República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-4958-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 18 de Junio de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000257-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000257-17-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓ NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DI 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 Repúblic Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentra contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y susnorma 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 la referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos 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 e 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 GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de s 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 los Decretos Nros. 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 ASPEN SA 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 TERIFLUNOMIDA ASPEN 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 ASPEN SA .

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 06/05/2019 10:55:53, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 06/05/2019 10:55:53, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 10/05/2019 17:04:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 10/05/2019 17:04:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 10/05/2019 17:04:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 10/05/2019 17:04:54 .

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

ARTÍCULO 4°.- 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 5°.- Establécese que la firma LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 06/05/2019 10:55:53 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 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase 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 Nº 1-0047-2000-000257-17-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.06.18 13:08:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 13:08:43 -03'00'

Lea esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted. Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento. Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo receta médica.

TERIFLUNOMIDA ASPEN

TERIFLUNOMIDA 14 MG

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido del prospecto

1. **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?**
2. **¿Qué es Teriflunomida Aspen y para qué se utiliza?**
3. **¿Cómo funciona Teriflunomida Aspen?**
4. **¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Teriflunomida Aspen y durante el tratamiento?**
5. **¿Qué debe informarle a su médico antes de empezar a tomar Teriflunomida Aspen?**
6. **¿Cómo utilizar Teriflunomida Aspen?**
7. **¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Teriflunomida Aspen?¿Cómo debo conservar la Teriflunomida Aspen?**
8. **Contenido del envase e información adicional**
9. **Conservación de Teriflunomida Aspen**

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.-

1. **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?**
   Puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:
   - **Problemas hepáticos:** TERIFLUNOMIDA ASPEN puede causar problemas hepáticos graves que pueden provocar la muerte. Su riesgo de problemas hepáticos puede ser mayor si toma otros medicamentos que también afectan su hígado. Su médico debe hacer análisis de sangre para revisar su hígado:
     - dentro de los 6 meses antes de comenzar a tomar TERIFLUNOMIDA ASPEN
     - 1 vez al mes durante 6 meses después de comenzar a tomar TERIFLUNOMIDA ASPEN

   Llame a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:
     - náusea
     - vomitar
     - dolor de estómago
     - pérdida de apetito
     - cansancio
     - Tu piel o el blanco de tus ojos se vuelven amarillos.
     - orina oscura
   - **Daño a su bebé por nacer:** TERIFLUNOMIDA ASPEN puede causar daño a su bebé por nacer. No tome TERIFLUNOMIDA ASPEN si está embarazada. No tome TERIFLUNOMIDA ASPEN a menos que esté usando un método anticonceptivo eficaz.
     - Si usted es mujer, debe hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar a tomar TERIFLUNOMIDA ASPEN. Use un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con TERIFLUNOMIDA ASPEN.
     - Después de dejar de tomar TERIFLUNOMIDA ASPEN, continúe usando un método anticonceptivo eficaz hasta que se realice un análisis de sangre para asegurarse de que sus niveles de TERIFLUNOMIDA ASPEN en la sangre sean lo suficientemente bajos. Si queda embarazada mientras toma TERIFLUNOMIDA ASPEN o dentro de los 2 años de haber dejado de tomarlo, informe a su médico de inmediato.
     - **Registro de Embarazo** TERIFLUNOMIDA ASPEN. Si se queda embarazada mientras toma TERIFLUNOMIDA ASPEN o durante los 2 años posteriores a la interrupción del tratamiento, hable con su médico acerca de inscribirse en el Registro de Embarazo de TERIFLUNOMIDA ASPEN al (011) 4637-6367 Interno 143 o vía mail a farmacovigilancia@aspen-lab.com

   El propósito de este registro es recopilar información. sobre tu salud y la salud de tu bebé.

   Para los hombres que toman TERIFLUNOMIDA ASPEN:
     - Si su pareja femenina planea quedar embarazada, debe dejar de tomar TERIFLUNOMIDA ASPEN y preguntarle a su médico cómo disminuir rápidamente los niveles de TERIFLUNOMIDA ASPEN en su sangre.
     - Si su pareja no planea quedarse embarazada, usted y su pareja deben usar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con TERIFLUNOMIDA ASPEN. TERIFLUNOMIDA ASPEN permanece en su sangre después de dejar de tomarlo, así que continúe usando un método anticonceptivo eficaz hasta que se hayan revisado los niveles en sangre de TERIFLUNOMIDA ASPEN y estén lo suficientemente bajos.

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.-

TERIFLUNOMIDA ASPEN puede permanecer en su sangre hasta 2 años después de que deje de tomarlo. Su médico puede recetarle un medicamento para ayudar a disminuir sus niveles de TERIFLUNOMIDA ASPEN en la sangre más rápidamente. Hable con su médico si desea más información sobre esto.

2.- ¿Qué es Teriflunomida Aspen y para qué se utiliza?

Teriflunomida Aspen contiene el principio activo Teriflunomida.
Teriflunomida Aspen se utiliza en adultos para tratar la Esclerosis Múltiple (EM) remitente recurrente. Puede disminuir el número de brotes de MS (recaídas). No cura la Esclerosis Multiple, pero puede ayudar a disminuir los problemas físicos que causa.

¿Qué es la Esclerosis Múltiple?

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

¿Cómo funciona Teriflunomida Aspen?

Teriflunomida Aspen ayuda a proteger frente a ataques en el sistema nervioso central por parte del sistema inmunitario, limitando el crecimiento de algunas células blancas (linfocitos). Esto limita la inflamación que provoca el daño de los nervios de la EM.

3.- ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Teriflunomida Aspen y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar Teriflunomida Aspen?

No tome Teriflunomida Aspen si:

- **Ha tenido una reacción alérgica a Teriflunomida o a un medicamento llamado leflunomida.**
- **Tiene problemas hepáticos graves**
- **Está embarazada o en edad fértil y no usa un método anticonceptivo eficaz.**
- **Tomar un medicamento llamado leflunomida**

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.-

¿Qué debe informarle a su médico antes de empezar a tomar Teriflunomida Aspen?
Si es alérgico (hipersensible) a Teriflunomida o a cualquiera de los demás componentes de Teriflunomida Aspen.
Si padece problemas hepáticos graves.
Si usted está embarazada o cree que pudiera estarlo, o está en período de lactancia. Si sufre un problema grave que afecte al sistema inmunológico (por ejemplo, SIDA).
Si tiene problemas graves con la médula ósea o si tiene un número bajo de leucocitos o hematíes en la sangre o un número reducido de plaquetas.
Si tiene fiebre o infección o no puede combatir las infecciones.
Si tiene problemas renales graves que requieran diálisis.
Si tiene un número demasiado bajo de proteínas en sangre (hipoproteinemia).

Tenga especial cuidado con Teriflunomida Aspen

Si tiene problemas hepáticos, puede que su médico realice análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado antes del tratamiento y durante el tratamiento. Si los resultados de los análisis indican un problema con su hígado, puede que su médico interrumpa el tratamiento con Teriflunomida Aspen.

Si tiene la presión arterial alta (hipertensión), esté o no en tratamiento para controlarla. Teriflunomida Aspen 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 Teriflunomida Aspen, su médico se asegurará de que tiene suficientes leucocitos y plaquetas en la sangre. Dado que Teriflunomida Aspen 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 Teriflunomida Aspen puede provocar algunos problemas con los pulmones o los nervios de brazos o piernas. Si alguno de los casos anteriores le aplica a usted o no está seguro, pregunte a su médico antes de tomar Teriflunomida Aspen.

Niños y adolescentes

Teriflunomida Aspen 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.

¿Puedo tomar Teriflunomida Aspen con otros medicamentos?

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.-

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

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 (medicamento utilizado para tratar la tuberculosis y otras infecciones)
- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína para la epilepsia
- Hipérico (un medicamento a base de plantas para la depresión)
- Repaglinida, pioglitazona, nateglinida o rosiglitazona para la diabetes
- Daunorrubicina, doxorrubicina, paclitaxel o topotecan para el cáncer
- Duloxetina para la depresión, incontinencia urinaria o en enfermedad del riñón en diabéticos
- Alosetrón para los casos graves de diarrea
- Teofilina para el 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 para infecciones
- Indometacina, ketoprofeno para el dolor o las inflamaciones
- Furosemida para la enfermedad cardíaca
- Cimetidina para reducir el ácido gástrico
- Zidovudina para el SIDA
- Rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para la hipercolesterolemia (colesterol alto)
- Sulfasalazina para enfermedad inflamatoria del intestino o artritis reumatoide
- Colestiramina para colesterol alto o alivio de picores en enfermedad hepática
- Carbón activado para reducir la absorción de medicamentos u otras sustancias.

Embarazo y lactancia

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

Informe a su médico si planea quedar embarazada tras interrumpir el tratamiento con Teriflunomida Aspen, ya que antes necesita asegurarse de que la mayor parte de Teriflunomida

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.-

Aspen 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 Teriflunomida Aspen del cuerpo.

En cualquier caso, necesita que su médico confirme, a partir de un análisis de sangre, que el nivel de Teriflunomida Aspen 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 Teriflunomida Aspen 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 Teriflunomida Aspen del cuerpo lo suficiente y 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 Teriflunomida Aspen. 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 Teriflunomida Aspen 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 Teriflunomida Aspen durante el período de lactancia ya que Teriflunomida pasa a la leche materna.

4.- ¿Cómo utilizar Teriflunomida Aspen?

Un médico con experiencia en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple supervisará el tratamiento con Teriflunomida Aspen. 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:
Teriflunomida Aspen se administra por vía oral. Teriflunomida Aspen se toma cada día en una sola dosis diaria en cualquier momento del día.

El comprimido se debe tragar entero con agua. Se puede tomar con o sin alimentos. No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con Teriflunomida Aspen.

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.-

Si utiliza más Teriflunomida Aspen del que debiera

Si ha tomado demasiado Teriflunomida Aspen, llame a su médico inmediatamente. Puede ser que experimente efectos adversos similares a los descritos en la Sección 5.

¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis de Teriflunomida Aspen?

Si deja de tomar una dosis, tómale tan pronto como lo recuerde. Si no se acuerda hasta que llega el momento en que debe tomar la siguiente dosis, saltee la dosis omitida y vuelva a su programa de dosificación habitual. No duplique la dosis de TERIFLUNOMIDA ASPEN. Siempre consulte a su médico.

¿Qué debo hacer en casos de sobredosificación con Teriflunomida Aspen?

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

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

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

-Hospital Posadas: (011) 4654-6648 /4658-7777

-Hospital Fernández: (011) 4801-7767 /4808-2655

Si interrumpe el tratamiento con Teriflunomida Aspen

No interrumpa el tratamiento ni cambie la dosis de Teriflunomida Aspen sin consultarlo antes con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

5.- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Teriflunomida Aspen?

Al igual que todos los medicamentos, Teriflunomida Aspen puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Consulte: "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre Teriflunomida Aspen?"

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:

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.-

Efectos adversos graves

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

- Color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, orina más oscura de lo normal o náuseas y vómitos sin explicación; estos signos pueden indicar un problema hepático y necesitará un análisis de sangre.
- Infección: esto puede incluir gripe (fiebre o síntomas similares a los de la gripe); infección de senos nasales o garganta; infección urinaria (cistitis); infección de las vías respiratorias (bronquitis); diarrea o sensación de enfermedad (signos de gastroenteritis); úlceras bucales (herpes oral); infección dental; laringitis o infección en los pies por hongos. Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los anteriores efectos adversos.

Otros efectos adversos incluyen

- Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- Gripe, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
- Pinchazos
- Diarrea, sensación de enfermedad
- Aumento de ALT (aumento de ciertas enzimas hepáticas en la sangre) en los análisis
- Afinamiento del pelo

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

- Bronquitis, sinusitis, dolor de garganta y molestias al tragar, cistitis, gastroenteritis viral, herpes oral, infección den- tal, laringitis, infección por hongos en el pie
- Recuento bajo de leucocitos en los análisis
- Reacciones alérgicas leves
- Sensación de ansiedad
- 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); 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)
- Aumento de la presión arterial
- Sensación de enfermedad (vómitos), dolor dental
- Erupción, acné

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.-

- Dolor en tendones, articulaciones, huesos, dolor muscular (dolor musculo esquelético)
- Necesidad de orinar más a menudo de lo normal.
- Menstruaciones abundantes
- Dolor
- Cambios en el hígado y los leucocitos en los análisis
- Pérdida de peso

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

- Disminución del número de hematíes (anemia) y de plaquetas (trombocitopenia)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas):

- Inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial)
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)

6.- ¿Cómo debo conservar la Teriflunomida Aspen?

Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche original.

No usar Teriflunomida Aspen después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.
No utilizar ningún envase de Teriflunomida Aspen si se observara que estuviera dañado o mostrara signos de deterioro.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

7.- Contenido del envase e información adicional

Cada comprimido recubierto de Teriflunomida Aspen contiene 14 mg de Teriflunomida en envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Información adicional de Teriflunomida Aspen Composición de Teriflunomida Aspen

El principio activo es Teriflunomida. Cada comprimido contiene 14 mg de Teriflunomida.

Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Hidroxipropilcelulosa, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II white.

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.-

Información importante sobre algunos componentes de Teriflunomida Aspen

Teriflunomida Aspen contiene lactosa (un tipo de azúcar). Consulte con su médico antes de tomar este medicamento, si le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares.

Conducción y uso de máquinas

Teriflunomida Aspen puede causar mareo, lo que puede afectar a la capacidad de concentración y reacción. Si está afectado, no conduzca ni utilice máquinas.

Este folleto resume la información mas importante de TERIFLUNOMIDA ASPEN, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MEDICO.
No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud . puede tomar TERIFLUNOMIDA ASPEN hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome TERIFLUNOMIDA ASPEN luego de la fecha de vencimiento. Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-3331234.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N: .....
Laboratorios Aspen S.A Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A
Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

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.-

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat

anmat

DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

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.-

TERIFLUNOMIDA ASPEN
TERIFLUNOMIDA 14 MG

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Teriflunomida Aspen contiene:

Teriflunomida	14,000	mg
Excipientes		
Estearato de magnesio	0,500	mg
Lactosa monohidrato	76,000	mg
Celulosa microcristalina	10,500	mg
Hidroxipropilcelulosa	3,500	mg
Almidón glicolato de sodio	7,500	mg
Almidón de maíz	38,000	mg
Opadry II Blanco (Composición: Alcohol polivinílico 2,00 mg, dióxido de titanio 1,25 mg, polietilenglicol 1,00 mg y talco 0,75 mg)	5,000	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo. Clasificación ATC: L04AA31.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción
Teriflunomida Aspen es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial 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 dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH), necesaria para la síntesis *de novo* de la reducción del número de linfocitos

Propiedades farmacodinámicas

Sistema inmunitario:
Efectos en la cantidad de glóbulos blancos en a sangre:
En estudios reportados, 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 10^9/l. Esto se produjo en los 3 primeros meses de tratamiento y los niveles se mantuvieron hasta el final de éste.

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.-

En un estudio clínico, los pacientes tratados con teriflunomida presentaron una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna estacional contra la gripe, consistente con la preservación de la respuesta ante una vacuna de refuerzo. Los pacientes en los grupos tratados con 7 mg y 14 mg de teriflunomida alcanzaron valores de anticuerpos posteriores a la vacunación congruentes con la seroprotección: más del 90% de los pacientes alcanzaron valores de anticuerpos posteriores a la vacunación ≥ 40 para las cepas B y H1N1 en los grupos de tratamiento que recibieron dosis de 7 mg y 14 mg. Para la cepa H3N2, se alcanzaron valores ≥ 40 en > 90% de los pacientes en el grupo de 7 mg y en el 77% de los pacientes en el grupo de 14 mg.
En un segundo estudio farmacodinámico, se investigó la respuesta inmunitaria a la vacuna inactivada contra la rabia, neoantígeno, en un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo en sujetos sanos. Las medias geométricas para los valores de la vacuna contra la rabia fueron inferiores en el grupo de teriflunomida que, en el grupo de placebo, y se alcanzó un índice de tratamiento posterior a la vacunación de teriflunomida frente a la de placebo (IC del 90%) de 0,53 (0,35, 0,81) al final del régimen de vacunación.
Sin embargo, después de la vacunación, los niveles de anticuerpos antirrábicos estuvieron por encima de 0,5 UI/ml, el umbral de seroprotección, en todos los sujetos. En el mismo estudio, la capacidad para desarrollar una reacción de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado a los antígenos de recuerdo como Candida albicans, trichophyton o la proteína derivad de la tuberculina purificada en sujetos que recibieron teriflnomida no difirió de los que recibieron placebo.
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 90% IC.
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
La teriflunomida es el principal metabolito activo de la leflunomida y es responsable de la actividad in vivo de la leflunomida. A las dosis recomendadas, la teriflunomida y la leflunomida producen un rango similar de concentraciones plasmáticas de teriflunomida.
De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población de la teriflunomida utilizando datos de voluntarios sanos y pacientes con esclerosis múltiple (EM), la mediana de semivida (t1/2) fue de aproximadamente 19 días después de la administración de dosis repetidas de 7 mg y 14 mg. Toma aproximadamente 3 meses alcanzar las concentraciones en equilibrio dinámico. El índice estimado de acumulación de área debajo de la curva (por sus siglas en inglés, AUC) es de aproximadamente 30 después de dosis repetidas de 14 mg.

Absorción
El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 1 a 4 horas después de la dosis, luego de una administración oral repetida de teriflunomida, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).
Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de teriflunomida.

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

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.-

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

Eliminación
Teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como medicamento inalterado y probablemente por secreción directa. Teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría estar relacionado con la secreción directa. En un plazo de 21 días, el 60,1% de la dosis administrada se excreta mediante las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Luego de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en las heces). Según la predicción individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo PopPK de teriflunomida en voluntarios sanos y pacientes de EM, la vida media de eliminación terminal fue de aproximadamente 9 días tras dosis repetidas de 14 mg. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de teriflunomida del cuerpo es de 30,5 ml/h.

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

Linealidad/No linealidad
La exposición sistémica aumenta de forma proporcional a la dosis tras la administración oral de teriflunomida de 7 a 14 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve y moderada no afectó a la farmacocinética de teriflunomida. 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 Y 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.

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: edad, peso corporal, sexo, raza y niveles de albúmina y bilirrubina. No obstante, el impacto sigue siendo limitado (31%).

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.-

Datos preclínicos sobre seguridad:

Se ha reportado en la administración oral repetida de teriflunomida en ratones, ratas y perros hasta 3, 6 y 12 meses, respectivamente, 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 los efectos reflejan el modo básico de acción del compuesto (inhibición de la división celular). Los animales son más sensibles a la farmacología y, por tanto, a la toxicidad de teriflunomida que los humanos. Así, se observó 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.

Cuando se administró teriflunomida (dosis orales de 1, 3 a 10 mg/kg/día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis, se observaron altas incidencias de malformación fetal (principalmente craneofacial y defectos en el esqueleto axial y apendicular) y muerte embriofetal con dosis que no estaban asociadas con la toxicidad materna. Se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal luego de la administración de la dosis en varias etapas durante toda la organogénesis. La exposición en plasma materno con la dosis sin efecto (1,0 mg/kg/día) para la toxicidad en el desarrollo embriofetal en ratas fue menor que la observada en seres humanos con la dosis humana máxima recomendada (DHMR, 14 mg/día).
La administración de teriflunomida (dosis orales de 1; 3,5 o 12 mg/kg/día) a conejas preñadas durante todo el período de organogénesis produjo atas incidencias de malformación fetal (principalmente craneofacial y defectos en el esqueleto axial y apendicular) y muerte embriofetal con dosis asociadas con toxicidad materna mínima. La exposición en plasma materno con la dosis sin efecto (1,0 mg/kg/día) para la toxicidad en el desarrollo embriofetal en conejas fue menor que la observada en seres humanos con la DHMR.

En estudios en los que se administró teriflunomida (dosis orales de 0,05; 0,1; 0,3; 0,6 y 1,0 mg/kg/día) a ratas durante la gestación y la lactancia, se observaron disminución del crecimiento, anomalías oculares y cutáneas y altas incidencias de malformación (defectos en extremidades) y muerte postnatal en la cría con dosis no asociadas con la toxicidad materna. La exposición en plasma materno con la dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo pre y posnatal en ratas (0,10 mg/kg/día) fue menor que la observada en seres humanos con la DHR.
En los estudios de reproducción animal de leflunomida, se observaron efectos teratogénicos y embrioletalidad en ratas y conejas preñadas a niveles de exposición plasmática a la teriflunomida clínicamente relevantes (AUC) o menores. En los estudios publicados sobre reproducción en ratonas preñadas, la leflunomida resultó embrioletal y aumentó la incidencia de malformaciones (craneofaciales, cardíacas, en el esqueleto axial y de los grandes vasos). La suplementación con uridina exógena redujo los efectos teratogénicos en las ratonas preñadas, lo que sugiere que el modo de acción (inhibición de la enzima mitocondrial, dihidroorotato deshidrogenasa) es el mismo para la eficacia terapéutica y la toxicidad de desarrollo. Con las dosis recomendadas en humanos, la teriflunomida y la leflunomida producen un rango similar de concentraciones plasmáticas de teriflunomida

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.-

Uso en hombres:
Teriflunomida se detecta en el semen humano. El riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con Teriflunomida Aspen se considera bajo. Se espera que la exposición plasmática estimada en mujeres que se produce a través del semen de un paciente tratado sea 100 veces menor que la exposición plasmática observada en equilibrio dinámico luego de la administración de 14 mg de teriflunomida por vía oral. No hubo malformaciones externas en la cría de ratas macho a las que se les había administrado teriflunomida durante al menos 10 semanas antes del apareamiento con ratas hembras no tratadas. No se observó genotoxicidad en in vivo en 3 especies. El nivel sin efectos observables (no-observable-effect-level, NOEL) de la prueba in vitro de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos fue 6 veces mayor que la exposición humana media a la dosis de 14 mg de teriflunomida.
A fin de reducir cualquier riesgo posible, los hombres que no deseen concebir un hijo y sus parejas mujeres deben usar un método anticonceptivo confiable. Los hombres que deseen concebir un hijo deberán interrumpir el uso de Teriflunomida y someterse a un procedimiento de eliminación acelerada para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida a menos de 0,02 mg/l (0,02 mcg/ml) (ver Advertencias y precauciones):

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 Teriflunomida Aspen es de 14 mg una vez al día.

Modo de administración

Teriflunomida Aspen comprimidos recubiertos se administran por vía oral. Se deben tragar enteros con agua. Puede tomarse con o sin alimentos.

Control para evaluar la seguridad:
- Obtener los niveles de transaminasa y bilirrubina dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con Teriflunomida Aspen. Controlar los niveles de ALT al menos una vez al mes durante seis meses después de comenzar el tratamiento con Teriflunomida Aspen (ver Advertencias).
- Obtener un hemograma completo dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con Teriflunomida Aspen. El control adicional debe realizarse en función de los signos y los síntomas de infección (ver Precauciones)
- Antes de iniciar el tratamiento con Teriflunomida Aspen, realizar una prueba cutánea de tuberculina a los pacientes para determinar si presentan infección latente de tuberculosis (ver Precauciones).
- Controlar la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con Teriflunomida Aspen y periódicamente en lo sucesivo (ver Precauciones):

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de teriflunomida en niños a partir de 10 años hasta los 18 años. No existe una recomendación de uso específica para teriflunomida en niños de 0 a 10 años para el tratamiento de esclerosis múltiple. No se dispone de datos.
Uso geriátrico: Se debe utilizar con precaución en pacientes de 65 años o más debido a la falta de datos suficientes sobre seguridad y eficacia.
Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver ***PROPIEDADES FARMACOCINETICAS - CONTRAINDICACIONES).***
Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave que no estén en diálisis.
No se evaluó a los pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis. Teriflunomida está contraindicada en esta población (ver ***PROPIEDADES FARMACOCINETICAS - CONTRAINDICACIONES***).

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.-

Conducción de vehículos o realización de otras tareas peligrosas:
Teriflunomida Aspen no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo: Existen datos limitados sobre la utilización de teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver **FARMACOCINÉTICA, Datos preclínicos sobre seguridad)**
Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo. Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**).
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y después del tratamiento siempre que los niveles de teriflunomida en plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Durante este 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. 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 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. Así, 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

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, se tarda un promedio de 8 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores o iguales 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 haber interrumpido la administración de Teriflunomida.

Se administra colestiramina 8 g, 3 veces al día durante un período de 11 días o, si esta dosificación 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 a 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. (Ver **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**)
Lactancia: Los estudios realizados en animales han mostrado que teriflunomida se excreta en la leche materna. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial que Teriflunamida Aspen tiene de producir reacciones adversas graves en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a si debe interrumpirse la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.
Fertilidad: Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad (ver **FARMACOCINÉTICA, Datos preclínicos sobre seguridad**). Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o femenina.

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.-

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. Es posible que Teriflunomida Aspen dañe al feto si se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, se demostró que la teriflunomida es selectivamente teratogénica y embrioletal en varias especies si se administra durante el embarazo en dosis menores a las que se utilizan a nivel clínico. Estudios no clínicos corroboran que la acción farmacológica prevista del fármaco participa en el mecanismo de toxicidad en el desarrollo. (ver ***Uso en Poblaciones Especiales***).
Teriflunomida Aspen está contraindicado en mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil y que no usen un método anticonceptivo confiable. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras usa este fármaco, deben informarle del daño potencia para el feto. Si se concibe un embarazado durante el tratamiento, se deberá interrumpir de inmediato la administración del fármaco y se deberá iniciar un procedimiento de eliminación aceleradas. En estas condiciones, la paciente deberá ser derivada a un obstetra / ginecólogo, preferentemente con experiencia en toxicidad reproductiva, para que realice evaluaciones adicionales y brinde asesoramiento.
Mujeres en período de lactancia (ver ***Uso en Poblaciones Especiales***).
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.
Tratamiento actual con leflunomida: Está contraindicada a administración conjunta de teriflunomida con leflunomida.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad:
Se han informado casos de lesiones hepáticas graves, incluidas insuficiencia y disfunción hepáticas mortales, en algunos pacientes tratados con leflunomida, que se indica para la artritis reumatoidea. Se puede esperar un riesgo similar para la teriflunomida ya que las dosis recomendadas de teriflunomida y leflunomida producen un rango similar de concentraciones plasmáticas de teriflunomida.
Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con teriflunomida (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Este aumento se observa mayoritariamente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Las enzimas hepáticas deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida, cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y cada 8 semanas a partir de entonces o según los síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura. Para elevaciones de ALT (SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, 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 por si mostraran signos de enfermedad hepática.
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 grave.

Uso en mujeres en edad fértil:
No existen estudios adecuados y bien controlados que evalúen el uso de Teriflunomida en mujeres embarazadas. Sin embargo, de acuerdo con estudios en animales, la teriflunomida podría aumentar el riesgo de sufrir efectos teratogénicos o muerte fetal si se administra a mujeres embarazadas. Teriflunomida Aspen está contraindicado durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**)

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.-

Las mujeres en edad fértil no deben comenzar el tratamiento con Teriflunomida hasta que se descarte el embarazo y se confirme que usan un método anticonceptivo confiable. El embarazo debe evitarse durante y después del tratamiento con Teriflunomida, hasta que se realice un procedimiento de eliminación aceleradas. Antes de comenzar el tratamiento con Teriflunomida, las pacientes deben recibir asesoramiento completo sobre el potencial de riesgos graves para el feto. Se debe informar a la paciente que si tiene menstruación tardía o cualquier otro motivo para sospechar un embarazo debe notificar de inmediato al médico para realizarse una prueba de embarazo y, en caso de que tenga resultado positivo, el médico y la paciente deberán analizar el riesgo para el feto. Es posible que la reducción rápida de la concentración plasmática de la teriflunomida mediante un procedimiento de eliminación acelerada pueda disminuir el riesgo para el feto por la administración de Teriflunomida (ver ADVERTENCIAS).
Luego de interrumpir la administración de Teriflunomida, se recomienda que todas las mujeres en edad fértil se sometan a un procedimiento de eliminación acelerada y continúen usando métodos anticonceptivos hasta que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean de 0,02 mg/l o menos. Las mujeres que reciban el tratamiento con Teriflunomida que deseen quedar embarazadas deberán interrumpir la administración de teriflunomida y someterse a un procedimiento de eliminación acelerada, lo que incluye verificar que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean menor que 0,02 mg/l (0,02ug/ml). Sobre la base de los datos de animales disponibles, se espera que una concentración plasmática de teriflunomida en humanos menor a 002 mg/l (0,02ug/ml) tenga un riesgo mínimo (ver Contraindicaciones, Advertencias y Uso en poblaciones específicas)

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.

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.

Infecciones
En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con teriflunomida se debe retrasar hasta su resolución.
En estudios controlados mediante placebo, no se observó un aumento de las infecciones graves con teriflunomida (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Debido al efecto inmunomodulador de teriflunomida, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con teriflunomida y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos antes de volver a iniciarlo. Debido a su prolongada semivida, se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.
Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con teriflunomida que notifiquen a un médico si sufren 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 un tratamiento médico estándar antes de empezar el tratamiento con teriflunomida.
Reacciones respiratorias
No se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con teriflunomida en ensayos clínicos. Sin embargo, se han notificado casos de EPI, que es un trastorno potencialmente mortal, durante el tratamiento con leflunomida, el compuesto original.
EPI puede ocurrir de forma aguda durante el tratamiento; el riesgo de padecer EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con leflunomida. Los síntomas pulmonares, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploraciones complementarias, segúnproceda.

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.-

Efectos hematológicos
Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos (<15% de los niveles basales, ver ***REACCIONES ADVERSAS***).
Como precaución, debe haber un hemograma completo reciente disponible, 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 trombocitopenias preexistentes, así como en pacientes con deterioro de la función de la médula ósea o con riesgo de supresión de médula ósea, aumenta el riesgo de alteraciones hematológicas. 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
No se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida en los ensayos clínicos. En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, se han notificado casos muy raros de síndrome de Stevens Johnson (necrólisis epidérmica tóxica).
En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson - síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no se deben reexponer a teriflunomida (ver ***CONTRAINDICACIONES***).

Neuropatía periférica
Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con teriflunomida (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). La mayoría de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con teriflunomida. Sin embargo, hubo una amplia variabilidad en el desenlace final, es decir, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con teriflunomida desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la interrupción del tratamiento con teriflunomida y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.
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) con14 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.

PRECAUCIONES

Monitoreo

Antes del tratamiento

Antes del inicio del tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:

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

Durante el tratamiento

Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorear:

- Presión arterial.

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.-

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

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

Vacunación
Estudios clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (re-exposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con teriflunomida. Debe evitarse el uso de vacunas atenuadas vivas ya que puede conllevar un riesgo de infecciones.

Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores
No se recomienda la administración simultánea de éstos ya que leflunomida es el componente original de teriflunomida. No se ha evaluado la administración conjunta de tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM. Los estudios de seguridad reportados, en los que teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatiramer durante períodos de hasta un año, no revelaron problemas 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 Aspen
Según datos clínicos reportados, 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 pacientes 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 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 $t1/2_Z$ 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: Los comprimidos contienen lactosa, por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con Teriflunomida Aspen
La principal ruta de biotransformación de teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una forma menor.
Inductores potentes del citocromo P450 (CYP) y de los transportadores:
La administración conjunta de dosis repetidas (600 mg una vez al día durante 22 días) de rifampicina (inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), así como de un inductor de la P-glicoproteína transportadora de salida [P-gp] y la proteína resistente de cáncer de mama [BCRP] con teriflunomida (70 mg una sola dosis) provocó un descenso de aproximadamente el 40% en la exposición a teriflunomida. Rifampicina y otros inductores potentes conocidos del CYP y de los transportadores, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hipérico se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida.

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.-

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 entero- hepático y/o la diálisis gastrointestinal de teriflunomida.

Interacciones farmacocinéticas de Teriflunomida Aspen con otros compuestos
Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP2C8: repaglinida
En estudios reportados, hubo un incremento de la Cmáx 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 Cmáx y el AUC_{0-24} medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la Cmáx y el AUC_{0-24} medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar el tipo o la dosis de anticonceptivos orales que se administren en combinación con teriflunomida.
Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP1A2: cafeína
Las dosis repetidas de teriflunomida redujeron la $C_{máx}$ 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 (INR) cuando se administró teriflunomida conjuntamente con warfarina, en comparación con warfarina sola. Así, cuando se administre warfarina conjuntamente con teriflunomida, deberá realizarse un seguimiento y un monitoreo estrecho del INR.
Efecto de teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT-3):
Hubo un incremento de la $C_{máx}$ 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 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.

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.-

REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en los estudios de teriflunomida controlados mediante placebo. Las frecuencias se definieron de la siguiente manera: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1000 a <1/100), raras (>1/10000 a <1/1000) y muy raras (<1/10000)
Tabla 1. Reacciones adversas

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Gripe, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Bronquitis, Sinusitis, Faringitis, Cistitis, Gastroenteritis viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Tiña del pie				Infecciones graves incluyendo sepsia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia, 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	Parestesia, Ciática, Síndrome del túnel carpiano,	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica			
Trastornos cardiacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas	Dolor en la zona superior del abdomen, Vómitos, Dolor dental				Pancreatitis, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada	Gamma glutamiltransferasa (GGT) elevada Aspartato aminotransferasa elevada				Hepatitis aguda
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Dislipemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné				Reacciones cutáneas graves Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, Mialgia, artralgia				
Trastornos renales y		Polaquiuria				

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.-

Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor				Astenia
Exploraciones complementarias		Peso disminuido, Recuento disminuido de neutrófilosb, Recuento disminuido de leucocitosb Creatin fosfoquinasa en sangre elevada				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor post-traumático			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alopecia

Se han reportado en estudios 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 15,2% de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida frente al 4,3% 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 57 de 63 pacientes (90%) tratados con teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a la alopecia fue del 1,4% en los grupos de teriflunomida 14 mg, respectivamente, frente al 0% del grupo de placebo.

Efectos hepáticos

En estudios controlados mediante placebo 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

En los estudios controlados mediante placebo se estableció lo siguiente:

La presión arterial sistólica fue de >140 mm Hg en el 18,6% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación el 17,8% de los pacientes que recibieron placebo. La presión arterial sistólica fue de >160 mm Hg en el 4,1% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 2,6% de los pacientes que recibieron placebo. La presión arterial diastólica fue de >90 mm Hg en el 20,3% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 17,1% de los pacientes que recibieron placebo.

Infecciones

En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en infecciones graves con teriflunomida 14 mg (2,2%) en comparación con placebo (2,1%). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0,2% de cada grupo.

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.-

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 disminución. La disminución en el recuento medio respecto a los niveles basales ocurrió durante las 6 primeras semanas, después se estabilizó con el tiempo 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.

SOBREDOSIFICACIÓN
No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación con teriflunomida en humanos.
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 3 veces al día durante 11 días. De forma alternativa, en caso de que no hubiera colestiramina disponible, también se pueden utilizar 50 g de carbón activado dos veces al día durante 11 días.
Además, si fuera necesario por motivos de tolerabilidad, la administración de colestiramina o carbón activado no necesita hacerse en días consecutivos (ver ***FARMACOCINÉTICA***).

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.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

PRESENTACIONES
Teriflunomida Aspen 14 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TERIFLUNOMIDA ASPEN se encuentra bajo un en PLAN DE GESTION DE RIESGO, ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de nuestro Laboratorio a: farmacovigilancia@aspen-lab.com

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N: .....
Laboratorios Aspen S.A Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A
Directora Técnica: Lorena Durante – Farmacéutica
Elaborado en: Virgilio 844- Capital Federal- Bs.As- Argentina.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat

anmat
DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

anmat
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

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.-

TERIFLUNOMIDA ASPEN
TERIFLUNOMIDA 14 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase conteniendo 14 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta
Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada comprimido recubierto de Teriflunomida Aspen 14 mg contiene:

Teriflunomida	14,000	mg
Excipientes		
Estearato de magnesio	0,500	mg
Lactosa monohidrato	76,000	mg
Celulosa microcristalina	10,500	mg
Hidroxipropilcelulosa	3,500	mg
Almidón glicolato de sodio	7,500	mg
Almidón de maíz	38,000	mg
Opadry II blanco	5,000	mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Virgilio 844, Capital Federal, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE
Farmacéutica, matrícula 13.291
Laboratorios Aspen SA Remedios 3[illegible] [illegible] Capital
Especialidad medicinal autorizada por el [illegible]
Certificado nro. Xxxx

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat
DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

anmat
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

anmat

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.-

TERIFLUNOMIDA ASPEN
TERIFLUNOMIDA 14 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Venta bajo receta
Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada comprimido recubierto de Teriflunomida Aspen 14 mg contiene:

Teriflunomida	14,000	mg
Excipientes		
Estearato de magnesio	0,500	mg
Lactosa monohidrato	76,000	mg
Celulosa microcristalina	10,500	mg
Hidroxipropilcelulosa	3,500	mg
Almidón glicolato de sodio	7,500	mg
Almidón de maíz	38,000	mg
Opadry II blanco	5,000	mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Virgilio 844, Capital Federal, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE
Farmacéutica, matrícula 13.291
Laboratorios Aspen SA Remedios 3[illegible] 1407 Capital
Especialidad medicinal autorizada por el [illegible]
Certificado nro. xxxx[illegible]

CHIALE Carlos Alberto
[illegible] 20120911113

anmat
DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

anmat
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

anmat

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.-

TERIFLUNOMIDA ASPEN
TERIFLUNOMIDA 14 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase conteniendo 1 frasco por 14 comprimidos

Venta bajo receta
Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada comprimido recubierto de Teriflunomida Aspen 14 mg contiene:

Teriflunomida	14,000	mg
Excipientes		
Estearato de magnesio	0,500	mg
Lactosa monohidrato	76,000	mg
Celulosa microcristalina	10,500	mg
Hidroxipropilcelulosa	3,500	mg
Almidón glicolato de sodio	7,500	mg
Almidón de maíz	38,000	mg
Opadry II blanco	5,000	mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Virgilio 844, Capital Federal, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE
Farmacéutica, matrícula 13.291
Laboratorios Aspen SA Remedios 3[illegible] Capital
Especialidad medicinal autorizada por el [illegible]
Certificado nro. xxxx

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat
DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

anmat
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

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.-

TERIFLUNOMIDA ASPEN
TERIFLUNOMIDA 14 MG – COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Envase conteniendo 1 frasco por 28 comprimidos

Venta bajo receta
Industria Argentina

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada comprimido recubierto de Teriflunomida Aspen 14 mg contiene:

Teriflunomida	14,000	mg
Excipientes		
Estearato de magnesio	0,500	mg
Lactosa monohidrato	76,000	mg
Celulosa microcristalina	10,500	mg
Hidroxipropilcelulosa	3,500	mg
Almidón glicolato de sodio	7,500	mg
Almidón de maíz	38,000	mg
Opadry II blanco	5,000	mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote: xxxxxx

Fecha de vencimiento: xxxxx

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura ambiente, inferior a 30°C, en su estuche original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Virgilio 844, Capital Federal, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: LORENA NATALIA DURANTE
Farmacéutica, matrícula 13.291
Laboratorios Aspen SA Remedios 3430, 1407 Capital
Especialidad medicinal autorizada por el
Certificado nro. xxxx

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat
DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

anmat
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

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.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

19 de junio de 2019

DISPOSICIÓN N° 4958

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

CERTIFICADO N° 58980

TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000257-17-2

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TERIFLUNOMIDA 14 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	656568

anmat

SORRENTINO LLADO Yamila Ayelen
CUIL 27319639956

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.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 18 DE JUNIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 4958

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58980

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 ASPEN SA

Nº de Legajo de la empresa: 6903

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TERIFLUNOMIDA ASPEN

Nombre Genérico (IFA/s): TERIFLUNOMIDA

Concentración: 14 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TERIFLUNOMIDA 14 mg

Excipiente (s)
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 76 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 38 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 7,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 10,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 3,5 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,25 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,75 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: FRASCO PEAD CONTENIENDO 14 Y 28 COMPRIMIDO RECUBIERTO

Accesorios: TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase secundario: CAJAS CONTENIENDO FRASCOS PEAD CON 14 Y 28 COMPRIMIDO RECUBIERTO

Presentaciones: 14, 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, INFERIOR A 30°C, EN SU ESTUCHE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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.

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA31

Acción terapéutica: Inmunosupresor selectivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Teriflunomida Aspen 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	6919/12	VIRGILIO 844/56	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
DONATO ZURLO & CIA. S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA. S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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.

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000257-17-2

anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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.-