



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° 2257

BUENOS AIRES, 06 MAR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014654-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AUBAGIO / TERIFLUNOMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TERIFLUNOMIDA 14 mg; aprobada por Certificado N° 57.073.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

Handwritten signatures and initials:
A large stylized signature, possibly 'C'.
Below it, the letters 'UP' and 'S' followed by a checkmark-like symbol.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° 2257

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la
Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la
Especialidad Medicinal denominada AUBAGIO / TERIFLUNOMIDA Forma
farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
TERIFLUNOMIDA 14 mg, aprobada por Certificado N° 57.073 y
Disposición N° 1723/13, propiedad de la firma GENZYME DE ARGENTINA
S.A., cuyos textos constan de fojas 59 a 118.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante
ANMAT N° 1723/13 los prospectos autorizados por las fojas 59 a 78, de



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

2257

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.073 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014654-16-0

DISPOSICIÓN N°

2257

Jfs

DR. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2257** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.073 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AUBAGIO / TERIFLUNOMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TERIFLUNOMIDA 14 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1723/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010991-12-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 4746/16.	Prospectos de fs. 59 a 118, corresponde desglosar de fs. 59 a 78.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Handwritten marks and signatures on the left side of the page.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

06 MAR. 2017

Autorización N° 57.073 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-014654-16-0

DISPOSICIÓN N°

2257

Jfs

DR. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

2257



PROYECTO DE PROSPECTO

Genzyme
A Sanofi Company

06 MAR. 2017

AUBAGIO®
(TERIFLUNOMIDA)

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Industria Francesa

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Aubagio 14 mg 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, 0,271 mg de talco, 0,158 mg de polietilenglicol y 0,062 mg laca aluminica de carmín de índigo.

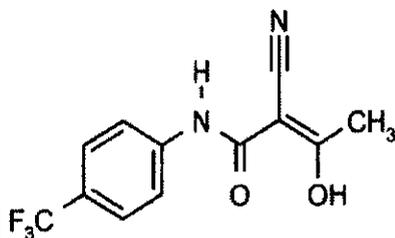
FORMA FARMACÉUTICA

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ATC: L04AA31

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**Mecanismo de acción**

La teriflunomida es un agente modulador inmunitario con propiedades antiinflamatorias que inhibe la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa necesaria para la síntesis de novo de pirimidinas. Como consecuencia, la teriflunomida bloquea la proliferación de los linfocitos estimulados que necesitan la síntesis de novo de pirimidinas para expandirse. Todavía no se comprende por completo el mecanismo exacto por 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).

1

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Es probable que la teriflunomida disminuya en la periferia la cantidad de linfocitos activados que estén disponibles para migrar al SNC.

Propiedades farmacodinámicas

Sistema inmunitario

Efectos en la cantidad de glóbulos blancos en la sangre

En los estudios controlados con placebo, los 14 mg de teriflunomida administrados una vez al día ocasionaron una disminución media leve en el recuento de linfocitos, de menos de $0,3 \times 10^9/l$, que se produjo en los primeros 3 meses de tratamiento, y los niveles se mantuvieron hasta el final del tratamiento.

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 derivada de la tuberculina purificada en sujetos que recibieron teriflunomida no difirió de los que recibieron placebo.

Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio completo del intervalo QT controlado con placebo que se realizó en 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).

Efecto en las funciones tubulares renales

En los estudios controlados con placebo, se observaron disminuciones medias en el ácido úrico sérico a un intervalo de 20 % a 30 % en pacientes tratados con teriflunomida en comparación con los que recibieron placebo. La disminución media del fósforo sérico fue del 10 al 15 % en el grupo de teriflunomida en comparación con el de placebo. Se considera que estos efectos están relacionados con el aumento en la excreción tubular renal y que 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 ($t_{1/2}$) 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



Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

2



Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

La mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 1 a 4 horas posteriores a la dosis, luego de la administración repetida de teriflunomida por vía oral.

Los alimentos no presentan un efecto clínico 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 después de una sola administración intravenosa (IV).

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 la oxidación, la N-acetilación y la 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 %). Después de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23,1 % adicional (principalmente en la materia fecal). Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de la teriflunomida es de 30,5 ml/h.

Poblaciones especiales

Sexo, ancianos, pacientes pediátricos: Se identificaron varias fuentes de variabilidad intrínseca en los sujetos sanos y en los pacientes con EM sobre la base del análisis farmacocinético de la población: edad, peso corporal, sexo, raza, y niveles de albúmina y bilirrubina. Sin embargo, su impacto sigue siendo limitado (≤ 31 %).

Insuficiencia hepática: la insuficiencia hepática leve y moderada no tuvo ningún impacto sobre 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*).

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con AUBAGIO debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de esclerosis múltiple.

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*).
- 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 *Precauciones*).
- 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 *Precauciones*).
- Controle la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con AUBAGIO y periódicamente en lo sucesivo (ver *Precauciones*).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría X (ver *Contraindicaciones* y *Advertencias*)

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

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

2257



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 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.

Uso en hombres

AUBAGIO se detecta en el semen humano. El riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con AUBAGIO 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 las crías de ratas macho a las que se les había administrado teriflunomida durante al menos 10 semanas antes del apareamiento con ratas hembra no tratadas. No se observó genotoxicidad 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 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

Se estableció un registro de embarazos para recopilar información sobre el efecto del uso de AUBAGIO durante el embarazo. 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

Lactancia

Los estudios en animales han demostrado que la 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

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

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

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de AUBAGIO en pacientes pediátricos con EM menores de 18 años.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de AUBAGIO no incluyeron pacientes mayores de 65 años. AUBAGIO debe usarse con precaución en pacientes de más de 65 años.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Conducción de vehículos o realización de otras tareas peligrosas

AUBAGIO no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas.

CONTRAINDICACIONES

AUBAGIO está contraindicada en pacientes que padezcan lo siguiente:

- **Hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, la leflunomida o cualquier otro de los ingredientes activos de la formulación**
- **Insuficiencia hepática grave**
- **Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con teriflunomida y, en lo sucesivo, mientras los niveles de plasma estén por encima de 0,02 mg/l (ver Advertencias)**

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*). 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 (ver *Advertencias y Uso en poblaciones específicas*).

- Tratamiento actual con leflunomida

Está contraindicada la 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 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



2257



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 el límite superior del valor normal (por sus siglas en inglés, ULN) antes de iniciar el tratamiento. AUBAGIO está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver *Contraindicaciones*).

Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben AUBAGIO.

En los ensayos controlados con placebo, se observó un nivel de ALT más de tres veces el ULN en 62/1002 (6.2%) pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en 38/997 (3.8%) de los pacientes tratados con placebo, durante el período de tratamiento. La mayor parte de estos incrementos ocurrieron durante los primeros 6 meses 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*). 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.

Se informó un caso adicional de "hepatitis tóxica" significativo desde el punto de vista clínico en una paciente de 35 años. Aunque la etiología del evento hepático continuó sin aclararse, en este caso es posible que la teriflunomida tuviera una función causal.

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 sin motivo aparente. 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 controle las pruebas hepáticas todas las semanas hasta que los valores vuelvan 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. AUBAGIO está contraindicado durante el embarazo (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. El embarazo debe evitarse durante y después del tratamiento con AUBAGIO, hasta que se realice un procedimiento de eliminación acelerada. 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*).

Luego de interrumpir la administración de AUBAGIO, 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

2257



el tratamiento con AUBAGIO que deseen quedar embarazadas deberán interrumpir la administración de AUBAGIO y 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 ug/ml). Sobre la base de los datos de animales disponibles, se espera que una concentración plasmática de teriflunomida en humanos menor a 0,02 mg/l (0,02 ug/ml) tenga un riesgo mínimo (ver *Contraindicaciones, Advertencias 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, 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 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.

PRECAUCIONES

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, en comparación con el inicio. 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 16 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de AUBAGIO, en comparación con el 7 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos $<0,8 \times 10^9/l$ en el 12 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de AUBAGIO, en comparación con el 6 % 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

Dado el efecto modulador inmunitario de AUBAGIO, los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento hasta que estas se hayan resuelto. Si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con AUBAGIO y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reanudar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de teriflunomida, puede

7

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón. Indique a los pacientes que reciben AUBAGIO que informen de los síntomas de infecciones a un médico.

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 (2,7 %) de teriflunomida en comparación con la administración de placebo (2,2 %). 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 el ámbito post comercialización en pacientes que recibían leflunomida, en especial neumonía por *Pneumocystis jiroveci* 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 o un análisis de sangre a los pacientes para determinar si presentan infección latente de tuberculosis. Se desconoce la seguridad de AUBAGIO en personas con infección latente de tuberculosis, debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la tuberculosis en los estudios clínicos. 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

Dos estudios clínicos demostraron que las vacunas para el neoantígeno inactivado (primera vacuna) o para el antígeno de recuerdo (nueva exposición) fueron seguras y eficaces durante el tratamiento con AUBAGIO. No hay datos clínicos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas vivas atenuadas en los pacientes que reciben AUBAGIO. No se recomienda la vacunación con cepas vivas. Se debe considerar la semivida larga de AUBAGIO cuando se contemple la administración de una vacuna viva 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

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con AUBAGIO. La mayoría de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con AUBAGIO. 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 que recibe AUBAGIO desarrolla una neuropatía periférica confirmada, considere suspender el tratamiento con AUBAGIO y realizar el procedimiento de eliminación acelerada (ver *Advertencias*).

Reacciones cutáneas

No se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida durante los estudios clínicos. Raras veces se han notificado casos en el ámbito post-comercialización (incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).



Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.



Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, también se han notificado casos muy raros de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que eleven la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y cualquier otro posible tratamiento asociado, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada del fármaco de inmediato. En tales casos, los pacientes no deben ser reexpuestos a teriflunomida (ver *Contraindicaciones*).

Aumento de la presión arterial

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para el valor del criterio de valoración en la presión arterial sistólica fue de 2,7 mm Hg para los pacientes tratados con 14 mg de AUBAGIO y 0,6 mm Hg para los pacientes tratados con placebo. El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mm Hg para los pacientes tratados con 14 mg de AUBAGIO y -0,3 mm Hg para los pacientes tratados con placebo. Se informaron casos de hipertensión como una reacción adversa en el 4,3 % de los pacientes tratados con 14 mg de AUBAGIO, en comparación con el 1,8 % 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, incluyendo neumonitis intersticial aguda durante el tratamiento con Aubagio en la etapa post-comercialización.

Durante el tratamiento con leflunomida se reportó enfermedad intersticial pulmonar y empeoramiento de enfermedad pulmonar intersticial pre-existente.

La enfermedad pulmonar intersticial puede ocurrir en forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento y puede variar su manifestación clínica. La enfermedad intersticial pulmonar puede ser fatal. 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.

Uso concomitante con terapias inmunosupresoras o terapias moduladoras inmunitarias

Dado que la leflunomida es el compuesto principal de la teriflunomida, no se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida.

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 un máximo de 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 cualquier situación en la que se tome la decisión de cambiar de AUBAGIO por 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 reduzca 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*).

INTERACCIONES

La principal vía de transformación de la teriflunomida es la hidrólisis; y la oxidación representa una vía secundaria; con una participación limitada del citocromo P450 (CYP) o de las enzimas monoaminooxidasas con flavina.



2257



Potencial de otros fármacos para afectar AUBAGIO:

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). Los inhibidores de la BCRP (como ciclosporina, eltrombopag, gefitinib) pueden aumentar la exposición a la teriflunomida.

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

Potencial de AUBAGIO para afectar otros fármacos:

Efecto de la teriflunomida en sustratos de CYP2C8

Hubo un aumento en la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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, 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 rosuglitazona 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

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. Aunque no se espera que esta interacción con teriflunomida tenga un efecto adverso en la eficacia de los anticonceptivos orales, debe considerarse el tipo o la dosis de anticonceptivo oral usado en combinación 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 cafeína (sustrato de CYP1A2) en un 18 % y un 55 %, respectivamente, lo cual sugiere que, *in vivo*, la teriflunomida es un inductor débil de CYP1A2. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados cuando reciban conjuntamente teriflunomida con fármacos metabolizados por CYP1A2 (como duloxetina, alosetrón, teopilina y tizanidina), ya que podría disminuir la eficacia de estos fármacos.

Efecto de la teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3)

Se observó un incremento del valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ media y AUC (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) para el cefaclor tras dosis repetidas de teriflunomida, lo cual sugiere que la teriflunomida es un inhibidor de OAT3 *in vivo*. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar teriflunomida conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemda, cimetidina, metotrexato y zidovudina.

Efectos de la teriflunomida en los sustratos de la BCRP y/o el polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 y B3 (OATP1B1/B3):

Se observó un aumento en el valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC (2,65 y 2,51 veces, respectivamente) para la rosuvastatina tras dosis repetidas de teriflunomida. No obstante, este aumento en la exposición plasmática de rosuvastatina no produjo un impacto evidente en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Si se usan en conjunto, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg una vez al día. En el caso de otros sustratos de la BCRP (p. ej., metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorrubicina, doxorubicina) y la familia de OATP, en especial los inhibidores de la HMG-Co reductasa (p. ej., simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración concomitante de teriflunomida también debe realizarse con precaución. Controle atentamente a los pacientes para detectar si presentan

2257



signos y síntomas de exposición excesiva a los fármacos y considere la reducción de la dosis de estos fármacos.

Efectos de la teriflunomida en los sustratos de CYP2B6, CYP3A, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6:

La teriflunomida no afectó la farmacocinética de bupropión (un sustrato de CYP2B6), midazolam (un sustrato de CYP3A), S-warfarina (un sustrato de CYP2C9), omeprazol (un sustrato de CYP2C19) y metoprolol (un sustrato de CYP2D6).

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA: Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

Mutagénesis: La teriflunomida resultó negativa en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa (Ames), el ensayo *in vitro* de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT), y en ensayos *in vivo* de micronúcleos y aberraciones cromosómicas. La teriflunomida resultó positiva en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, con y sin activación metabólica. La incorporación de uridina (para suplementar el grupo de pirimidinas) redujo la magnitud del efecto clastogénico; sin embargo, la teriflunomida resultó positiva en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas, incluso en presencia de uridina.

La 4-trifluorometilnilina (4-TFMA), un metabolito menor de la teriflunomida, resultó positiva en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa (Ames), el ensayo *in vitro* de HPRT y el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de mamíferos. La 4-TFMA resultó negativa en los ensayos *in vivo* de micronúcleos y aberraciones cromosómicas.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

En estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes para AUBAGIO (incidencia ≥10 % y ≥2 % superior a la del placebo) en los estudios controlados con placebo fueron aumento de la ALT, alopecia,

diarrea, náuseas y dolor de cabeza. La alopecia fue la causa más común de interrupción debido a los eventos adversos en los estudios clínicos controlados en comparación con el placebo (3,3% de los pacientes tratados con 14 mg de AUBAGIO y 2,6 % con placebo).

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

EXPERIENCIA DEL ENSAYO CLÍNICO

Un total de 2066 pacientes que recibieron teriflunomida (7 mg o 14 mg una vez al día) y 997 que recibieron placebo constituyó la población de seguridad en el análisis combinado de los estudios controlados con placebo en pacientes con formas de esclerosis múltiple recidivantes (EMR).

Tabla 1: Reacciones adversas en estudios controlados con placebo (que se produjeron en ≥ 1 % de los pacientes, y se informaron para dosis de 14 mg de teriflunomida en una tasa ≥ 1 % mayor que para el placebo)

CATEGORÍA DE SISTEMA CORPORAL PRIMARIA	Teriflunomida 14 mg	Placebo
Término preferido (%)	(N=1002)	(N=997)
INFECCIONES E INFESTACIONES		
Influenza	8,8 %	7,0 %
Sinusitis	5,3 %	4,2 %
Gastroenteritis viral	2,4 %	1,1 %
TRASTORNOS SANGUÍNEOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO		
Neutropenia	5,9 %	1,9 %
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO		
Parestesia	8,8 %	6,7 %
TRASTORNOS VASCULARES		
Hipertensión	4,3 %	1,8 %
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES		
Diarrea	13,6 %	7,5 %
Náuseas	10,7 %	7,2 %
Dolor en la zona superior del abdomen	5,0 %	3,6 %
Dolor de muelas	2,9 %	1,8 %
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO		
Alopecia	13,5 %	5,0 %
Sarpullido	4,5 %	3,2 %
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO		
Dolor musculoesquelético	3,3 %	2,1 %
TRASTORNOS MAMARIOS Y DEL SISTEMA REPRODUCTIVO		
Menorragia	1,6 %	0,4 %
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS		
Aumento de la alanina aminotransferasa	15,0 %	8,9 %
Aumento de la gamma glutamiltransferasa	2,4 %	0,9 %
Aumento de la aspartato aminotransferasa	3,4 %	1,7 %
Pérdida de peso	2,4 %	0,8 %
Disminución del recuento de neutrófilos	2,2 %	1,1 %




Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

Polineuropatía

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. La incidencia de neuropatía periférica confirmada en estudios de conducción nerviosa fue del 1,4% (13 pacientes) y 1,9 % (17 pacientes) con la administración de 7 mg y 14 mg de AUBAGIO, respectivamente, en comparación con el 0,4% con la administración de placebo (4 pacientes). Se interrumpió el tratamiento en 8 pacientes con neuropatía periférica confirmada (3 en tratamiento con teriflunomida 7 mg y 5 con teriflunomida 14 mg); 5 de ellos se recuperaron luego de la interrupción del tratamiento. No todos los casos de neuropatía periférica resolvieron con la continuación del tratamiento.

EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

En la experiencia post-comercialización con AUBAGIO, se identificaron las siguientes reacciones adversas:

- Trastornos del Sistema inmune
 - Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o retardada), algunas de las cuales fueron severas, tal como anafilaxis y angioedema.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
 - Reacciones cutáneas severas incluyendo necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - Enfermedad pulmonar intersticial
- Trastornos gastrointestinales
 - Estomatitis (tal como aftósica o ulcerosa)
 - Pancreatitis

Como estas reacciones son notificadas voluntariamente por parte de una población de una magnitud incierta, no es posible estimar en forma fiable su frecuencia.

EFICACIA CLÍNICA/ESTUDIOS CLÍNICOS

Se estableció la eficacia de AUBAGIO en dos estudios de fase 3, controlados con placebo, en pacientes con formas de EMR recidivante y en un estudio de fase 3, controlado con placebo, en pacientes con EM inicial (es decir, con un primer episodio clínico).

El estudio 1 (EFC6049/TEMSSO) fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo, que evaluó las dosis de 7 mg y 14 mg de teriflunomida una vez al día en pacientes con formas de esclerosis múltiple recidivante (EMR) durante 108 semanas. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM y presentaban un cuadro clínico con recidivas, con o sin evolución, y además experimentaron al menos 1 recidiva durante el año anterior al ensayo o al menos 2 recidivas durante los 2 años anteriores al ensayo. 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 inicio del estudio, los pacientes tenían una puntuación de $\leq 5,5$ en la Escala extendida del estado de discapacidad (por sus siglas en inglés, EDSS). La 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 tenía EM remitente recidivante (EMRR) y el

2257



8,6 % tenía 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 (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 hasta la progresión de la discapacidad, que continuó durante 12 semanas (medido en al menos un aumento de 1 punto desde la EDSS inicial $\leq 5,5$ o un aumento de 0,5 puntos para los que tuvieron una EDSS inicial $> 5,5$), se redujo a un nivel estadísticamente significativo solo en el grupo de 14 mg de teriflunomida en comparación con el de placebo (Tabla 2 y 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 el grupo de 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 (Tabla 2).

Tabla 2: Resultados clínicos y de RM correspondientes al estudio 1 (para la dosis aprobada)

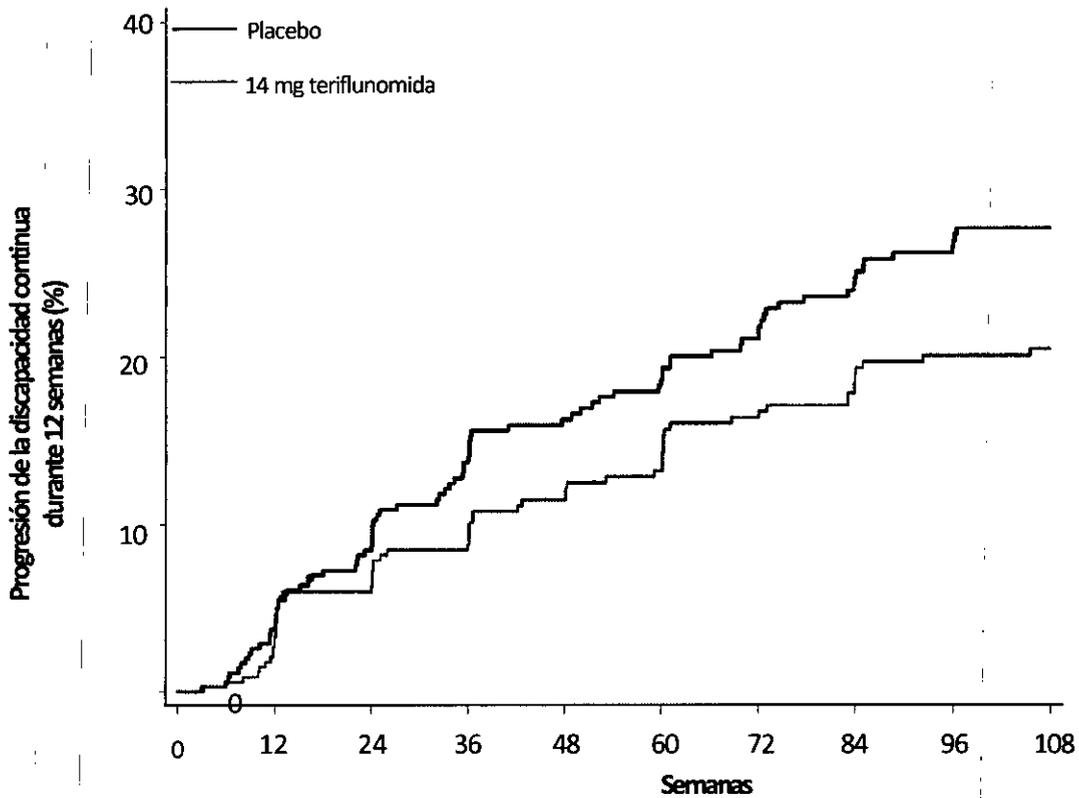
	Teriflunomida 14 mg n = 358	Placebo n = 363
Criterios de valoración clínicos		
Tasa anualizada de recidivas (criterio de valoración primario)	0,369 (p = 0,0005)	0,539
Reducción del riesgo relativo	31 %	
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la semana 108	56,5 % (p = 0,0030)	45,6 %
Porcentaje de evolución de la discapacidad en la semana 108	20,2 % (p = 0,028)	27,3 %
Cociente de riesgos	0,70	
Reducción del riesgo relativo	30%	
Criterios de valoración de la RM		
Mediana del cambio con respecto al valor inicial en el volumen total de las lesiones*(ml) en la semana 108	0,345	1,127
Cambio porcentual relacionado con el placebo	(p = 0,0003) † 69 %	
Cantidad media de lesiones en T1 realizadas con gadolinio por exploración	0,261 (p < 0,0001)	1,331
Reducción del riesgo relativo	80 %	
* Volumen total de lesiones: suma del volumen de lesiones hipointensas en T1 y T2 en ml.		
† Valores de p basados en los datos transformados de la raíz cúbica por el volumen total de lesiones.		

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

2257



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



Cantidad en riesgo

Placebo	363	336	306	279	258	242	224	211	200	160
14 mg teriflunomida	358	329	302	285	262	251	234	227	217	175

[Handwritten mark]

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

[Handwritten signature]
Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

El estudio 2 (EFC10531/TOWER) fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo, que evaluó las dosis de 7 mg y 14 mg de teriflunomida una vez al día en pacientes con formas de esclerosis múltiple recidivante (EMR) con una duración media de tratamiento de aproximadamente 18 meses. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definido de EM y presentaban un cuadro clínico con recidivas, con o sin progresión, y además experimentaron al menos 1 recidiva durante el año anterior al ensayo o al menos 2 recidivas durante los 2 años anteriores al ensayo. Los sujetos no habían recibido interferón-beta ni ningún otro medicamento preventivo para la EM durante al menos 3 meses antes de ingresar al 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 finalización y en las visitas no programadas para determinar supuestas recidivas. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recidivas (TAR).

Se seleccionó aleatoriamente a un total de 1169 pacientes para recibir 7 mg (n = 408) o 14 mg (n = 372) de teriflunomida o placebo (n = 389). La edad promedio era de 37,9 años, la duración media de la enfermedad fue de 5,16 años y la EDSS media al inicio fue de 2,7 (EDSS mediana al inicio fue de 2,5). La mayoría de los pacientes padecía EM remitente recidivante (97,5 %). El tiempo medio con placebo fue de 571 días, con 7 mg de AUBAGIO fue de 552 días y con 14 mg de AUBAGIO fue de 567 días.

La TAR se redujo significativamente en los pacientes tratados con 14 mg de AUBAGIO en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 3). Se produjo una reducción constante 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 progresión 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 significativamente desde el punto de vista estadístico solo en el grupo que recibió 14 mg de teriflunomida en comparación con el grupo que recibió placebo (Tabla 3 y Figura 2).

Tabla 3: Resultados clínicos del estudio 2 (para la dosis aprobada)

	Teriflunomida 14 mg n = 370	Placebo n = 388
Criterios de valoración clínicos		
Tasa anualizada de recidivas (criterio de valoración primario)	0,319 (p = 0,0001)	0,501
Reducción del riesgo relativo	36,3 %	
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la semana 108	57,1 % (p < 0,0001)	46,8 %
Porcentaje de evolución de la discapacidad en la semana 108	15,8 % (p = 0,044)	19,7 %
Cociente de riesgos	0,69	
Reducción del riesgo relativo	31 %	



Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

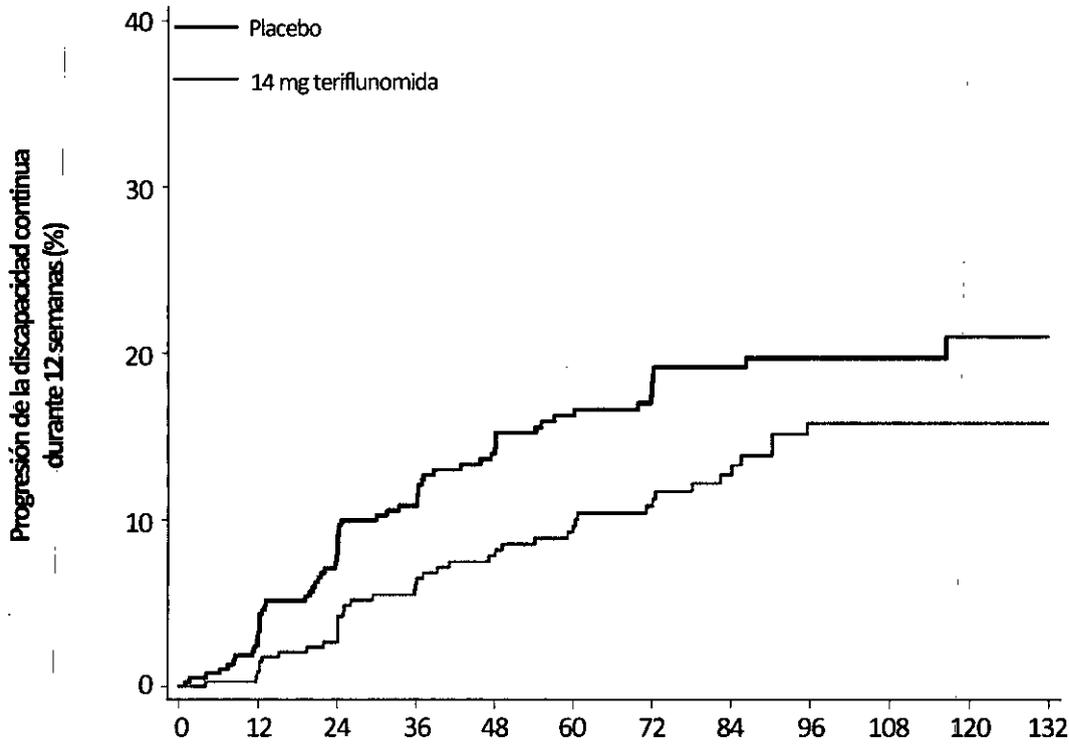


Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

2257



Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo de la progresión de la discapacidad continua durante 12 semanas- población con intención de tratar (estudio 2)



Cantidad en riesgo	Semanas											
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132
Placebo	388	354	325	295	271	241	195	156	128	83	57	33
14 mg teriflunomida	370	340	310	286	267	245	211	162	124	87	63	40

(Handwritten mark)

(Handwritten mark)

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

17

(Handwritten signature)
Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

2257



El estudio 3 (EFC6260/TOPIC) fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo que evaluó las dosis de 7 mg o 14 mg de teriflunomida una vez al día por un plazo de hasta 108 semanas en pacientes con EM inicial (es decir, un primer episodio clínico). Los pacientes tuvieron un primer evento neurológico que se produjo dentro de los 90 días de la aleatorización, con 2 o más lesiones T2 de al menos 3 mm de diámetro, características de la EM. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta un segundo episodio clínico (recidiva).

Se seleccionó aleatoriamente a un total de 618 pacientes para recibir 7 mg (n = 205) o 14 mg (n = 216) de teriflunomida o placebo (n = 197). La edad media de la población del estudio era de 32,1 años y el tiempo medio desde el primer evento neurológico fue de 1,85 meses; el 59,1 % de los pacientes ingresó al estudio con un episodio monofocal y el 40,9 % con un episodio multifocal. El tiempo medio con placebo fue de 464 días, con 7 mg de AUBAGIO fue de 464 días y con 14 mg de AUBAGIO fue de 493 días.

El tiempo hasta el segundo episodio clínico se redujo significativamente desde el punto de vista estadístico en el grupo de 7 mg y 14 mg de teriflunomida en comparación con el de placebo (Tabla 4 y Figura 3).

El tiempo hasta el segundo episodio clínico o hasta una nueva lesión detectada mediante RM (una nueva lesión T1 realizada con gadolinio o una nueva lesión T2) se redujo significativamente desde el punto de vista estadístico en el grupo de 14 mg de teriflunomida en comparación con el de placebo (Tabla 4 y Figura 3).

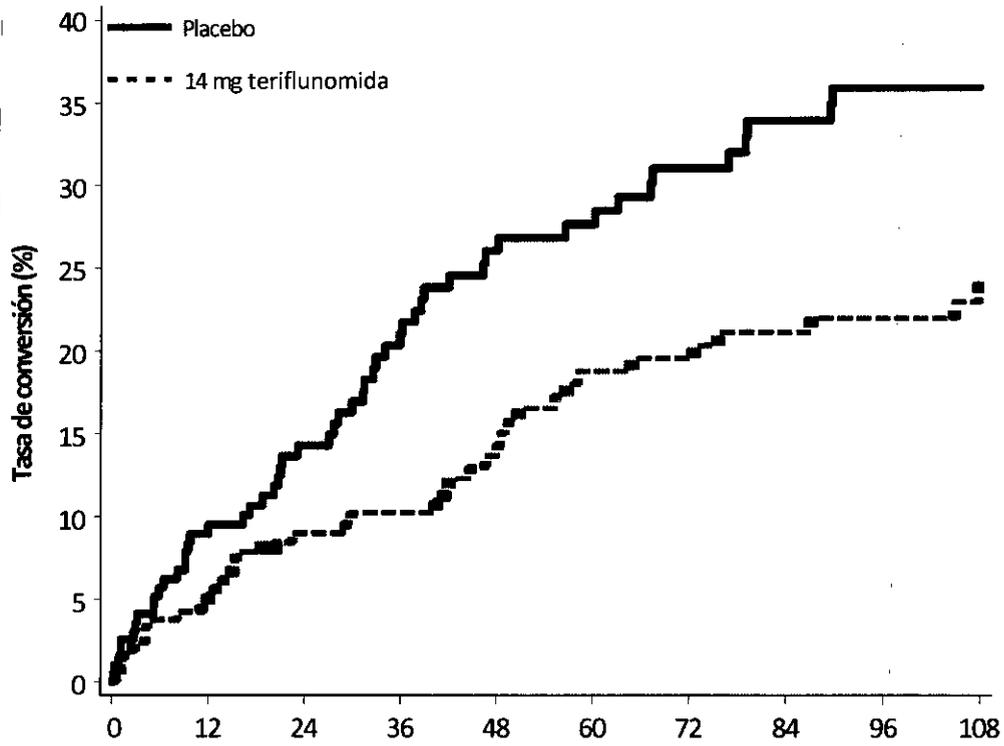
Tabla 4: Resultados clínicos y de RM correspondientes al estudio 3 (para la dosis aprobada)

	Teriflunomida 14 mg n = 214	Placebo n = 197
Criterios de valoración clínicos		
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la semana 108 (criterio de valoración principal)	76,0 % (p = 0,0087)	64,1 %
Cociente de riesgos	0,574	
Porcentaje de pacientes sin un segundo episodio clínico ni una nueva lesión detectada mediante RM en la semana 108	28,5 % (p = 0,0003)	13,0,0 %
Cociente de riesgos	0,651	
Criterios de valoración de RM		
Mediana del cambio con respecto al valor inicial en el volumen total de lesiones* (ml) en la semana 180	-0,227 (p = 0,03742) †	-0,202
Cantidad media de lesiones en T1 realizadas con gadolinio por exploración	0,395 (p = 0,0008)	0,953
*Volumen total de lesiones: suma del volumen de lesiones hipointensas en T1 y T2 en ml		
† Valores de p basados en los datos transformados de la raíz cúbica por el volumen total de lesiones		

2257



Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo hasta el segundo episodio clínico- población con intención de tratar (estudio 3)



Cantidad en riesgo

Semanas

Placebo	197	164	138	114	97	88	77	68	64	48
14 mg teriflunomida	214	191	159	141	124	106	103	96	89	68

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A. 19

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

2257



También se demostró el efecto de la teriflunomida en la actividad de la RM en un cuarto estudio, 2001, un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo de sujetos con EM con 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 realizó una RM al inicio, a las 6, 12, 18, 24, 30 y 36 semanas. 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 los pacientes tratados con 14 mg (0,98) y 7 mg (1,06) de teriflunomida (0,98) en comparación con los tratados con placebo (2,69). La diferencia resultó ser significativa desde el punto de vista estadístico para ambos ($p = 0,0052$ y $p = 0,0234$, respectivamente).

La eficacia de teriflunomida se comparó con la de un interferón beta-1a subcutáneo (en la dosis recomendada de 44 μ g tres veces a la semana) en 324 pacientes aleatorizados en un estudio (TENERE) con una duración mínima de tratamiento de 48 semanas (114 semanas máximo). El riesgo de falla terapéutica (recidiva confirmada o interrupción permanente del tratamiento, lo que ocurriera primero) fue el criterio de valoración primario. Teriflunomida 14 mg/día no fue estadísticamente superior a interferón beta-1a en el criterio de valoración primario: el porcentaje estimado de pacientes con falla al tratamiento a las 96 semanas utilizando el método de Kaplan-Meier fue del 41,1% frente al 44,4% (teriflunomida 14 mg frente al grupo interferón beta-1a, $p=0,5953$).

SOBREDOSIFICACIÓN

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*).

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 15°C y 30°C.

CONTENIDO Y COMPOSICIÓN DEL ENVASE

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



Medicamento libre de gluten.

Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 57.073

Elaborado por:

Sanofi Winthrop Industrie
56 route de Choisy au Bac
60205 Compiègne - Francia

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. Liliana Otero, Farmacéutica
Ref: CCDS v4 Ago/2015
Rev: Oct/2016

Farm. Cynthia Testolin
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.

20

Farm. HELGA SERMUKSLIS
Co-Directora Técnica
Genzyme de Argentina S.A.