

## **República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional** 1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

#### Disposición

| Número:                                    |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
| Referencia: EX-2020-45757874-APN-DGA#ANMAT |  |  |
|  |  |  |

VISTO el EX-2020-45757874-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

#### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MS SYNTHON BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FLUNISOL / TERIFLUNOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TERIFLUNOMIDA 14 mg; aprobado por Certificado N° 58.707.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto  $N^{\circ}$  150/92 y Disposiciones  $N^{\circ}$ : 5904/96 y 2349/97, Circular  $N^{\circ}$  004/13.

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 Nº 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

## DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

#### DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MS SYNTHON BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FLUNISOL / TERIFLUNOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TERIFLUNOMIDA 14 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-06854461-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-06854584-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.707, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-45757874-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa Date: 2023.02.06 17:43:12 ART Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

# Información para el paciente

Flunisol Teriflunomida 14 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina EXPENDIO BAJO RECETA Este Medicamento es Libre de Gluten.



# Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
  - Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

1. QUÉ ES FLUNISOL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

3. USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

4. MODO DE CONSERVACIÓN

5. EFECTOS INDESEABLES

6. RECORDATORIO

7. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

# 1. QUÉ ES FLUNISOL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Flunisol contiene el principio activo teriflunomida.

**Flunisol** (teriflunomida 14 mg) se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente incluyendo síndrome clínico aislado y enfermedad secundaria progresiva activa. La EM es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central (SNC). El SNC está 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 se llama desmielinización. Esto 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 cuando cede un ataque pero, con el tiempo, algunos problemas pueden permanecer. Esto puede provocar discapacidades físicas que pueden interferir con sus actividades diarias.

**Flunisol** (teriflunomida 14 mg) ayuda a proteger frente a los ataques que el sistema nervioso central sufre por parte del sistema inmunitario, al limitar el crecimiento de algunas células de la sangre (linfocitos). Esto limita la inflamación que provoca el daño de los nervios de la EM.

# 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

No tome **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) si:

- Es alérgico al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y / o úlceras en la boca después de tomar teriflunomida o leflunomida
- Sufre problemas hepáticos graves.
- Está embarazada, cree que puede estarlo o está en período de lactancia.
- Sufre un problema grave que afecte al sistema inmunológico (por ejemplo SIDA).
- Tiene problemas graves con la médula ósea o si tiene un número bajo de las células de la sangre (glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas).
- Sufre una infección grave.
- Tiene problemas graves de la función de los riñones que requieran diálisis.
- Tiene un número demasiado bajo de proteínas en sangre (hipoproteinemia).

En caso de duda CONSULTE A SU MÉDICO antes de tomar **Flunisol** (teriflunomida 14 mg). **Tenga especial cuidado antes o durante el tratamiento con Flunisol (teriflunomida 14 mg)** CONSULTE A SU MÉDICO antes de empezar a tomar **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) si:

- Sufre problemas hepáticos y/o si bebe grandes cantidades de alcohol; puede que su médico realice análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado antes y durante el tratamiento. Si los resultados de los análisis indican un problema con su hígado, puede que su médico interrumpa el tratamiento con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) (ver "Efectos indeseables").
- Tiene la presión arterial alta (hipertensión), esté o no en tratamiento para controlarla. **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) puede causar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial antes de empezar el tratamiento y de forma regular durante el mismo (ver "Efectos indeseables").
- Va a vacunarse.
- Tiene una infección. Antes de que empiece a tomar **Flunisol** (teriflunomida 14 mg), su médico se asegurará de que tiene suficientes leucocitos y plaquetas en la sangre. Dado que **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) 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 (ver "Efectos indeseables").• Tiene problemas respiratorios
- Tiene debilidad, entumecimiento y dolor en manos y pies
- Tiene reacciones graves en la piel
- Toma leflunomida con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg).
- Le están cambiando la medicación desde o a Flunisol (teriflunomida 14 mg).
- Es intolerante a la lactosa.
- Está previsto que le realicen un análisis específico de sangre (nivel de calcio). Podrá detectarse una falsa disminución de los niveles de calcio.

Si alguno de los casos anteriores le aplica a usted (o no está seguro) CONSULTE A SU MÉDICO antes de tomar **Flunisol** (teriflunomida 14 mg).



#### Niños y adolescentes

**Flunisol** (teriflunomida 14 mg) 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 de Flunisol (teriflunomida 14 mg) con otros medicamentos

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

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

- Leflunomida, metotrexato y otros medicamentos que afectan al sistema inmunológico, a menudo denominados inmunodepresores o inmunomoduladores.
- Rifampicina (medicamento utilizado para tratar la tuberculosis y otras infecciones).
- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, medicamentos para la epilepsia.
- Hierba de San Juan (un medicamento a base de plantas para la depresión).
- Repaglinida, pioglitazona, nateglinida o rosiglitazona, para el tratamiento de la diabetes.
- Daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecan, medicamentos para el cáncer.
- Duloxetina, para la depresión, la incontinencia urinaria o en la enfermedad del riñón en diabéticos.
- Alosetrón, para los casos graves de diarrea.
- Teofilina, para el tratamiento del asma.
- Tizanidina, un relajante muscular.
- Warfarina, un anticoagulante para diluir la sangre (hacerla más fluida) y evitar los coágulos.
- Anticonceptivos orales (etinilestradiol, levonorgestrel).
- Cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacina, antibióticos para tratar infecciones.
- Indometacina, ketoprofeno, para el dolor o las inflamaciones.
- Furosemida, un diurético para la enfermedad cardíaca.
- Cimetidina, que reduce la formación de ácido en el estómago.
- Zidovudina para el tratamiento del SIDA.
- Rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para tratar el colesterol alto.
- Sulfasalazina para la enfermedad inflamatoria del intestino o la artritis reumatoide.
- Colestiramina para el colesterol alto o alivio de la picazón en enfermedad hepática.
- Carbón activado para reducir la absorción de medicamentos u otras sustancias.

#### Embarazo

No tome **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) si está embarazada o cree que podría estar embarazada. Si está embarazada o se queda embarazada mientras toma **Flunisol** (teriflunomida 14 mg), aumentará el riesgo de tener un bebé con defectos de nacimiento. Las mujeres en edad fértil no deben tomar **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) si no están utilizando métodos anticonceptivos fiables.

Informe a su médico si planea quedarse embarazada tras interrumpir el tratamiento con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg), ya que necesita asegurarse de que la mayor parte de **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) se ha eliminado de su cuerpo antes de intentar quedar embarazada.

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 **Flusinol** (teriflunomida 14 mg) del cuerpo.

En cualquier caso, necesita que su médico confirme, a partir de un análisis de sangre, que el nivel de **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) en sangre es lo suficientemente bajo como para poder quedarse embarazada.

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

Si sospecha que está embarazada mientras toma **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) 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 **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) del cuerpo lo suficiente y de forma rápida, ya que esto puede disminuir el riesgo para su bebé.

Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y tras el tratamiento con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg). La 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 **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) 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.

#### Lactancia

No tome **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) durante el período de lactancia ya que la teriflunomida pasa a la leche materna.

## Registro de embarazos

A fin de contribuir al monitoreo de la seguridad de medicamentos, tanto los profesionales de la salud como las pacientes pueden comunicar la eventualidad de un embarazo bajo tratamiento a: correo electrónico:

informacionmedica@synthonbago.com.ar, teléfono: 11-4384-9970/71/72 interno 2605.

## Conducción de vehículos y uso de maquinarias

**Flunisol** (teriflunomida 14 mg) puede causar mareo, lo que puede afectar a la capacidad de concentración y reacción. Si está afectado, no conduzca ni utilice máquinas.

Información importante sobre los demás componentes de Flunisol (teriflunomida 14 mg) Este medicamento contiene lactosa (azúcar de la leche). Si conoce que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar Flunisol (teriflunomida 14 mg).

#### 3. USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple supervisará el tratamiento con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg).

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

La dosis recomendada es de un comprimido de **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) al día.

**Flunisol** (teriflunomida 14 mg) se toma cada día en una sola dosis diaria en cualquier momento del día. **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) puede tomarse con o sin comida.

El comprimido debe tragarse entero con agua.

## Si toma más Flunisol (teriflunomida 14 mg) del que debiera

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis de mayor al que debiera de **Flunisol** (teriflunomida 14 mg), contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247;
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115;
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

## Si olvidó tomar Flunisol (teriflunomida 14 mg)

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la próxima dosis a la hora habitual.

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

## Si interrumpe el tratamiento con Flunisol (teriflunomida 14 mg)

No interrumpa el tratamiento ni cambie la dosis de **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) sin consultarlo antes con su médico.



## 4. MODO DE CONSERVACIÓN

No utilice el medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

Mantenga **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

#### **5. EFECTOS INDESEABLES**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

## Efectos adversos graves

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

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Inflamación del páncreas que puede incluir síntomas de dolor en la zona abdominal, náuseas o vómitos.
- Reacciones alérgicas que podrían incluir síntomas de erupción, habones, hinchazón de labios, lengua o cara o dificultad repentina para respirar.
- Reacciones graves en la piel que podrían incluir síntomas de erupción cutánea, ampollas, fiebre, o úlceras en su boca.
- Infecciones graves o sepsis (un tipo de infección que puede resultar potencialmente mortal) que podría incluir síntomas como fiebre alta, temblores, escalofríos, disminución del flujo de orina, o confusión.
- Inflamación de los pulmones que podría incluir síntomas como falta de aire o tos persistente.

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles)

• Enfermedad grave en el hígado que puede incluir síntomas como color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, orina más oscura de lo normal o náuseas y vómitos sin explicación o dolor abdominal.

Otros efectos adversos pueden ocurrir con las siguientes frecuencias:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza.
- Diarrea, sensación de enfermedad.
- Aumento de ALT (aumento de ciertas enzimas hepáticas en los análisis de sangre).
- Afinamiento del pelo.

**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: se ha observado una disminución en el número de glóbulos rojos (anemia), cambios en el hígado y glóbulos blancos en los análisis (ver "QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO"), así como incrementos en una enzima muscular (creatinin fosfoquinasa).
- Reacciones alérgicas leves.
- Sensación de ansiedad.





- Pinchazos, sensación de 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.
- Sensación de enfermedad (vómitos), dolor dental, dolor en la región abdominal superior.
- Erupción, acné.
- Dolor en tendones, articulaciones, huesos, dolor muscular (dolor musculoesquelético).
- Necesidad de orinar más a menudo de lo normal.
- Períodos menstruales abundantes.
- Dolor.
- Falta de energía o debilidad (astenia).
- Pérdida de peso.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia leve).
- 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).
- Alteraciones en las uñas, reacciones graves en la piel.
- Dolor postraumático.
- Psoriasis
- Inflamación de boca/labios
- Niveles anómalos de grasas (lípidos) en sangre
- Inflamación del colon (colitis)

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

• Inflamación o daño hepático

**Frecuencia no conocida** (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles)

• Hipertensión respiratoria.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 6. RECORDATORIO

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

# 7. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

#### Presentación

Los comprimidos recubiertos de **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) son redondos, grabados con la sigla FLU, color celeste y se presentan en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto de **Flunisol** contiene teriflunomida 14 mg.

Los demás componentes son Carboximetil Almidón; Almidón de Maíz; Celulosa Microcristalina; Anhídrido Silícico Coloidal; Estearato de Magnesio; Lactosa; Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Triacetina; Índigo Carmín Laca Alumínica.

## Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.



# Synthon - Bagó

Para información adicional del producto comunicarse con **Synthon Bagó** – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **FLUNISOL** (TERIFLUNOMIDA 14 MG) DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 58.707. Información para el paciente autorizada por la A.N.M.A.T. Disp. Nro. \_\_\_\_\_\_

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234. http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp

# Synthon - Bagó

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.







# República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

# Hoja Adicional de Firmas Anexo

| Número: |  |  |  |
|---------|--|--|--|
|         |  |  |  |

Referencia: EX-2020-45757874- MY SYNTHON BAGO - Inf pacientes - Certificado N58.707

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica Date: 2023.01.18 16:13:10 -03:00

#### PROYECTO DE PROSPECTO

Flunisol Teriflunomida 14 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina EXPENDIO BAJO RECETA



## FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Flunisol contiene:

Principio activo: teriflunomida 14 mg.

Excipientes: carboximetil almidón 6,5 mg; almidón de maíz 36,25 mg; celulosa microcristalina 25,5 mg; anhídrido silícico coloidal 1,3 mg; estearato de magnesio 0,65 mg; lactosa c.s.p. 130 mg. El recubrimiento está compuesto por lactosa 2,34 mg, hipromelosa 2,34 mg, dióxido de titanio 0,585 mg, triacetina 0,585 mg y laca alumínica índigo carmín 0,05 mg.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

#### FORMA FARMACÉUTICA

**Flunisol** está disponible en comprimidos recubiertos. Cada comprimido recubierto contiene 14 mg de teriflunomida.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA31

## **INDICACIONES**

**Flunisol** (teriflunomida 14 mg) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) incluyendo síndrome clínico aislado y enfermedad secundaria progresiva activa.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

## Acción farmacológica

Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH), que se conecta funcionalmente con la cadena respiratoria. Como consecuencia de la inhibición, teriflunomida generalmente reduce la proliferación de células que se dividen rápidamente y que dependen de la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse. El mecanismo exacto por el cual teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la esclerosis múltiple (EM) no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos T.



## Efectos farmacodinámicos

## 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 de éste.

## Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio realizado en sujetos sanos se comparó con placebo la prolongación del intervalo QT. La 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 90% CI.

## 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.

#### Propiedades farmacocinéticas

## Absorción

La mediana de tiempo en que las concentraciones en plasma alcanzan el punto máximo está entre 1 y 4 horas después de la dosis tras la administración oral repetida de teriflunomida, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).

La comida no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la 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 área bajo la curva (ABC) es de aproximadamente 34 veces.

#### Distribución

La 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 tras una sola administración intravenosa (IV). No obstante, esto parece ser una subestimación, ya que se observó una distribución amplia por los órganos en ratas.

#### Biotransformación

La teriflunomida se metaboliza de forma moderada y es el único componente detectado en el plasma. La principal forma de biotransformación de la teriflunomida es la hidrólisis, siendo la oxidación una forma menor. Las formas secundarias implican oxidación, N-acetilación y la conjugación de sulfatos.

#### Eliminación

La teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como fármaco inalterado y probablemente por secreción directa. La teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría estar relacionado con la secreción directa. Tras 21 días el 60,1% de la dosis administrada se excreta a través de las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Tras el procedimiento de eliminación rápida con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en heces). Según la predicción individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo PopPK de teriflunomida en



voluntarios sanos y pacientes de EM, la vida media fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Tras una sola administración IV, la eliminación total de teriflunomida del cuerpo es de 30,5 ml/h.

#### Linealidad / no linealidad

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

## Características en grupos específicos de pacientes

Sexo, personas de edad avanzada, pacientes pediátricos

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

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve y moderada no afectó a la farmacocinética de teriflunomida. Así, no es necesario anticipar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No obstante, teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "CONTRAINDICACIONES").

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal grave no afecta a la farmacocinética de teriflunomida. Así, no es necesario anticipar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave.

## POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja: 1 comprimido recubierto de **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) una vez al día.

#### Modo de administración

Los Comprimidos Recubiertos se administran vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) puede tomarse con o sin comida.

Un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple debe iniciar y supervisar el tratamiento.

#### Monitorización

Antes del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:

- Presión arterial
- Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico-pirúvica sérica (ALT/SGPT)
- Recuento sanguíneo completo incluyendo recuento de leucocitos y recuento de plaquetas.
- Infección tuberculosa latente con una prueba cutánea de tuberculina o un análisis de sangre para detectar una infección por Mycobacterium tuberculosis.
- Descartar embarazo

Durante el tratamiento

Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorizar:

- Presión arterial
  - Controlar de forma periódica
- Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica-pirúvica sérica (ALT/SGPT)



- Las enzimas hepáticas se deben evaluar al menos cada cuatro semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y después regularmente
- O Se debe considerar realizar monitorización adicional cuando Flunisol (teriflunomida 14 mg) se administra en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, junto con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o según los síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura. En estos pacientes, las enzimas hepáticas se deberían evaluar cada dos semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y a partir de entonces, al menos cada 8 semanas durante al menos 2 años desde el inicio del tratamiento.
- o Para elevaciones de ALT (SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar un control semanal.
- Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones) durante el tratamiento.
- Descartar embarazo

## **Poblaciones especiales**

#### Población de edad avanzada

**Flunisol** se debe utilizar con precaución en pacientes de 65 o más años debido a la falta de datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

## Insuficiencia renal

No será necesario ajustar a la dosis en 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").

#### Insuficiencia hepática

No será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "CONTRAINDICACIONES").

## Población pediátrica

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

#### 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 plasmáticos estén por encima de 0,02 mg/l. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Mujeres en período 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 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**

## Hepatotoxicidad

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.

Se han observado casos de daño hepático inducido por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con teriflunomida, a veces potencialmente mortales. La mayoría de los casos de DILI se produjeron con un tiempo de aparición de varias semanas o varios meses después del inicio del tratamiento con teriflunomida, pero DILI también puede ocurrir con el uso prolongado.

El riesgo de aumento de las enzimas hepáticas y DILI con teriflunomida podría ser mayor en pacientes con trastorno hepático preexistente, tratamiento concomitante con otros medicamentos hepatotóxicos, y/o consumo de cantidades importantes de alcohol. Los pacientes deben ser por tanto monitorizados estrechamente por si mostraran signos y síntomas de daño hepático.

El tratamiento con teriflunomida debe interrumpirse si se sospecha daño hepático y debe considerarse el procedimiento de eliminación acelerada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con teriflunomida si se confirman enzimas hepáticas aumentadas (más del triple del límite superior normal (LSN).

En caso de interrupción del tratamiento, se deben realizar pruebas hepáticas hasta la normalización de los niveles de transaminasas.

## Uso en mujeres en edad fértil

Flunisol (teriflunomida 14 mg) está contraindicado para su uso en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no estén usando métodos anticonceptivos eficaces debido al potencial de daño fetal. Se produjo teratogenicidad y embrioletalidad en animales con exposiciones plasmáticas de teriflunomida inferiores a las de los seres humanos. Se debe descartar el embarazo antes del inicio del tratamiento con Flunisol (teriflunomida 14 mg) en mujeres en edad fértil. Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Flunisol (teriflunomida 14 mg) y durante un procedimiento de eliminación acelerada del fármaco después del tratamiento con Flunisol (teriflunomida 14 mg). Se debe suspender Flunisol (teriflunomida 14 mg) y utilizar un procedimiento de eliminación acelerada del fármaco si la paciente queda embarazada (ver "PRECAUCIONES").

#### **PRECAUCIONES**

## Efectos en la médula ósea / potencial de inmunosupresión / infecciones

Disminución en el recuento de glóbulos blancos

Se observó una disminución media en comparación con el valor inicial en el recuento de glóbulos blancos de aproximadamente el 15% (principalmente neutrófilos y linfocitos) y en el recuento de plaquetas de aproximadamente el 10% en pacientes adultos tratados con 7 mg y 14 mg de teriflunomida en los ensayos controlados con placebo. La disminución en el recuento medio de leucocitos se produjo durante las primeras 6 semanas y el recuento de leucocitos se mantuvo bajo durante el tratamiento. En estudios controlados con placebo en pacientes adultos, se observó un recuento de neutrófilos <1,5 ×  $10^9$  / L en el 16% de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó un recuento de linfocitos <0,8 ×  $10^9$  / L en el 12% de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron placebo. No se



notificaron casos de pancitopenia grave en los ensayos clínicos previos a la comercialización de teriflunomida, pero se han notificado casos raros de pancitopenia y agranulocitosis en el entorno posterior a la comercialización con leflunomida. Se esperaría un riesgo similar para teriflunomida. Se han notificado casos de trombocitopenia con teriflunomida, incluidos casos raros con recuentos de plaquetas inferiores a 50.000 / mm³, en el entorno poscomercialización. Se debe obtener un hemograma completo en los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg). El seguimiento adicional debe basarse en los signos y síntomas que sugieran supresión de la médula ósea.

Riesgo de infección / prueba de detección de tuberculosis

Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento hasta que se hayan resuelto las infecciones. Si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la suspensión del tratamiento con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) y utilizar un procedimiento de eliminación acelerada. Se deben reevaluar los beneficios y riesgos antes de reanudar la terapia. Indicar a los pacientes que reciben **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) que informen a un médico sobre los síntomas de infecciones. No se recomienda el uso de **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) en pacientes con inmunodeficiencia grave, enfermedad de la médula ósea o infecciones graves no controladas. Los medicamentos como la teriflunomida que tienen potencial de inmunosupresión pueden hacer que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas.

En estudios controlados con placebo de teriflunomida en pacientes adultos, no se observó un aumento general del riesgo de infecciones graves con teriflunomida 14 mg (2,7%) en comparación con placebo (2,2%). Sin embargo, se produjo un caso mortal de sepsis por neumonía por Klebsiella en un paciente que tomó teriflunomida 14 mg durante 1,7 años. Se han notificado infecciones mortales en el entorno posterior a la comercialización en pacientes que recibieron leflunomida, especialmente neumonía y aspergilosis por Pneumocystis jirovecii. La mayoría de los informes se vieron confundidos por la terapia inmunosupresora concomitante y / o una enfermedad comórbida que, además de la enfermedad reumatoide, puede predisponer a los pacientes a la infección. En estudios clínicos con teriflunomida se ha observado reactivación de hepatitis por citomegalovirus.

En estudios clínicos con teriflunomida en pacientes adultos, se han observado casos de tuberculosis. Antes de iniciar **Flunisol** (teriflunomida 14 mg), se debe realizar una prueba cutánea de tuberculina o un análisis de sangre a los pacientes para determinar si presentan infección latente de tuberculosis. Teriflunomida no se ha estudiado en pacientes con una prueba de detección de tuberculosis positiva y se desconoce la seguridad de teriflunomida en personas con infección latente de tuberculosis. A los pacientes que dan positivo en la prueba de detección de tuberculosis, se los debe tratar según la práctica médica estándar antes de la terapia con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg).

#### Vacunación

Dos estudios clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de memoria (re-exposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con teriflunomida 14 mg. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infecciones y, por tanto, se debe evitar.

#### Neoplasia

El riesgo de neoplasia, particularmente trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores. Existe la posibilidad de inmunosupresión con teriflunomida. En los ensayos clínicos de teriflunomida no se informó un aumento aparente en la incidencia de neoplasias y trastornos linfoproliferativos, pero se necesitarían estudios de mayor envergadura y a más largo plazo



para determinar si existe un mayor riesgo de malignidad o trastornos linfoproliferativos con teriflunomida.

# Reacciones de hipersensibilidad

Teriflunomida puede causar anafilaxia y reacciones alérgicas graves (ver "CONTRAINDICACIONES"). Los signos y síntomas han incluido disnea, urticaria y angioedema, incluidos labios, ojos, garganta y lengua. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de anafilaxia y angioedema.

## Hipoproteinemia

Ya que la 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 hipoproteinemia, por ejemplo, con síndrome nefrótico. Teriflunomida no debe utilizarse en pacientes con situaciones de hipoproteinemia grave (ver "CONTRAINDICACIONES").

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

## Reacciones respiratorias

Se han reportado 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 de teriflunomida. El riesgo de padecer EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con leflunomida. EPI puede ocurrir de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento con una presentación clínica variable.

EPI puede ser mortal. Los síntomas pulmonares, de nueva aparición o empeoramiento de los mismos, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploraciones complementarias, según proceda. Si fuera necesaria la interrupción del tratamiento, se debe considerar el inicio de un procedimiento de eliminación acelerada (ver "REACCIONES ADVERSAS").

#### Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas veces mortales, con teriflunomida (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos DRESS por sus siglas en inglés).

Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas (estomatitis ulcerosa) que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica síndrome de Lyell, o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos), 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 re exponer a teriflunomida (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Se han notificado casos nuevos de psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa) y empeoramiento de la psoriasis preexistente durante el uso de teriflunomida. Se podría considerar la interrupción del tratamiento y el inicio de un método de eliminación acelerada teniendo en cuenta la enfermedad y los antecedentes médicos del paciente.

## 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. Sin embargo, hubo una amplia variabilidad en el desenlace final, es decir, en algunos pacientes con neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la interrupción del tratamiento con **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

#### Tratamientos inmunosupresores o inmunomodulador

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

No se ha evaluado la administración conjunta de fármacos antineoplásicos o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM. Los estudios de seguridad, en los que la 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 Flunisol

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 al iniciar interferón beta o acetato de glatiramer tras teriflunomida.

Debido a la larga vida media 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 **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar pacientes de natalizumab a **Flunisol** (teriflunomida 14 mg).

Según la vida media 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 **Flunisol** (teriflunomida 14 mg) durante este 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 semivida (t1/2) fue de aproximadamente 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

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

#### Interferencia con la determinación de niveles de calcio ionizado

La medición de los niveles de calcio ionizado podrían mostrar falsas disminuciones de los valores cuando un paciente se esté tratando con leflunomida y/o teriflunomida (el metabolito activo de la leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado que se utilice (analizador de gases en sangre). Por lo tanto, la plausibilidad de la disminución observada en los niveles de calcio ionizados se debe cuestionar en pacientes sometidos a tratamiento con leflunomida o teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero ajustado a la albúmina.



## Interacción 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 de resistencia del 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 carbamazeina, fenobarbital, fenitoína e hipérico 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

Efectos de teriflunomida en el sustrato CYP2C8

Hubo un incremento de la Cmáx y ABC 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

Hubo un incremento de la Cmáx y el ABC(0-24) medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la Cmáx y el ABC(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 cuando se seleccione o ajuste el tratamiento anticonceptivo oral que se vaya a utilizar en combinación con teriflunomida.

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP1A2

Las dosis repetidas de teriflunomida redujeron la Cmáx y el ABC 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 terfilunomida 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 la razón internacional normalizada (RIN) cuando se administró teriflunomida conjuntamente con warfarina, en comparación con warfarina sola. Así, cuando se administre warfarina conjuntamente con teriflunomida, deberán realizarse un seguimiento y una monitorización estrecha de la RIN.



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

Hubo un incremento de la Cmáx y ABC 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 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, metotrexato o zidovudina.

Efecto de teriflunomida en el transportador de salida BCRP y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 B3 (OATP1B1/B3)

Hubo un incremento de la Cmáx y el ABC medios de 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 metotrexato, topotecano, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración conjunta de teriflunomida también se debe realizar con precaución. Se debe monitorizar 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.

## Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad Carcinogénesis

No se observó ninguna evidencia de carcinogenicidad en los bioensayos de carcinogenicidad de por vida en ratones y ratas. En ratones, la teriflunomida se administró por vía oral en dosis de hasta 12 mg/kg/día durante un período de 95 hasta 104 semanas; las exposiciones plasmáticas a la teriflunomida (ABC) con la dosis más alta analizada son aproximadamente 3 veces superiores que en humanos con la dosis humana máxima recomendada (DHMR, 14 mg/día). En ratas, la teriflunomida se administró por vía oral en dosis de hasta 4 mg/kg/día durante un período de 97 hasta 104 semanas; las AUC de la teriflunomida plasmática con las dosis más altas analizadas son menores que en humanos con la DHMR

#### Mutagénesis

La teriflunomida resultó negativa en el ensayo in vitro de mutación bacteriana inversa (Ames), el ensayo in vitro de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HPRT), y en ensayos in vivo de micronúcleos y aberraciones cromosómicas. La teriflunomida resultó positiva en un ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, con y sin activación metabólica. La incorporación de uridina (para suplementar el grupo de pirimidinas) redujo la magnitud del efecto clastogénico; sin embargo, la teriflunomida resultó positiva en el ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas, incluso en presencia de uridina. La 4-trifluorometilanilina (4-TFMA), un metabolito menor de la teriflunomida, resultó positiva en el ensayo in vitro de mutación bacteriana inversa (Ames), el ensayo in vitro de HPRT y el ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en células de mamíferos. La 4-TFMA resultó negativa en los ensayos in vivo de micronúcleos y aberraciones cromosómicas.

#### Trastornos de fertilidad

La administración oral de teriflunomida (0; 1; 3; 10 mg/kg/día) a ratas macho antes y durante el apareamiento (a hembras no tratadas) no produjo efectos adversos sobre la fertilidad; sin embargo, se observó una reducción en el recuento de espermatozoides del epidídimo a las dosis medias y altas probadas. La dosis sin efecto para la toxicidad reproductiva en ratas macho (1 mg/kg) es menor que la DHMR en mg/m2.



La administración oral de teriflunomida (0; 0,84; 2,6; 8,6 mg / kg / día) a ratas hembras, antes y durante el apareamiento (a machos no tratados) y continuando hasta el día 6 de gestación, resultó en embrioletalidad, reducción del peso corporal fetal y / o malformaciones en todas las dosis probadas. Debido a la marcada embrioletalidad a la dosis más alta probada, no hubo fetos disponibles para la evaluación. La dosis más baja probada es menor que la MHRD en mg/m2.

## Efectos teratogénicos

#### **Embarazo**

Existen datos limitados sobre la utilización de 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 contraindicado 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 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 de embarazo. Es posible que reducir rápidamente el nivel de teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descrito a continuación, ante el primer retraso de menstruación, pueda reducir el riesgo para el feto.

En el caso de mujeres en tratamiento con teriflunomida que deseen quedarse 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; 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 pueden tardar hasta 2 años. Así, deben medirse las concentraciones de teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedarse 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.

## Registro de embarazos

A fin de contribuir al monitoreo de la seguridad de medicamentos, tanto los profesionales de la salud como las pacientes pueden comunicar la eventualidad de un embarazo bajo tratamiento a: correo electrónico: informacionmedica@synthonbago.com.ar, teléfono: 11–4384-9970/71/72 interno 2605.

#### 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 dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres 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 su primer resultado inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.



Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden afectar a la absorción de estrógenos y progestágenos, de forma que no se puede garantizar un efecto 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. Teriflunomida está contraindicada durante la lactancia materna.

#### Uso en hombres

Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con teriflunomida es bajo.

#### 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 de conducir vehículos o utilizar maquinarias

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

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en el resto de la información del prospecto:

- Hepatotoxicidad (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS")
- Efectos en la médula ósea / potencial de inmunosupresión / infecciones (ver "CONTRAINDICACIONES" y "PRECAUCIONES")
- Reacciones de hipersensibilidad (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS")
- Reacciones cutáneas graves (ver "PRECAUCIONES")
- Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver "PRECAUCIONES")
- Neuropatía periférica (ver "PRECAUCIONES")
- Efectos en la presión arterial (ver "PRECAUCIONES")
- Efectos respiratorios (ver "PRECAUCIONES")

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

En pacientes con esclerosis múltiple recurrente tratados con teriflunomida una vez al día, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia 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.

## EXPERIENCIA EN ENSAYOS CLÍNICOS

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con teriflunomida 7 ó 14 mg en los estudios controlados mediante placebo, en un rango > 1% frente a placebo, se muestran a continuación. Las frecuencias se definieron según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\ge 1/10$ ); frecuentes ( $\ge 1/100$ ) a < 1/10); poco frecuentes



 $(\ge 1/1000 \text{ a} < 1/100)$ ; raras  $(\ge 1/10000 \text{ a} < 1/1000)$ ; muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no se puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de gravedad.

| Sistema de<br>clasificación de<br>órganos        | Muy<br>frecuentes | Frecuentes   | Poco<br>frecuentes  | Raras | Muy<br>raras | Frecuencia<br>no conocida   |
|--|-------------------|--|---|-------|--------------|---|
| Infecciones e infestaciones (ver "PRECAUCIONES") |                   | 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<br>graves<br>incluyendo<br>sepsis.  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático  |                   | Neutropenia (ver "PRECAUCIONES") . Anemia.   | Trombocitopenia leve (plaquetas <100.000)                           |       |              |   |
| Trastornos del sistema inmunológico              |                   | Reacciones alérgicas leves.  |   |       |              | Reacciones<br>de hiper-<br>sensibilidad<br>(inmediata o<br>diferida)<br>incluyendo<br>anafilaxia y<br>angioedema. |
| Trastornos<br>psiquiátricos                      |                   | Ansiedad.  |   |       |              |   |
| Trastornos del<br>sistema nervioso               | Cefalea           | Parestesia, ciática,<br>síndrome del túnel<br>carpiano.  | Hiperestesi<br>a,<br>neuralgia,<br>neuropatía<br>periférica<br>(a). |       |              |   |

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

| Sistema de<br>clasificación de<br>órganos                       | Muy<br>frecuentes  | Frecuentes  | Poco frecuentes   | Raras                  | Muy<br>raras | Frecuencia<br>no conocida  |
|---|--|---|---|------------------------|--------------|--|
| Trastornos cardíacos  |  | Palpitaciones.  |   |                        |              |  |
| Trastornos vasculares   |  | Hipertensión (ver "PRECAUCIONES")   |   |                        |              |  |
| Trastornos<br>respiratorios,<br>torácicos y<br>mediastínicos    |  |   |   |                        |              | Enfermedad pulmonar intersticial.  |
| Trastornos<br>gastrointestinales                                | Diarrea,<br>náuseas  | Dolor en la región<br>abdominal superior,<br>vómitos, dolor dental.                         |   |                        |              | Pancreatitis, estomatitis (a).   |
| Trastornos<br>hepatobiliares                                    | Elevación<br>de ALT (a)<br>(ver<br>"ADVER-<br>TENCIAS"<br>). | Gamma Glutamiltransferasa (GGT), aspartato aminotransferasa elevadas (ver "ADVERTENCIAS" ). |   | Hepatit<br>is<br>aguda |              | Daño<br>hepático<br>inducido por<br>fármacos<br>(DILI)                                 |
| Trastornos del<br>metabolismo y de la<br>nutrición              |  |   |   |                        |              | Dislipemia   |
| Trastornos de la piel<br>y del tejido<br>subcutáneo             | Alopecia<br>(a)  | Erupción, acné.   | Trastorno<br>de la uñas,<br>Reacciones<br>cutáneas<br>graves. |                        |              | Psoriasis<br>(incluida la<br>psoriasis<br>pustulosa)(v<br>er "Y<br>PRECAUCI<br>ONES"). |
| Trastornos<br>musculoesqueléticos<br>y del tejido<br>conjuntivo |  | Dolor<br>musculoesquelético,<br>mialgia, artralgia.   |   |                        |              |  |

| Sistema de<br>clasificación de<br>órganos  | Muy<br>frecuentes | Frecuentes   | Poco<br>frecuentes     | Raras | Muy<br>raras | Frecuencia<br>no conocida |
|--|-------------------|--|------------------------|-------|--------------|---------------------------|
| Trastornos renales y urinarios   |                   | Polaquiuria.   |                        |       |              |                           |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                                      |                   | Menorragia.  |                        |       |              |                           |
| Trastornos generales<br>y alteraciones en el<br>lugar de<br>administración           |                   | Dolor, astenia (a).  |                        |       |              |                           |
| Exploraciones complementarias  |                   | Disminución de peso. Recuento disminuido de neutrófilos. Recuento de leucocitos disminuido (ver "PRECAUCIONES") .Elevación de la creatina fosfoquinasa sérica. |                        |       |              |                           |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |                   |  | Dolor post-traumático. |       |              |                           |

<sup>(</sup>a) Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

# Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Alopecia

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento, pérdida de densidad y pérdida del pelo, asociados o no al cambio en la textura del mismo, 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 por 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 el 87,1% de los pacientes 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:

| Aumentos de ALT con respecto al estado basal en los pacientes de los estudios controlados con placebo |         |                     |  |
|---|---------|---------------------|--|
|   | Placebo | Teriflunomida 14 mg |  |
| >3 LSN  | 6,6%    | 8,0%                |  |
| >5 LSN  | 3,7%    | 3,1%                |  |
| >10 LSN   | 1,6%    | 0,9%                |  |
| >20 LSN   | 0,4%    | 0,3%                |  |
| ALT >3 LSN y TBILI >2 LSN   | 0,5%    | 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 tratamiento. El tiempo de recuperación osciló entre meses y años.

## Efectos de la presión sanguínea

Con respecto al uso de teriflunomida y el aumento de la presión arterial se evidenció 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 con 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.

#### 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 pivotales controlados mediante placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 1,9% (17 pacientes de 898) en pacientes con 14 mg de teriflunomida, en comparación con el 0,4% (4 pacientes de 898) en pacientes 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.

#### Astenia

En estudios controlados con placebo, las frecuencias de la astenia fueron el 2,0%, 1,6% y 2,2% en el grupo placebo, teriflunomida 7 mg y teriflunomida 14 mg, respectivamente.

#### Trastornos gastrointestinales

Se han notificado con baja frecuencia casos de pancreatitis en el entorno poscomercialización con teriflunomida en adultos, incluidos casos de pancreatitis necrotizante y pseudoquiste pancreático. Los eventos pancreáticos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con teriflunomida, lo que puede llevar a la hospitalización y/o requerir un tratamiento correctivo.



## **SOBREDOSIFICACIÓN**

#### **Síntomas**

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación en humanos con teriflunomida. 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.

#### **Tratamiento**

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 dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres 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 "PRECAUCIONES").

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

Para información adicional del producto comunicarse con Synthon Bagó – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **FLUNISOL** (TERIFLUNOMIDA 14 MG) DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

| Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. | Certificado Nro | 58.707. |
|---|-----------------|---------|
| Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.             |                 |         |

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.





# Synthon - Bagó

## MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.





# República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional 1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

## Hoja Adicional de Firmas Anexo

|              | Anexo | Anexo |  |  |
|--------------|-------|-------|--|--|
|              |       |       |  |  |
| <b>3.7</b> / |       |       |  |  |
| Número:      |       |       |  |  |

Referencia: EX-2020-45757874- MY SYNTHON BAGO - Prospectos- Certificado N58.707

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica Date: 2023.01.18 16:12:58 -03:00