA
NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

LODERIX

TERIFLUNOMIDA 14,00 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Teriflunomida 14,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 72,75 mg; Celulosa microcristalina 18,00 mg; Hidroxipropilcelulosa 3,00 mg; Almidón glicolato de sodio 12,00 mg; Almidón Pregelatinizado 29,50 mg; Estearato de magnesio 0,75 mg; Opadry II Blanco 4,50 mg (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado 1,800 mg; Dióxido de titanio 1,125 mg; Polietilenglicol 3000 0,909 mg; Talco 0,666 mg)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo. Clasificación ATC: L04AA31.

INDICACIONES

LODERIX (Teriflunomida) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple (EM) remitente recurrente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

LODERIX (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 x 10⁹/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%.

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.

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 **LODERIX** (Teriflunomida) con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de **LODERIX** (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

LODERIX (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.

Metabolismo

LODERIX (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

LODERIX (Teriflunomida) se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como medicamento inalterado y probablemente por secreción directa.

LODERIX (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 **LODERIX** (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 **LODERIX** (Teriflunomida) de 7 a 14 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve y moderada no afecta a la farmacocinética de **LODERIX** (Teriflunomida). Por lo tanto, no sería necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No obstante, **LODERIX** (Teriflunomida) está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: La insuficiencia renal grave no afecta a la farmacocinética de **LODERIX** (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 ($\leq 31\%$).

Datos preclínicos sobre seguridad

La administración oral repetida de **LODERIX** (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 estos 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, la toxicidad 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 **LODERIX** es de 14 mg una vez al día.

Modo de administración

LODERIX 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.

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.

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. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento.

- Mujeres en periodo de lactancia.
- 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 esta 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. 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. Debe comprobarse la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con teriflunomida y, de forma periódica, a partir de entonces. Se debe tratar 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. 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).

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 al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS). 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.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con teriflunomida. 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/GPT).
- 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/GPT).
- 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.

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 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_{1/2z} 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 medicamentosas

Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con teriflunomida

La principal ruta de biotransformación de **LODERIX** (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 [Pgp] 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 **LODERIX** (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

Hubo un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC₀₋₂₄ medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC₀₋₂₄ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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_{máx} 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

Uso en hombres: Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con **LODERIX** (Teriflunomida) es bajo.

Embarazo: Existen datos limitados sobre la utilización de **LODERIX** (Teriflunomida) en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo. Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo.

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 período 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 descripto 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 período 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 período de lactancia.

Fertilidad: Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad. 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.

Uso en Pediatría

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.

REACCIONES ADVERSAS

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 período 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 infectaciones	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)			
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 cardíacos		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				Hepatitis aguda

		aminotransferasa (AST) (ver ADVERTENCIAS)				
Trastorno 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 general y alteraciones en el lugar de administración		Dolor				Astenia
Exploraciones complementarias		Disminución de peso, recuento disminuido de neutrófilos (ver ADVERTENCIAS). Recuento disminuido de leucocitos (ver ADVERTENCIAS). Elevación de la creatinofosfoquinasa sérica.				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor post-traumático			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alopecia

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento de pelo, pérdida de densidad, pérdida del pelo, asociados o no al cambio en la textura del pelo, en el 13,9% de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida frente al 5,1% de los

pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se describieron como difusos o generalizados en el cuero cabelludo (no se notificaron pérdidas de pelo totales) y se dieron, más a menudo, durante los 6 primeros meses y con una resolución en 121 de 139 pacientes (87,1%) tratados con teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a la alopecia fue del 1,3% en los grupos de teriflunomida 14 mg, respectivamente, frente al 0,1% del grupo de placebo.

Efectos hepáticos

Durante los estudios controlados mediante placebo se detectó lo siguiente:

	Placebo (N=997)	teriflunomida 14 mg (N=1002)
> 3 LSN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
> 5 LSN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
> 10 LSN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
> 20 LSN	4/994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT > 3 LSN y TBILI > 2 LSN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Se observaron leves aumentos de las transaminasas, con ALT igual o inferior a 3 veces LSN, con más frecuencia en los grupos tratados con teriflunomida que en los grupos tratados con placebo. La frecuencia de los aumentos por encima de 3 veces LSN y superior fue equilibrada entre los grupos de tratamiento. Estas elevaciones de las transaminasas se dieron, principalmente, en los 6 primeros meses de tratamiento y fueron reversibles tras la interrupción del mismo. El tiempo de recuperación osciló entre meses y años.

Efectos de la presión sanguínea

En los estudios controlados mediante placebo se estableció lo siguiente:

- La presión arterial sistólica fue de > 140 mm Hg en el 19,9% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación el 15,5% de los pacientes que recibieron placebo;
- La presión arterial sistólica fue de > 160 mm Hg en el 3,8% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 2,0% de los pacientes que recibieron placebo;
- 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.

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: ../../..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

LODERIX

TERIFLUNOMIDA 14,00 mg

Comprimidos recubiertos

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Lote:

Vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

LODERIX

TERIFLUNOMIDA 14,00 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: Envase conteniendo 14 comprimidos recubiertos

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Teriflunomida 14,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Hidroxipropilcelulosa; Almidón glicolato de sodio; Almidón Pregelatinizado; Estearato de magnesio; Opadry II Blanco (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado; Dióxido de titanio; Polietilenglicol 3000; Talco).

Posología: ver prospecto interno.

Esta especialidad medicinal es libre de gluten.

Forma de conservación

- Conservar en lugar seco a temperatura ambiente, entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase de 28 comprimidos recubiertos



Lote:

Vencimiento:

SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

12 de mayo de 2022

DISPOSICIÓN N° 3621**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59666****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000311-21-7****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

TERIFLUNOMIDA 14 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

670084

SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 12 DE MAYO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 3621

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59666

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C

N° de Legajo de la empresa: 6542

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LODERIX

Nombre Genérico (IFA/s): TERIFLUNOMIDA

Concentración: 14 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TERIFLUNOMIDA 14 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 72,75 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 18 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 3 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 12 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 29,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,75 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO PARCIALMENTE HIDROLIZADO 1,8 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,125 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 0,909 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,666 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA31

Acción terapéutica: Inmunosupresor selectivo.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: LODERIX (Teriflunomida) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple (EM) remitente recurrente.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.	6919/2012	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	1483/2020 Y 9168/2020	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000311-21-7



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA