



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

1723

BUENOS AIRES, **21 MAR 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010991-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que de la misma no existe un producto similar comercializado en la República Argentina, ni uno similar autorizado para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1723

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que de la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, se informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que el establecimiento declarado demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), en la que informa que los ingredientes farmacéuticos activos están indicados para la Esclerosis Múltiple, sustentando su inscripción en el REM con los siguientes argumentos: a) Constituye una alternativa terapéutica de tratamiento oral, administrado una vez al día, con mecanismo de acción selectivo de inmunomodulación, indicado en Esclerosis Múltiple en fase de brotes y remisiones; b) Su acción inmunomoduladora, como inhibidor oral de la enzima DHO-DH de la síntesis de novo pirimidina, está dirigida a la base inmunoinflamatoria de la Esclerosis Múltiple, con actividad tanto anti-proliferativa como anti-inflamatoria.

Que continúa la mencionada área técnica informando que su seguridad y eficacia están sustentadas por un extenso programa de estudio clínico con más de 8 años de exposición clínica, que ha mostrado que el tratamiento con teriflunomida redujo significativamente la tasa de recaídas y el progreso de discapacidad en pacientes con Esclerosis Múltiple recidivante, y presentando un perfil de seguridad y tolerancia aceptable.

S
Jm



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1723

Que se encuentran aprobados por la DEM los Rótulos y Prospectos adjuntos a fs. 1123 a 1125 y 1099 a 1122, que forman parte integrante de la presente Disposición.

Que se encuentra adjunto el Plan de Gestión de Riesgo presentado por la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., al cual deberá darse cumplimiento durante la comercialización del producto.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades

[Firma manuscrita]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

1723

Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AUBAGIO y nombre/s genérico/s TERIFLUNOMIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.5., por GENZYME DE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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 y contar con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el

[Firma manuscrita]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1723**

Departamento de Farmacología de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6º- Establécese que la GENZYME DE ARGENTINA S.A. deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacología de la Dirección de Evaluación de Medicamentos durante su comercialización.

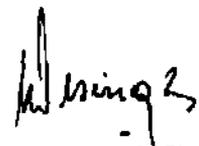
ARTICULO 7º -Hácese saber a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en los artículos 5º y 6º, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

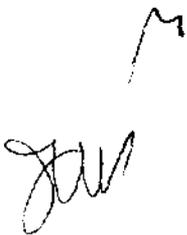
ARTICULO 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-010991-12-1

DISPOSICIÓN Nº: **1723**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1723**

Nombre comercial: AUBAGIO

Nombre/s genérico/s: TERIFLUNOMIDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SANOFI WINTHROP
INDUSTRIE.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 56 ROUTE DE CHOISY AU BAC,
CAMPIEGNE, OISE, Código Postal 60205, País FRANCIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA
LEGUA 149/61, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AUBAGIO 14.

Clasificación ATC: L04AA.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

723

PACIENTES CON FORMAS REINCIDENTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Concentración/es: 14 mg DE TERIFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TERIFLUNOMIDA 14 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, LACTOSA 76 mg, TALCO 0.271 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.902 mg, POLIETILENGLICOL 0.158 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 10.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 3.5 mg, LACA DE ALUMINIO INDIGO CARMIN 0.062 mg, HIPROMELOSA 3.607 mg, AMINOGLICOLATO DE SODIO 7.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 38 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: FRANCIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SANOFI WINTHROP INDUSTRIE.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 56 ROUTE DE CHOISY AU BAC,

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

CAMPIEGNE, OISE, Código Postal 60205, País FRANCIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA
LEGUA 149/61, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº:

1723

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

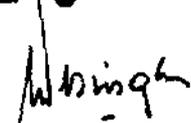


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1723


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENCIÓN
A.N.M.A.T.

1723



Proyecto de prospecto
Genzyme
A Sanofi Company

AUBAGIO®
(TERIFLUNOMIDA)

Comprimidos recubiertos

Industria Francesa

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Aubagio 14mg contiene:

Ingrediente activo: teriflunomida, 14 mg

Excipientes: 76 mg de monohidrato de lactosa, 38 mg de almidón de maíz, 3,5 mg de hidroxipropilcelulosa, 10,5 mg de celulosa microcristalina, 7,5 mg de almidón glicolato de sodio y 0,5 mg de estearato de magnesio. El recubrimiento (OPADRY®), está hecho de 3,607 mg de hipromelosa, 0,902 mg de dióxido de titanio, 0,271mg de talco, 0,158 mg de polietilenglicol y 0,062 mg laca alumínica de carmín de índigo.

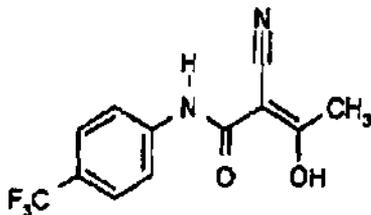
FORMA FARMACÉUTICA

AUBAGIO está disponible en comprimido recubierto pentagonal de color azul pálido a azul pastel, con la impresión de la concentración "14" en un lado y el logotipo corporativo en el otro lado. Cada comprimido contiene 14 mg de teriflunomida.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ATC: L04AAXX (XX es el número que la OM5 asignará a teriflunomida)

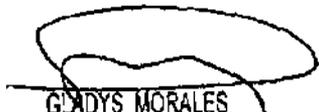
AUBAGIO (teriflunomida) es un inhibidor oral de la síntesis de novo de pirimidinas de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH) con el nombre químico ácido (z)-2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico (4-trifluometilfenil)-amida. Su peso molecular es de 270,21 y la fórmula empírica es C₁₂H₉F₃N₂O₂ con la siguiente estructura química:



La teriflunomida es un polvo blanco o blanquecino bastante soluble en acetona, ligeramente soluble en polietilenglicol y etanol, apenas soluble en isopropanol y prácticamente insoluble en agua.

INDICACIONES


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

AUBAGIO® está indicado para el tratamiento de pacientes con formas reincidentes de esclerosis múltiple

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

La teriflunomida, un agente modulador inmunitario con propiedades antiinflamatorias, inhibe la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa, que participa en la síntesis de novo de pirimidinas. Se desconoce el mecanismo exacto con el cual la teriflunomida ejerce su efecto terapéutico en la esclerosis múltiple; sin embargo, es posible que incluya una reducción en la cantidad de linfocitos activados en el sistema nervioso central (SNC).

Propiedades Farmacodinámicas

Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio del intervalo QT exhaustivo, controlado con placebo que se realizó con sujetos sanos, no se observó evidencia de que la teriflunomida haya provocado una prolongación del intervalo QT de importancia clínica (es decir, el límite superior del intervalo de confianza del 90 % para el QTc más prolongado, ajustado a placebo y corregido según el punto de referencia estuvo por debajo de los 10 ms).

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 de la población de la teriflunomida en voluntarios sanos y en pacientes con esclerosis múltiple (EM), la semivida ($t_{1/2}$) media fue de aproximadamente 18 y 19 días después de la administración de dosis repetidas de 7 mg y 14 mg, respectivamente. Toma aproximadamente 3 meses, respectivamente, 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 7 o 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 de teriflunomida.

Desde el punto de vista clínico, los alimentos no tienen un efecto relevante en la farmacocinética de la teriflunomida.

Distribución

La teriflunomida se une en gran medida a proteínas plasmáticas (>99 %) y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución es de 11 l luego de una única administración intravenosa (i.v.).

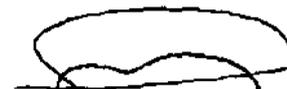
Metabolismo

La teriflunomida es la principal parte circulante detectada en el plasma. La principal vía de biotransformación para los metabolitos menores de la teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una vía menor. Las vías secundarias incluyen oxidación, N-acetilación y conjugación de sulfatos.

Eliminación

La teriflunomida se elimina principalmente mediante la excreción biliar directa del fármaco no modificado, así como también mediante la excreción renal de los metabolitos. 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


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (mayormente en las heces). Luego de una administración i.v. única, la depuración corporal total de la teriflunomida es de 30,5 ml/h.

Interacciones medicamentosas

La teriflunomida no es metabolizada con las enzimas del citocromo P450 ni con las enzimas monoaminooxidasas que contienen flavina. De acuerdo con estudios *in vitro*, la teriflunomida es un sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP) o transportador de salida. Los inhibidores de la BCRP (como ciclosporina, eltrombopag, gefitinib) pueden aumentar la exposición a la teriflunomida.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugirieron que la teriflunomida es un inhibidor de CYP2C8 y un estudio *in vivo* con cafeína indicó que la teriflunomida induce el CYP1A2. La teriflunomida también es inhibidor de la BCRP, transportador de captación hepática (OATP1B1) y del transportador de captación renal (OAT3). No se han realizado estudios *in vivo* para confirmar la interacción basada en el transportador.

Potencial de otros fármacos para afectar AUBAGIO:

Inductores de transportadores y de CYP potentes: la rifampina no afectó la farmacocinética de la teriflunomida.

Potencial de AUBAGIO para afectar otros fármacos:

La teriflunomida no afectó la farmacocinética de bupropión (un sustrato de CYP2B6), midazolam (un sustrato de CYP3A4), S-warfarina (un sustrato de CYP2C9), omeprazol (un sustrato de CYP2C19) y metoprolol (un sustrato de CYP2D6).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: la insuficiencia hepática leve y moderada no influyó en la farmacocinética de la teriflunomida. No se ha evaluado la farmacocinética de la teriflunomida en la insuficiencia hepática grave (ver *Contraindicaciones*).

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal grave no influyó en la farmacocinética de la teriflunomida (ver *Uso en poblaciones específicas*).

Sexo: en un análisis de la población, se observó una disminución del 23% en la depuración en mujeres en comparación con la de los hombres.

Raza: no se puede evaluar adecuadamente el efecto de la raza en la farmacocinética de la teriflunomida debido a una cantidad reducida de pacientes que no son de raza blanca en los ensayos clínicos.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

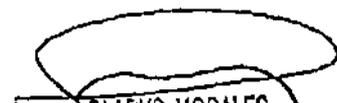
La dosis recomendada de AUBAGIO es de 14 mg por vía oral una vez al día. AUBAGIO puede tomarse acompañado de alimentos o no.

Control para evaluar la seguridad

- Obtenga los niveles de transaminasa y bilirrubina dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con AUBAGIO. Controle los niveles de ALT al menos una vez al mes durante seis meses después de comenzar el tratamiento con AUBAGIO (ver *Advertencias y precauciones*).
- Obtenga un hemograma completo dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con AUBAGIO. El control adicional debe realizarse en función de los signos y los síntomas de infección (ver *Advertencias y precauciones*).



Lk. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.



GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

- Antes de iniciar el tratamiento con AUBAGIO, realice una prueba cutánea de tuberculina a los pacientes para determinar si presentan infección latente de tuberculosis (ver *Advertencias y precauciones*).
- Controle la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con AUBAGIO y periódicamente en lo sucesivo (ver *Advertencias y precauciones*).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría X (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones)

Cuando se administró teriflunomida (dosis orales de 1, 3 o 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 altas 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; o 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 postnatal en ratas (0,10 mg/kg/día) fue menor que la observada en seres humanos con la DHMR. En los estudios de reproducción animal de leflunomida, se observaron efectos teratogénicos y embriofetalidad 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 embriofetal 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.

Uso en hombres

AUBAGIO se detecta en el semen humano. No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el riesgo de toxicidad fetal mediada por el hombre. 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

Lic. FERNANDO CRÉSPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



AUBAGIO 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*).

Registro de embarazos

Aunque el uso de AUBAGIO está contraindicado durante el embarazo, se estableció un registro de embarazos para controlar los resultados fetales de las mujeres embarazadas expuestas a AUBAGIO. Se recomienda a los médicos que inscriban a mujeres embarazadas en el registro de embarazos de AUBAGIO; las mujeres embarazadas también pueden inscribirse por su cuenta llamando al (11) 4708-6900

Madres que están amamantando

Se detectó teriflunomida en la leche de rata luego de una dosis oral única de teriflunomida. 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 AUBAGIO 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.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de AUBAGIO no incluyeron pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No se ha evaluado la farmacocinética de la teriflunomida en la insuficiencia hepática grave. La teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Contraindicaciones*] y *Advertencias y precauciones*).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave (ver *Características Farmacológicas/Propiedades*).

CONTRAINDICACIONES

Insuficiencia hepática grave

Pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Advertencias y precauciones*).

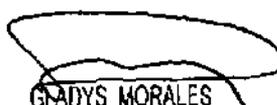
Pacientes embarazadas o mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo confiable

Es posible que AUBAGIO 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 específicas*).

AUBAGIO 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 potencial para el feto. Si se concibe un embarazo durante el tratamiento, se deberá interrumpir de inmediato la administración del fármaco y se deberá iniciar un procedimiento de eliminación acelerada (ver *Advertencias y precauciones*). En estas condiciones, la paciente deberá ser derivada a un obstetra/ginecólogo,


Dr. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

11723



preferentemente con experiencia en toxicidad reproductiva, para que realice evaluaciones adicionales y brinde asesoramiento (ver *Advertencias y precauciones* y *Uso en poblaciones específicas*).

Tratamiento actual con leflunomida

Está contraindicada la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

HEPATOTOXICIDAD y RIESGO DE TERATOGENICIDAD

Hepatotoxicidad

*Se han informado casos de lesiones hepáticas graves, incluida insuficiencia hepática mortal, en pacientes tratados con leflunomida, que se indica para la artritis reumatoide. 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. El uso concomitante de AUBAGIO con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos podría aumentar el riesgo de lesión hepática grave. Obtenga los niveles de transaminasa y bilirrubina dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con AUBAGIO. Controle los niveles de ALT al menos una vez al mes durante seis meses después de comenzar el tratamiento con AUBAGIO (ver *Advertencias y precauciones*). Si se sospecha de que se produjo una lesión hepática a causa del fármaco, interrumpa la administración de AUBAGIO y comience un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón (ver *Advertencias y precauciones*). AUBAGIO está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Contraindicaciones*). Los pacientes con hepatopatía preexistente pueden tener un mayor riesgo de presentar un aumento de las transaminasas séricas cuando toman AUBAGIO.*

Riesgo de teratogenicidad

*Según datos de estudios en animales, es posible que AUBAGIO produzca anomalías congénitas graves si se utiliza durante el embarazo. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con AUBAGIO. AUBAGIO está contraindicado en mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo confiable. Se deben evitar los embarazos durante el tratamiento con AUBAGIO o antes de finalizar un procedimiento de eliminación acelerada después del tratamiento con AUBAGIO (consulte *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, y Uso en poblaciones específicas*).*

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 reumatoide. 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. Los pacientes con hepatopatía preexistente pueden tener un mayor riesgo de presentar un aumento de las transaminasas séricas cuando toman AUBAGIO. Por lo general, no se debe tratar con AUBAGIO a los pacientes con hepatopatía crónica o aguda preexistente, o aquellos con un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) sérica más de dos veces superior al límite máximo normal (por sus siglas en inglés, ULN) antes de iniciar el tratamiento. AUBAGIO está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Contraindicaciones*).


Dr. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

5


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1223



En los ensayos controlados con placebo, se observó un nivel de ALT más de tres veces el ULN en 21/415 (5 %) pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en 17/421 (4 %) pacientes tratados con placebo, durante el período de tratamiento. Estos aumentos se produjeron, principalmente, en el primer año de tratamiento. La mitad de los casos volvió a los valores normales sin la interrupción del fármaco. En los ensayos clínicos, si la elevación de ALT resultaba más de tres veces el ULN en dos estudios consecutivos, se interrumpía la administración de AUBAGIO y los pacientes eran sometidos a un procedimiento de eliminación acelerada (ver *Advertencias y precauciones*). De los pacientes que debieron interrumpir el tratamiento y fueron sometidos a una eliminación acelerada en ensayos controlados, la mitad volvió a los valores normales o cercanos a estos dentro de los 2 meses.

En los ensayos controlados, un paciente desarrolló niveles de ALT 32 veces mayores que el ULN e ictericia 5 meses después del inicio del tratamiento con 14 mg de AUBAGIO. El paciente fue hospitalizado durante 5 semanas y se recuperó después de la plasmaféresis y del procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina. No se pudo descartar la lesión hepática inducida por la teriflunomida en este paciente.

Obtenga los niveles de transaminasa y bilirrubina dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con AUBAGIO. Controle los niveles de ALT al menos una vez al mes durante seis meses después de comenzar el tratamiento con AUBAGIO. Considere realizar un control adicional cuando se administra AUBAGIO con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. Considere interrumpir la administración de AUBAGIO si se confirma el aumento de la transaminasa sérica (más de 3 veces el ULN). Durante el tratamiento con AUBAGIO, controle la transaminasa y la bilirrubina séricas, particularmente, en pacientes que presenten síntomas que sugieran una disfunción hepática, como orina oscura, ictericia, anorexia, fatiga, dolor abdominal, vómitos o náuseas idiopáticas. Si se sospecha que la lesión hepática fue provocada por AUBAGIO, interrumpa la administración de teriflunomida y comience un procedimiento de eliminación acelerada (ver *Advertencias y precauciones*) y controle las pruebas hepáticas todas las semanas hasta volver a la normalidad. Si es poco probable que la lesión haya sido provocada por la teriflunomida ya que se determinó alguna otra causa probable, se podría considerar la reanudación del tratamiento con teriflunomida.

Uso en mujeres en edad fértil

No existen estudios adecuados y bien controlados que evalúen el uso de AUBAGIO 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 (ver *Contraindicaciones*).

Las mujeres en edad fértil no deben comenzar el tratamiento con AUBAGIO hasta que se descarte el embarazo y se confirme que usan un método anticonceptivo confiable. Antes de comenzar el tratamiento con AUBAGIO, 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 un 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 AUBAGIO (ver *Advertencias y precauciones*).

Luego de interrumpir la administración de AUBAGIO, se recomienda que todas las mujeres en edad fértil se sometan a un procedimiento de eliminación acelerada. Las mujeres que reciban el tratamiento con AUBAGIO que deseen quedar embarazadas deberán interrumpir la administración de AUBAGIO y

Lic. FERNANDO JOSÉ ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

7

GENEYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

someterse a un procedimiento de eliminación acelerada, lo que incluye verificar que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean menores que 0,02 mg/l (0,02 mcg/ml). Se espera que las concentraciones plasmáticas humanas de teriflunomida menores que 0,02 mg/l (0,02 mcg/ml) presenten un riesgo mínimo (ver *Contraindicaciones, Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas*).

Procedimiento para la eliminación acelerada de la teriflunomida

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, en promedio se 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 haber interrumpido la administración de AUBAGIO. La eliminación se puede acelerar con cualquiera de los siguientes procedimientos:

- La administración de 8 g de colestiramina cada 8 horas durante 11 días. Si no se tolera bien la administración de 8 g de colestiramina tres veces al día, se pueden administrar 4 g de colestiramina tres veces al día.
- La administración de 50 g por vía oral de polvo de carbón activado cada 12 horas durante 11 días.

Si cualquiera de los procedimientos de eliminación no se tolera bien, los días de tratamiento no deben ser consecutivos, a menos que se deba reducir la concentración plasmática de teriflunomida de forma rápida.

Al finalizar los 11 días, ambos regímenes aceleraron satisfactoriamente la eliminación de teriflunomida, lo que produjo una reducción de más del 98 % en las concentraciones plasmáticas de teriflunomida.

Es posible que el uso del procedimiento de eliminación acelerada provoque la recidiva de la enfermedad si el paciente había estado teniendo una respuesta satisfactoria al tratamiento con AUBAGIO.

Efectos en la médula ósea/potencial de inmunosupresión/infecciones

Disminución en el recuento de glóbulos blancos

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos de aproximadamente un 15 % (principalmente en neutrófilos y linfocitos) y en el recuento de plaquetas de aproximadamente un 10 % en los ensayos controlados con placebo con 7 mg y 14 mg de AUBAGIO. La disminución en el recuento medio de glóbulos blancos se produjo durante las primeras 6 semanas y permaneció bajo durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, se observó un recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ en 15 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de AUBAGIO, en comparación con el 5 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos $<0,8 \times 10^9/l$ en el 10 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de AUBAGIO, en comparación con el 5 % de los pacientes en tratamiento con placebo. No se informaron casos de pancitopenia grave en los ensayos clínicos de AUBAGIO previos a la comercialización; sin embargo, se informaron casos aislados de pancitopenia, agranulocitosis y trombocitopenia en situaciones posteriores a la comercialización con leflunomida. Se puede esperar un riesgo similar con la teriflunomida (ver *Características Farmacológicas/Propiedades*). Obtenga un hemograma completo dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con AUBAGIO. El control adicional debe realizarse en función de los signos y los síntomas que sugieren supresión de la médula ósea.

Riesgo de infección/prueba de detección de tuberculosis

Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento hasta que estas se hayan resuelto. Considere suspender el tratamiento con AUBAGIO y usar un procedimiento de

Lk. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

GADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1723



eliminación acelerada si el paciente desarrolla una infección grave. Vuelva a evaluar los beneficios y los riesgos antes de reanudar el tratamiento. Indique a los pacientes que reciben AUBAGIO que informen de los síntomas de infecciones a un. No se recomienda el uso de AUBAGIO en pacientes con inmunodeficiencia grave, enfermedad de médula ósea, o infecciones graves no controladas. Los medicamentos como la teriflunomida, que tienen potencial de inmunosupresión, pueden provocar que los pacientes sean más susceptibles de contraer infecciones, incluidas infecciones oportunistas.

En los estudios controlados con placebo de AUBAGIO, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves con la administración de 14 mg (2,2 %) de teriflunomida en comparación con la administración de placebo (2,1 %). No obstante, se produjo un caso mortal de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* en un paciente que recibió 14 mg de teriflunomida durante 1,7 años. Se informaron casos mortales de infección en situaciones posteriores a la comercialización en pacientes que recibían leflunomida, en especial neumonía *Pneumocystis jirovecii* y aspergilosis. La mayoría de los informes estaban afectados por una terapia inmunosupresora concomitante o enfermedad comórbida que, además de la enfermedad reumatoide, podía predisponer a los pacientes a contraer infecciones. En estudios clínicos con AUBAGIO, se observó la reactivación de la hepatitis por citomegalovirus.

En estudios clínicos con AUBAGIO, se observaron casos de tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento con AUBAGIO, realice una prueba cutánea de tuberculina a los pacientes para determinar si presentan infección latente de tuberculosis. No se ha estudiado AUBAGIO en pacientes que hayan tenido un resultado positivo en la prueba de tuberculosis, y se desconoce la seguridad de AUBAGIO en personas con infección latente de tuberculosis. Los pacientes que tengan un resultado positivo en la prueba de detección de tuberculosis deberán ser tratados según la práctica médica estándar antes de recibir el tratamiento con AUBAGIO.

Vacunación

No hay datos clínicos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en los pacientes que reciben AUBAGIO. Sin embargo, no se recomienda la vacunación con cepas vivas. Se debe considerar la semivida larga de AUBAGIO cuando se contemple la administración de una vacuna atenuada después de interrumpir la administración de AUBAGIO.

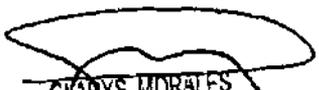
Neoplasia

El riesgo de desarrollar una neoplasia, en particular trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores. Existe una posibilidad de que se produzca inmunosupresión con la teriflunomida. No se informó de ningún aumento aparente en la incidencia de las neoplasias y trastornos linfoproliferativos en los ensayos clínicos con AUBAGIO, pero se necesitarían estudios de mayor envergadura y más prolongados para determinar si existe un mayor riesgo de desarrollar neoplasias o trastornos linfoproliferativos con AUBAGIO.

Neuropatía periférica

En los estudios controlados con placebo, se informó neuropatía periférica, incluidas polineuropatía y mononeuropatía (p. ej., síndrome del túnel carpiano), con más frecuencia en pacientes que recibían AUBAGIO que en pacientes que recibían placebo. En un estudio controlado con placebo de 108 semanas en 1086 pacientes con esclerosis múltiple, la incidencia de neuropatía periférica confirmada en estudios de conducción nerviosa fue del 1,9 % (6 pacientes) con la administración de 14 mg de AUBAGIO, en comparación con el 0 % con la administración de placebo. Se interrumpió el tratamiento en 2 pacientes con polineuropatía, uno con cada dosis; uno de ellos se recuperó luego de


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1723



la interrupción del tratamiento. El resto de los casos de neuropatía periférica no se resolvió con la continuación del tratamiento. También se informaron casos de neuropatía periférica en pacientes que recibían leflunomida.

Tener más de 60 años, tomar medicamentos neurotóxicos concomitantes, y sufrir diabetes son factores que podrían aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que recibe AUBAGIO desarrolla síntomas que concuerdan con la neuropatía periférica, como entumecimiento bilateral u hormigueo en las manos o los pies, considere interrumpir el tratamiento con AUBAGIO y realizar un procedimiento de eliminación acelerada (ver *Advertencias y precauciones*).

Insuficiencia renal aguda

En los estudios controlados con placebo, 10 de 844 (1,2 %) sujetos tratados con AUBAGIO presentaron insuficiencia renal aguda transitoria con un aumento del 100 % o más de la medición de la creatinina con respecto al valor inicial de creatinina sérica, en comparación con 0 de 421 sujetos tratados con placebo. Siete de los 10 pacientes tuvieron una depuración de creatinina más baja de menos de 30 cc/minuto. En cada uno de los 10 sujetos, el nivel de creatinina sérica fue normal en la siguiente medición informada (de 6 a 48 días desde el aumento de la creatinina) con un uso continuo de teriflunomida. Estos aumentos en las mediciones de creatinina se produjeron entre las 12 semanas y los 2 años posteriores a la administración de la primera dosis de teriflunomida. De los 6 sujetos con mediciones disponibles de potasio sérico, 3 (50 %) tuvieron hiperpotasemia (mediciones de 6,7; >7,3; y >7,3 mmol/l). No se registraron síntomas asociados.

AUBAGIO provoca incrementos en la depuración del ácido úrico renal con disminuciones medias en el ácido úrico sérico de entre 20 y 30 %. La nefropatía aguda por ácido úrico es una posible explicación para los casos de insuficiencia renal aguda transitoria observada con la administración de teriflunomida. Aunque no se informó sobre síntomas asociados con nefropatía aguda por ácido úrico, como dolor de fosa lumbar o en los flancos, no se recopiló esta información de forma sistemática. No se informó ningún factor causal, como deshidratación, ejercicio o aumento de la actividad física en los 30 días previos al evento adverso, pero no se recopiló esta información de forma sistemática.

Hiperpotasemia

En los ensayos controlados con placebo, los casos de hiperpotasemia que surgieron en el tratamiento >7,0 mmol/l se produjeron en 8/829 (1,0 %) sujetos tratados con teriflunomida, en comparación con 1/414 (0,2 %) sujetos tratados con placebo. Dos sujetos tratados con teriflunomida tuvieron hiperpotasemia >7,0 mmol/l con insuficiencia renal aguda. No se documentaron posibles causas en otros casos. Controle el nivel de potasio sérico en los pacientes tratados con AUBAGIO con síntomas de hiperpotasemia o con insuficiencia renal aguda.

Reacciones cutáneas

Se informaron casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes con artritis reumatoide que recibían leflunomida. Se puede esperar un riesgo similar con la teriflunomida (ver *Características Farmacológicas/Propiedades*). Si un paciente que recibe AUBAGIO desarrolla cualquiera de estas afecciones, interrumpa el tratamiento con AUBAGIO y realice un procedimiento de eliminación acelerada (ver *Advertencias y precauciones*).

Aumento de la presión arterial

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial sistólica fue de 2,7 mm Hg para los pacientes tratados con 14 mg de AUBAGIO y -1,3 mm Hg para los pacientes tratados con placebo. El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,3 mm Hg para los pacientes tratados con 14 mg de AUBAGIO y -0,9 mm Hg para los pacientes

Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

GEADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

11723



tratados con placebo. Se informaron casos de hipertensión como una reacción adversa en el 4 % de los pacientes tratados con 14 mg de AUBAGIO, en comparación con el 2 % tratado con placebo. Controle la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con AUBAGIO y periódicamente en lo sucesivo. La hipertensión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con AUBAGIO.

Efectos respiratorios

Se informaron casos de enfermedad pulmonar intersticial y empeoramiento de la enfermedad pulmonar intersticial preexistente durante el tratamiento con leflunomida. Se puede esperar un riesgo similar con la teriflunomida (ver *Características Farmacológicas/Propiedades*). La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. La enfermedad pulmonar intersticial puede ocurrir con gravedad en cualquier momento durante el tratamiento y puede variar su manifestación clínica. Los síntomas pulmonares de inicio reciente o que empeoren, como tos y disnea, con o sin fiebre asociada, podrían ser un motivo para interrumpir el tratamiento y para profundizar la investigación, según corresponda. Si es necesario interrumpir la administración del fármaco, considere iniciar un procedimiento de eliminación acelerada (ver *Advertencias y precauciones*).

Uso concomitante con terapias inmunosupresoras o terapias moduladoras inmunitarias

No se ha evaluado la administración conjunta con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras que se usan para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los estudios de seguridad en los que se administró teriflunomida en forma conjunta con otras terapias moduladoras inmunitarias durante hasta un año (interferón beta, acetato de glatiramer) no revelaron ninguna preocupación específica con respecto a la seguridad. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En ninguna situación en la que se tome la decisión de cambiar de AUBAGIO a otro agente con un potencial conocido de producir supresión hematológica, sería prudente controlar si existe toxicidad hematológica, ya que habrá una superposición de exposición sistémica a ambos compuestos. Es posible que el uso de un procedimiento de eliminación acelerada provoque este riesgo, pero también podría provocar la recidiva de la enfermedad si el paciente había estado teniendo una respuesta satisfactoria al tratamiento con AUBAGIO (ver *Advertencias y precauciones*).

INTERACCIONES

Efecto de la teriflunomida en sustratos de CYP2C8

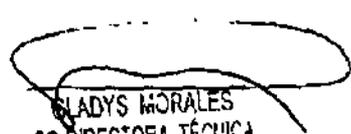
Hubo un aumento en la concentración máxima ($C_{máx}$) media y en el área bajo la curva (AUC) de la repaglinida (1,7 y 2,4 veces, respectivamente) luego de dosis repetidas de teriflunomida y una dosis única de 0,25 mg de repaglinida, lo cual sugiere que la teriflunomida es un inhibidor de CYP2C8 *In vivo*. La magnitud de la interacción podría ser mayor con la dosis de repaglinida recomendada. Por lo tanto, se recomienda controlar a los pacientes que usan de manera concomitante fármacos metabolizados por CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona ya que podrían tener una exposición mayor.

Efecto de la teriflunomida en la warfarina

Se observó una disminución del 25 % en el cociente internacional normalizado (INR) cuando la teriflunomida se administró de manera conjunta con warfarina en comparación con la warfarina sola. Por lo tanto, cuando la warfarina se administra de manera conjunta con teriflunomida, se recomienda realizar un seguimiento y un control estrechos del INR.

Efecto de la teriflunomida en los anticonceptivos orales


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1723



Hubo un aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ media y el AUC_{0-24} del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente), y en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-24} de levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) luego de dosis repetidas de teriflunomida. Debe considerarse el tipo o la dosis de anticonceptivo oral usado en combinaci3n con la teriflunomida.

Efecto de la teriflunomida en sustratos de CYP1A2

Las dosis repetidas de teriflunomida disminuyeron la $C_{m\acute{a}x}$ media y el AUC de la cafeina (sustrato de CYP1A2) en un 18 % y un 55 %, respectivamente, lo cual sugiere que la teriflunomida podr3a ser, *in vivo*, un inductor d3bil de CYP1A2. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados cuando reciban conjuntamente teriflunomida con f3rmacos metabolizados por CYP1A2 (como duloxetina, alosetr3n, teopilina y tizanidina), ya que podr3a disminuir la eficacia de estos f3rmacos.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA: Carcin3genes, mutag3nes, deterioro de la fertilidad

Carcin3genes: no se observ3 ninguna evidencia de carcinog3nia en los bioensayos de carcinog3nia de por vida en ratones y ratas. En ratones, la teriflunomida se administr3 por v3a oral en dosis de hasta 12 mg/kg/d3a durante un per3odo de hasta 95 a 104 semanas; las exposiciones plasm3ticas a la teriflunomida (AUC) con la dosis m3s alta analizada son aproximadamente 3 veces superiores que en humanos con la dosis humana m3xima recomendada (DHMR, 14 mg/d3a). En ratas, la teriflunomida se administr3 por v3a oral en dosis de hasta 4 mg/kg/d3a durante un per3odo de hasta 97 a 104 semanas; las AUC de la teriflunomida plasm3tica con las dosis m3s altas analizadas son menores que en humanos con la DHMR.

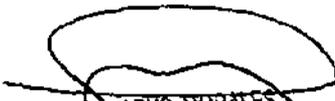
Mutag3nes: La teriflunomida result3 negativa en el ensayo *in vitro* de mutaci3n bacteriana inversa (Ames), el ensayo *in vitro* de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT), y en ensayos *in vivo* de micron3cleos y aberraciones cromos3micas. La teriflunomida result3 positiva en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromos3micas en linfocitos humanos, con y sin activaci3n metab3lica. La incorporaci3n de uridina (para suplementar el grupo de pirimidinas) redujo la magnitud del efecto clastog3nico; sin embargo, la teriflunomida result3 positiva en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromos3micas, incluso en presencia de uridina.

La 4-trifluorometilani3lina (4-TFMA), un metabolito menor de la teriflunomida, result3 positiva en el ensayo *in vitro* de mutaci3n bacteriana inversa (Ames), el ensayo *in vitro* de HPRT y el ensayo *in vitro* de aberraciones cromos3micas en c3lulas de mam3feros. La 4-TFMA result3 negativa en los ensayos *in vivo* de micron3cleos y aberraciones cromos3micas.

Deterioro de la fertilidad: la administraci3n oral de teriflunomida (0, 1, 3, 10 mg/kg/d3a) a ratas macho antes y durante el apareamiento (con hembras no tratadas) no produjo efectos adversos en la fertilidad. Sin embargo, se observ3 una reducci3n en el recuento de espermatozoides del epid3dimo en las dosis media y alta analizadas. La dosis sin efecto para la toxicidad reproductiva en ratas macho (1 mg/kg) es m3s baja que la DHMR en mg/m².

La administraci3n oral de teriflunomida (0; 0,84; 2,6; 8,6 mg/kg/d3a) a ratas hembra, antes y durante el apareamiento (con machos no tratados) y hasta el d3a 6 de gestaci3n produjo embrioletalidad, p3rdida de peso corporal fetal, o malformaciones en todas las dosis analizadas. Debido a la embrioletalidad marcada con la dosis m3s alta analizada, no hubo fetos disponibles para la evaluaci3n. La dosis m3s baja analizada es m3s baja que la DHMR en mg/m².


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Hepatotoxicidad (ver *Contraindicaciones y Advertencias y precauciones*)
- Efectos en la médula ósea/potencial de inmunosupresión/infecciones (ver *Advertencias y precauciones*)
- Neuropatía periférica (ver *Advertencias y precauciones*)
- Insuficiencia renal aguda (ver *Advertencias y precauciones*)
- Hiperpotasemia (ver *Advertencias y precauciones*)
- Reacciones cutáneas graves (ver *Advertencias y precauciones*)
- Efectos en la presión arterial (ver *Advertencias y precauciones*)
- Efectos respiratorios (ver *Advertencias y precauciones*)

Las reacciones adversas más frecuentes para AUBAGIO (incidencia $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ superior al placebo) en los estudios controlados con placebo fueron aumento de la ALT, alopecia, diarrea, gripe, náuseas y parestesia. La alopecia fue la causa más común de interrupción debido a los eventos adversos en los estudios clínicos controlados en comparación con el placebo (1,4% de los pacientes tratados con 14 mg de AUBAGIO y 0% con placebo).

Si se desea, la teriflunomida se puede depurar rápidamente del cuerpo con el uso de un procedimiento de eliminación acelerada (ver *Advertencias y precauciones*).

EXPERIENCIA DEL ENSAYO CLÍNICO

La población de seguridad estaba constituida por un total de 844 pacientes tratados con teriflunomida (7 mg o 14 mg una vez al día) en el análisis agrupado de estudios controlados con placebo en pacientes con formas de esclerosis múltiple reincidentes (EMR). Aproximadamente el 72% de los pacientes estaba compuesto por mujeres y el promedio de edad era de 38 años.

El estudio 1 consistió en un ensayo clínico controlado con placebo de 108 semanas en 1086 pacientes con EMR tratados con 7 mg de teriflunomida (n=368), 14 mg de teriflunomida (n=358), o placebo (n=360).

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, no se pueden comparar directamente los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco con los índices en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica clínica.

Tabla 1 Reacciones adversas en el estudio 1 (que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes, y se informaron para 14 mg de teriflunomida en un índice $\geq 2\%$ mayor que para el placebo)

Teriflunomida

1723



CATEGORÍA DE SISTEMA CORPORAL PRIMARIA Término preferido (%)	14 mg (N=358)	Placebo (N=360)
INFECCIONES E INFESTACIONES		
Influenza	12 %	10 %
Infección de las vías respiratorias superiores	9 %	7 %
Bronquitis	8 %	6 %
Sinusitis	6 %	4 %
Cistitis	4 %	1 %
Gastroenteritis viral	4 %	1 %
Herpes bucal	4 %	2 %
TRASTORNOS SANGUÍNEOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO		
Neutropenia	4 %	0,3 %
Leucopenia	1 %	0,3 %
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO		
Alergia estacional	3 %	1 %
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS		
Ansiedad	4 %	2 %
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO		
Cefalea	19 %	18 %
Parestesia	10 %	8 %
Ciática	3 %	1 %
Sensación de ardor	3 %	1 %
Síndrome del túnel carpiano	3 %	0,3 %
TRASTORNOS OCULARES		
Visión borrosa	3 %	1 %
Conjuntivitis	1 %	1 %
TRASTORNOS CARDÍACOS		
Palpitaciones	2 %	1 %
TRASTORNOS VASCULARES		
Hipertensión	4 %	2 %
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES		
Diarrea	18 %	9 %
Náuseas	14 %	7 %
Dolor en la zona superior del abdomen	6 %	4 %
Dolor de muelas	4 %	2 %
Distensión abdominal	1 %	0,3 %
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO		
Alopecia	13 %	3 %
Acné	3 %	1 %
Prurito	3 %	2 %

**TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL
TEJIDO CONJUNTIVO**

Dolor musculoesquelético	4 %	3 %
Mialgia	3 %	2 %
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS		
Aumento de la alanina aminotransferasa	14 %	7 %
Aumento de la gamma glutamiltransferasa	3 %	1 %
Aumento de la aspartato aminotransferasa	3 %	1 %
Pérdida de peso	2 %	1 %
Disminución del recuento de neutrófilos	2 %	0,3 %
Disminución del recuento de glóbulos blancos	1 %	0 %

Muertes cardiovasculares

Se informaron cuatro muertes cardiovasculares, incluidas tres muertes súbitas, y un infarto de miocardio en un paciente con antecedentes de hiperlipidemia e hipertensión entre aproximadamente 2600 pacientes expuestos a AUBAGIO en la base de datos previa a la comercialización. Estas muertes cardiovasculares se produjeron durante estudios de extensión no controlados, en un período de uno a nueve años después del inicio del tratamiento. No se ha establecido una relación entre la teriflunomida y la muerte cardiovascular.

Hipofosfatemia

En los ensayos clínicos, el 18 % de los sujetos tratados con teriflunomida tuvo hipofosfatemia leve ($\geq 0,6$ mmol/l y $<$ que el límite mínimo normal) en comparación con el 9 % de los sujetos tratados con placebo. El 5 % de los sujetos tratados con teriflunomida presentaron hipofosfatemia moderada ($\geq 0,3$ mmol/l y $< 0,6$ mmol/l) en comparación con el 1 % de los sujetos tratados con placebo. Ningún sujeto en ninguno de los grupos de tratamiento tuvo un nivel de fósforo sérico $< 0,3$ mmol/l.

EFICACIA CLÍNICA/ESTUDIOS CLÍNICOS

En el estudio 1 se demostró la eficacia de AUBAGIO, un estudio doble ciego, controlado con placebo que evaluó las dosis administradas una vez al día de 7 mg y 14 mg de teriflunomida a pacientes con formas de esclerosis múltiple reincidentes (EMR) durante 108 semanas. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM y presentaban un cuadro clínico con recidivas, con o sin evolución, además experimentaron al menos 1 recidiva durante el año anterior al ensayo o al menos 2 recidivas durante los 2 años anteriores al estudio. Los sujetos no habían recibido Interferón-beta durante al menos 4 meses ni ningún otro medicamento preventivo para la EM durante al menos 6 meses antes de comenzar el estudio, y no se permitió la administración de estos medicamentos durante el estudio. Se realizaron evaluaciones neurológicas en la selección, cada 12 semanas hasta la semana 108 y en las visitas no programadas para determinar supuestas recidivas. Se realizó una resonancia magnética (RM) en la selección, y en las semanas 24, 48, 72 y 108. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recidivas (TAR).

Se seleccionó aleatoriamente un total de 1088 pacientes con EMR para recibir 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) de teriflunomida o placebo (n=363). Al momento del ingreso, los pacientes tenían una puntuación $\leq 5,5$ en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (por sus siglas en inglés, EDSS). La

11723



edad promedio de la población del estudio era de 37,9 años, la duración media de la enfermedad fue de 5,33 años y la EDSS media al inicio fue de 2,68. Un total de 91,4 % de los pacientes tuvo EM remitente recurrente (EMRR) y el 8,6 % tuvo una forma progresiva de EM con recidivas. El tiempo medio con placebo fue de 631 días, con 7 mg de AUBAGIO fue de 635 días y con 14 mg de AUBAGIO fue de 627 días.

La TAR se redujo significativamente en los pacientes tratados con 7 mg o 14 mg de AUBAGIO en comparación con los pacientes que recibieron placebo (consulte la Tabla 2). Se produjo una reducción uniforme de la TAR observada en los subgrupos definidos por sexo, grupo etario, tratamiento anterior para la EM, y actividad de la enfermedad al inicio.

El tiempo de evolución de la discapacidad continua durante 12 semanas (según lo medido por al menos un aumento de 1 punto con respecto a la EDSS inicial $\leq 5,5$ o un aumento de 0,5 puntos para las personas con una EDSS inicial $> 5,5$) se redujo a un nivel estadísticamente significativo solo en el grupo que recibió 14 mg de teriflunomida en comparación con el grupo que recibió placebo (consulte la Tabla 2 y la Figura 1).

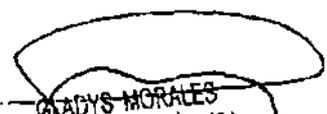
Se evaluó el efecto de la teriflunomida con múltiples variables de resonancia magnética (RM), incluidos volumen total de la lesión en T2 y lesiones hipointensas en T1. El cambio en el volumen total de la lesión desde el inicio fue significativamente menor en los grupos de 7 mg y 14 mg que en el grupo de placebo. Los pacientes en ambos grupos de teriflunomida presentaron muchas menos lesiones realizadas con gadolinio por exploración ponderada por T1 que los incluidos en el grupo de placebo (consulte la Tabla 2).

Tabla 2 Resultados clínicos y de RM correspondientes al estudio 1

	14 mg de Teriflunomida N=358	Placebo N=363
--	------------------------------------	------------------

Criterios de valoración clínicos


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

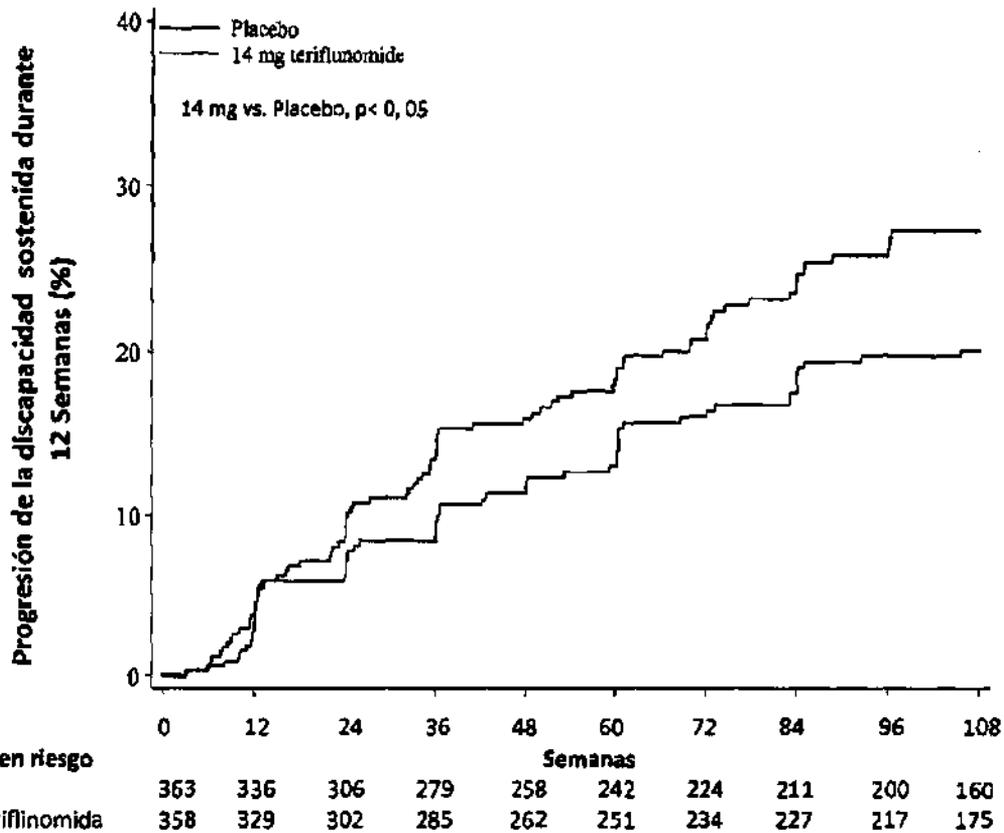

GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Tasa anualizada de recidivas (criterio de valoración primario)	0,369 (p= 0,0005)	0,539
Reducción del riesgo relativo	31 %	
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la semana 108	56,5 %	45,6 %
Porcentaje de evolución de la discapacidad en la semana 108	20,2 % (p= 0,028)	27,3 %
Cociente de riesgos	0,70	
Criterios de valoración de RM		
Mediana del cambio con respecto al valor inicial en el volumen total de la lesión* (ml) en la semana 108	0,345 (p= 0,0003)†	1,127
Cantidad media de lesiones en T1 realizadas con gadolinio por exploración	0,261 (p< 0,0001)	1,331

*Volumen total de la lesión: suma de T2 y volumen de lesión hipointensa en T1 en ml.

†Valores p en función de datos transformados a raíz cúbica para obtener el volumen total de la lesión.

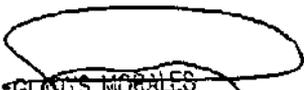
Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo de la evolución de la discapacidad continua durante 12 semanas (población con intención de tratar)



También se demostró el efecto de la teriflunomida en la actividad de la RM en el estudio 2, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de sujetos con EM y recidivas. Se trató a un total de 179 pacientes con el doble de la dosis habitual durante la primera semana y luego recibieron 7 mg (n= 61) o 14 mg (n= 57) de teriflunomida o placebo (n= 61) durante el resto del período de tratamiento de 36 semanas. El criterio de valoración primario fue la cantidad promedio de lesiones activas únicas por RM durante el tratamiento. Se realizaron RM al inicio, y en las semanas 6, 12, 18, 24, 30 y 36. Los datos demográficos iniciales fueron uniformes en todos los grupos de tratamiento. La cantidad media de lesiones activas únicas por RM cerebral durante el período de tratamiento de 36 semanas fue menor en pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida (0,98) y 7 mg (1,06) que la del grupo de placebo (2,69). La diferencia fue significativa desde el punto de vista estadístico para ambos (p= 0,0052 y p= 0,0234, respectivamente).

SOBREDOSIFICACIÓN


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GEZYME DE ARGENTINA S.A.

723



No hay experiencia con respecto a la sobredosis de teriflunomida o la Intoxicación con esta en humanos. Los sujetos sanos toleraron bien 70 mg de teriflunomida diarios durante un máximo de 14 días.

En caso de toxicidad o sobredosis clínicamente significativa, se recomienda utilizar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación (ver *Advertencias y precauciones*).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (11) 4962-6666/2247 – Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (11) 4300-2115 – Hospital A. Posadas: (11) 4654-6648/4658-7777.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Conservar entre 20°C y 25°C. Se permiten excursiones entre 15° C y 30° C.

CONTENIDO Y COMPOSICIÓN DEL ENVASE

Caja con estuche conteniendo blísteres de aluminio-aluminio con 28 comprimidos recubiertos.

Venta bajo receta

Manténgase fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud y Ambiente, Certificado N° XXXXX

Elaborado por:

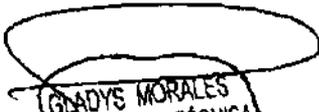
Sanofi Winthrop
S6 route de Choisy au Bac
60205 Compiègne
Francia
Industria Francesa

Importado y Distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir. Téc. Darío Letzen, Farmacéutico

Rev: 11/21/2012


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Guía del medicamento

AUBAGIO (comprimidos recubiertos de TERIFLUNOMIDA)

Lea esta Guía del medicamento antes de comenzar a usar AUBAGIO y cada vez que renueve una receta ya que podría contener información nueva.

CONSULTE A SU MÉDICO. Esta información no reemplaza las consultas con su médico sobre su afección o tratamiento.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA AUBAGIO

¿Cuál es la información más importante que debería conocer sobre AUBAGIO?

AUBAGIO podría ocasionar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **Problemas hepáticos:** AUBAGIO puede causar problemas hepáticos graves que podrían ocasionar la muerte. Su riesgo de padecer problemas hepáticos puede ser más alto si toma otros medicamentos que también afectan el hígado.

El médico debe realizarle análisis de sangre para controlar el hígado:

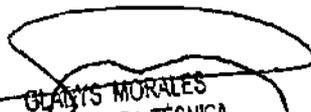
Dentro de los 6 meses antes de que comience a tomar AUBAGIO y

1 vez al mes durante los 6 meses posteriores al inicio de la administración de AUBAGIO.

Comuníquese con su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- náuseas,
- vómitos,
- dolor estomacal,
- pérdida del apetito,
- cansancio,
- la piel o la parte blanca de los ojos se torna amarilla y
- orina oscura.
- **Daños para el feto:** AUBAGIO puede dañar al feto. No tome AUBAGIO si está embarazada. No tome AUBAGIO a menos que use un método anticonceptivo efectivo.
 - Si es mujer, debe realizarse una prueba de embarazo antes de comenzar a tomar AUBAGIO. Use un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con AUBAGIO.
 - Luego de interrumpir la administración de AUBAGIO, continúe usando un método anticonceptivo efectivo hasta que se realice análisis de sangre para corroborar que sus niveles de AUBAGIO en sangre sean lo suficientemente bajos. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con AUBAGIO o dentro de los 2 años posteriores a la interrupción de la administración del fármaco.
 - **Registro de embarazos de AUBAGIO.** Si queda embarazada durante el tratamiento con AUBAGIO o durante los 2 años posteriores a la interrupción de la administración de AUBAGIO,


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



hable con su médico sobre inscribirse en el registro de embarazos de AUBAGIO llamando al 11 47086900, Dirección Médica. El propósito de este registro es recopilar información sobre su salud y la salud de su bebé.

• **Para los hombres que toman AUBAGIO:**

- AUBAGIO permanece en la sangre incluso después de haber interrumpido su administración, es por eso que debe continuar usando un método anticonceptivo efectivo hasta que se corroboren los niveles de AUBAGIO en sangre y que estén lo suficientemente bajos. Es posible que AUBAGIO permanezca en la sangre hasta 2 años después de interrumpir su administración. Su médico puede recetarle un medicamento para ayudar a reducir de forma más rápida los niveles de AUBAGIO en la sangre. Hable con su médico si desea obtener más información sobre esto.

¿Qué es AUBAGIO?

AUBAGIO es un medicamento recetado que se utiliza para tratar las formas reincidentes de esclerosis múltiple (EM). AUBAGIO puede disminuir la cantidad de empeoramientos (recidivas) de la EM. AUBAGIO no cura la EM, sino que puede ayudar a disminuir los problemas físicos que la EM ocasiona. Se desconoce si AUBAGIO es seguro y efectivo en niños.

¿Quién no debe tomar AUBAGIO?

No tome AUBAGIO si:

- tiene problemas hepáticos graves,
- está embarazada o está en edad fértil y no utiliza un método anticonceptivo efectivo o
- toma un medicamento llamado leflunomida.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar AUBAGIO?

Antes de tomar AUBAGIO, informe a su médico si:

- tiene problemas hepáticos o renales;
- tiene fiebre o alguna infección, o no puede combatir las infecciones;
- tiene entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies diferente a los síntomas de la EM;
- tiene diabetes;
- ha tenido problemas cutáneos graves cuando tomó otros medicamentos;
- tiene problemas respiratorios;
- tiene hipertensión arterial o
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si AUBAGIO pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará AUBAGIO o amamantará. No debe hacer ambas cosas al mismo tiempo.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

AUBAGIO y otros medicamentos pueden afectarse entre sí si se usan de manera conjunta y ocasionar graves efectos secundarios. AUBAGIO puede afectar la eficacia de otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la eficacia de AUBAGIO. En particular, informe a su médico si toma medicamentos que podrían aumentar sus posibilidades de contraer infecciones, incluidos medicamentos que se utilizan para tratar el cáncer o controlar el sistema inmunitario.

1723



Solicite a su médico o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

Conozca los medicamentos que toma. Conserve una lista de estos medicamentos para mostrarle a su médico o farmacéutico cuando le receten un medicamento nuevo.

USO ADECUADO DE AUBAGIO

¿Cómo debo tomar AUBAGIO?

- Tome AUBAGIO exactamente como se lo indique su médico.
- Tome AUBAGIO una vez al día.
- Tome AUBAGIO acompañado de alimentos o no.

PRESENTACIÓN

¿Cuáles son los ingredientes en AUBAGIO?

Ingrediente activo: teriflunomida

Ingredientes inactivos en los comprimidos de 14 mg: monohidrato de lactosa, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, talco, polietilenglicol y laca aluminica de carmín de indigo.

AUBAGIO está disponible en estuches tipo billetera conteniendo blísteres con comprimidos recubiertos de 14 mg.

MODO DE CONSERVACIÓN

¿Cómo debo guardar AUBAGIO?

- Almacene AUBAGIO a temperatura ambiente entre 20° C y 25° C. Puede permanecer un tiempo entre 15° C y 30° C.
- MANTENGA AUBAGIO Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

EFFECTOS NO DESEADOS

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de AUBAGIO?

AUBAGIO podría ocasionar efectos secundarios graves.

- Consulte "¿Cuál es la información más importante que debería conocer sobre AUBAGIO?"
- Disminuciones en el recuento de glóbulos blancos. Es necesario controlar los recuentos de glóbulos blancos antes de comenzar a tomar AUBAGIO. Si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos:
 - Podría contraer infecciones con más frecuencia. Debe realizarse una prueba cutánea para detectar TB (tuberculosis) antes de comenzar a tomar AUBAGIO. Informe a su médico si tiene cualquiera de estos síntomas de una infección:
 - fiebre;
 - cansancio;
 - dolores corporales;
 - escalofríos;
 - náuseas o
 - vómitos.
- No debe recibir ciertas vacunas durante el tratamiento con AUBAGIO y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento con AUBAGIO.


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

3


GORDYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1723



• **Entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies diferente a los síntomas de la EM.** Usted tiene más probabilidades de presentar neuropatía periférica si:

- tiene más de 60 años;
- toma determinados medicamentos que afectan su sistema nervioso o
- tiene diabetes.

Informe a su médico si tiene entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies diferente a los síntomas de la EM.

- **Problemas renales.** Informe a su médico si siente dolor en los costados (dolor en fosa renal).
- **Niveles elevados de potasio en sangre.** Informe a su médico si tiene náuseas que no desaparecen o un ritmo cardíaco acelerado.
- **Problemas cutáneos graves.** Informe a su médico si tiene algún problema cutáneo, como enrojecimiento y descamación.
- **Problemas respiratorios nuevos o que empeoran.** Informe a su médico si experimenta falta de aire o tos, con o sin fiebre.
- **Hipertensión arterial.** El médico debe controlar su presión arterial antes de que comience a tomar AUBAGIO y durante el tratamiento con AUBAGIO.

Los efectos secundarios más habituales de AUBAGIO incluyen:

- aumentos en los resultados de análisis de sangre para controlar el hígado;
- pérdida o afinamiento del cabello (alopecia);
- diarrea;
- gripe;
- náuseas y
- sensación de ardor o picazón en la piel (parestesia).

Informe a su médico si experimenta algún efecto secundario que lo moleste o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de AUBAGIO. Para obtener más información, consulte con su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) de la ANMAT, por fax al número 11-4340-0866, o por correo postal a Av de Mayo 869, piso 11 (CP AAD1084) Buenos Aires.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de AUBAGIO.

Este medicamento le fue recetado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para fines distintos a los que se detallan en una Guía del medicamento. No use AUBAGIO para una afección para la cual no se recetó.

No administre AUBAGIO a otra persona, aunque tenga los mismos síntomas que usted. Podría perjudicarla.

Esta Guía del medicamento resume la información más importante sobre AUBAGIO. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su médico o farmacéutico información sobre AUBAGIO que está destinada a profesionales de atención médica.

Uc. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

172



Para obtener más información, ingrese en www.aubagio.com o llame a Genzyme, Departamento Médico, 11-4708-6900.

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud, Certificado N° XXXXX

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir. Téc. Darío Letzen, Farmacéutico


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-SUBECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1723



Aubagio Rotulos Arg 10-12.doc version 2

Proyecto de estuche

Aubagio®

Teriflunomida

14 mg

Comprimidos recubiertos

Vía oral

Genzyme

Cada comprimido recubierto de Aubagio contiene: teriflunomida 14 mg;

Excipientes: lactosa monohidrato 76 mg, almidón de maíz 38 mg, hidroxipropilcelulosa 3,5 mg, celulosa microcristalina 10,5 mg, almidón glicolato sódico 7,5 mg y estearato de magnesio 0,5 mg.

Recubrimiento: OPADRY® 03F20651: hipromelosa 3,607 mg, dióxido de titanio 0,902 mg, talco 0,271 mg, polietilenglicol 0,158 mg y laca aluminica índigo carmín 0,062 mg.

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

Conservar entre 20 y 25 °C. Se permiten excursiones entre 15 y 30°C.

Esp. Med. Aut. M.S., Cert. N° XXXXXX

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

Manténgase fuera del alcance de los niños

Elaborado por: Sanofi Winthrop Industrie, Francia.

Importado y distribuido en Argentina por:

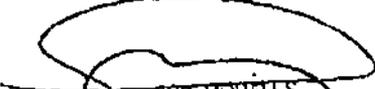
Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Lote:

Venc.:


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1723



Proyecto de funda contenedora

Aubagio®

Teriflunomida

14 mg

Comprimidos recubiertos

Via oral

Genzyme

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

Conservar entre 20 y 25 °C, se permiten excursiones entre 15 y 30°C

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

Manténgase fuera del alcance de los niños

Elaborado por: Sanofi Winthrop Industrie, Francia.

Importado y distribuido en Argentina por:

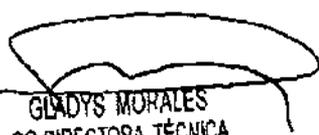
Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Lote:

Venc.:


Lic. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.


GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

1723



Proyecto de libreta interna, contenedora de los blisters

Aubagio®

Teriflunomida

14 mg

Comprimidos recubiertos

Via oral

Genzyme

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

Conservar entre 20 y 25 °C, se permiten excursiones entre 15 y 30°C

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

Manténgase fuera del alcance de los niños

Elaborado por: Sanofi Winthrop Industrie, Francia.

Importado y distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Día de comienzo de toma (Día uno)

Día 1 Día 2 Día 3 Día 4 Día 5 Día 6 Día 7

Día 8 Día 9 Día 10 Día 11 Día 12 Día 13 Día 14

Día 15 Día 16 Día 17 Día 18 Día 19 Día 20 Día 21

Día 22 Día 23 Día 24 Día 25 Día 26 Día 27 Día 28

Lote:

Venc.:

Lt. FERNANDO CRESPO ALVAREZ
Apoderado Legal
Genzyme de Argentina S.A.

GLADYS MORALES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
GENZYME DE ARGENTINA S.A.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010991-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1723**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por GENZYME DE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AUBAGIO

Nombre/s genérico/s: TERIFLUNOMIDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SANOFI WINTHROP INDUSTRIE.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 56 ROUTE DE CHOISY AU BAC, CAMPIEGNE, OISE, Código Postal 60205, País FRANCIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA LEGUA 149/61, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: AUBAGIO 14.

Clasificación ATC: L04AA.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON FORMAS REINCIDENTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

Concentración/es: 14 mg DE TERIFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TERIFLUNOMIDA 14 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, LACTOSA 76 mg, TALCO 0.271 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.902 mg, POLIETILENGLICOL 0.158 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 10.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 3.5 mg, LACA DE ALUMINIO INDIGO CARMIN 0.062 mg, HIPROMELOSA 3.607 mg, AMINOGLICOLATO DE SODIO 7.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 38 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: FRANCIA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: SANOFI WINTHROP
INDUSTRIE.

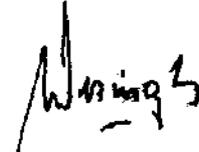
Domicilio de los establecimientos elaboradores: 56 ROUTE DE CHOISY AU BAC,
CAMPIEGNE, OISE, Código Postal 60205, País FRANCIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA
LEGUA 149/61, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a GENZYME DE ARGENTINA S.A. el Certificado N°
57073, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de **21 MAR 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1723


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.