



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-146353907-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-146353907-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AUBAGIO / TERIFLUNOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TERIFLUNOMIDA 14 mg; aprobado por Certificado N° 57.053.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada AUBAGIO / TERIFLUNOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TERIFLUNOMIDA 14 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento: IF-2024-50253133-APN-DERM#ANMAT y la nueva información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-50253360-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.053, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-146353907-APN-DGA#ANMAT

F1b

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.05.29 17:13:27 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.29 17:13:28 -03:00

**AUBAGIO comprimidos recubiertos de 14 mg  
Teriflunomida**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento ya que contiene información importante para usted.**

- Guarde este prospecto. Es posible que necesite volver a leerlo.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido recetado únicamente para usted. No se lo entregue a otros ya que podría dañarlos, incluso cuando los signos de enfermedad de otras personas sean los mismos que los suyos.
- Si observa algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario que no se indique en el prospecto.

**Qué encontrará en el prospecto**

1. Qué es AUBAGIO y para qué se utiliza
2. Lo que debe saber antes de comenzar a tomar AUBAGIO
3. Cómo tomar AUBAGIO
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo conservar AUBAGIO
6. Contenido de la caja y otra información

**1. Qué es AUBAGIO y para qué se utiliza****¿Qué es Aubagio?**

AUBAGIO contiene el principio activo teriflunomida.

**¿Para qué se utiliza AUBAGIO?**

AUBAGIO se utiliza para el tratamiento de personas adultas con formas reincidentes esclerosis múltiple (EM).

**¿Qué es la esclerosis múltiple?**


La EM es una enfermedad a largo plazo que afecta el sistema nervioso central (SNC). El SNC está formado por el cerebro y la médula espinal. En la esclerosis múltiple, la inflamación destruye la capa protectora que recubre los nervios (llamada mielina) del SNC. Esta pérdida de mielina se denomina desmielinización y evita que los nervios funcionen correctamente.

Las personas con esclerosis múltiple recurrente experimentarán ataques repetidos (recaídas) de los síntomas físicos provocados por el mal funcionamiento de sus nervios. Esos síntomas varían de un paciente a otro, pero generalmente incluyen los siguientes:

- Dificultad para caminar
- Problemas de la vista
- Problemas de equilibrio

**¿Cómo funciona Aubagio?**

Aubagio ayuda a proteger contra los ataques del sistema nervioso central al limitar el incremento de algunos glóbulos blancos que causan inflamación que genera el daño nervioso en la EM.



sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Autorizada

stema nervioso central al  
i inflamación que genera

## 2. Lo que debe saber antes de comenzar a tomar AUBAGIO

### No tome AUBAGIO si:

- es alérgico al principio activo o a cualquier otro ingrediente de este medicamento (se indican en la sección 6).
- alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y / o úlceras en la boca después de tomar teriflunomida o leflunomida,
- padece de problemas hepáticos graves.
- está **embarazada** o está en edad fértil y no utiliza un método anticonceptivo confiable
- toma un medicamento llamado leflunomida.

Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar AUBAGIO.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar AUBAGIO en los siguientes casos:

- Si tiene problemas hepáticos y/o si bebe grandes cantidades de alcohol, su médico realizará análisis de sangre antes y durante el tratamiento para verificar cuán bien funciona su hígado. Si los resultados de esos análisis evidencian un problema en su hígado, es posible que su médico interrumpa el tratamiento con AUBAGIO. Lea la sección 4.
- Si tiene presión arterial alta (hipertensión), ya sea que esté controlada con medicamentos o no. AUBAGIO puede provocar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial antes y durante el tratamiento en forma regular. Lea la sección 4.
- Si se está por colocar una vacuna.
- Si tiene una infección. Antes de tomar AUBAGIO, su médico se asegurará de que tenga suficientes glóbulos blancos y plaquetas en la sangre, y le realizará una prueba cutánea de tuberculina para determinar si presenta infección latente de tuberculosis. Dado que AUBAGIO disminuye el recuento de glóbulos blancos en la sangre, esto podría afectar su capacidad de combatir la infección. Su médico puede realizar análisis de sangre para verificar sus glóbulos blancos si cree que tiene una infección. Lea la sección 4.
- Si tiene reacciones graves en la piel

Ocasionalmente, AUBAGIO puede provocar problemas en los pulmones o los nervios de sus manos o piernas. Para obtener más información, consulte la sección 4.

Si se identifica con alguno de los enunciados anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar AUBAGIO.

### Niños y adolescentes

AUBAGIO no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que se desconocen los efectos del medicamento en ese grupo etario.

### Otros medicamentos y AUBAGIO

Indíquelo a su médico o farmacéutico si toma o podría tomar otros medicamentos. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta. En especial, indíquelo a su médico o farmacéutico si toma o podría tomar alguno de los siguientes medicamentos:

- leflunomida, metotrexato y otros medicamentos denominados inmunodepresores o inmunosupresores
- rifampicina (un medicamento que se utiliza para tratar la tuberculosis)
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida o ricitinib

te o podría tomar otros medicamentos. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta. En especial, indíquelo a su médico o farmacéutico si toma o podría tomar alguno de los siguientes medicamentos:

a nervioso (generalmente para tratar la migraña) y otras infecciones)

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Autorizada

- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecán para el cáncer
- duloxetine para la depresión, la incontinencia urinaria o para la enfermedad renal en diabéticos
- alosetrón para el control de la diarrea severa
- teofilina para el asma
- tizanidina, un relajante muscular
- warfarina, un anticoagulante que se utiliza para diluir la sangre (es decir, volverla más líquida) a fin de evitar la formación de coágulos
- anticonceptivos orales (que contengan etinilestradiol y levonorgestrel)
- cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacino para infecciones
- indometacina, ketoprofeno para el dolor o la inflamación
- furosemida para cardiopatías
- cimetidina para reducir la acidez gástrica
- zidovudina para infección por VIH
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para la hipercolesterolemia (colesterol elevado)
- sulfasalazina para la enfermedad inflamatoria intestinal o la artritis reumatoide

### **Embarazo**

**No** tome AUBAGIO si está o piensa que puede estar **embarazada**. Si está embarazada o queda embarazada durante la administración de AUBAGIO, aumenta el riesgo de tener un bebé con defectos congénitos. Antes de comenzar a tomar AUBAGIO, debe realizarse una prueba de embarazo. Las mujeres en edad fértil no deben tomar AUBAGIO sin utilizar un método anticonceptivo confiable.

Consulte a su médico si está pensando en quedar embarazada una vez que finalice el tratamiento con AUBAGIO, ya que deberá asegurarse de haber eliminado de su cuerpo la mayor parte del medicamento antes de intentar quedar embarazada. La eliminación natural de esta droga puede demorar hasta dos años. Ese tiempo se puede reducir a unas pocas semanas mediante la toma de determinados medicamentos que aceleran la eliminación de AUBAGIO de su cuerpo.

En cualquier caso, se debe confirmar mediante un análisis de sangre que AUBAGIO se ha eliminado lo suficiente de su cuerpo, y es necesario que su médico tratante confirme que el nivel de AUBAGIO en sangre es lo suficientemente bajo como para permitirle quedar embarazada.

Para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio, consulte a su médico.

Si sospecha que está embarazada mientras toma AUBAGIO o durante los dos años posteriores a haber finalizado el tratamiento, debe comunicarse con su médico **de inmediato** para realizar una prueba de embarazo. Si la prueba confirma que está embarazada, su médico puede recomendar un tratamiento con determinados fármacos que permitirán eliminar de forma rápida y suficiente el medicamento AUBAGIO de su cuerpo, ya que esto podría reducir los riesgos para su bebé.

### Anticonceptivos

Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. AUBAGIO permanece en su cuerpo durante el tratamiento. Continúe utilizando un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

- Hágalo hasta que los niveles de AUBAGIO en su cuerpo sean lo suficientemente bajos como para que su médico controlará esto.
- Hable con su médico acerca del mejor método anticonceptivo para usted y sobre la posible necesidad de cambiar el método que esté utilizando.

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Autorizada

debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Continúe utilizando un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Continúe utilizando un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

### Registro de embarazos

Si queda embarazada durante la administración de AUBAGIO o durante los 2 años posteriores a haber finalizado el tratamiento, hable con su médico sobre inscribirse en el registro de embarazos de AUBAGIO llamando al 114708 6900, Dirección Médica. El propósito de este registro es recopilar información acerca su salud y la salud de su bebé.

### **Uso en hombres**

AUBAGIO se detecta en el semen humano. A fin de reducir cualquier riesgo posible, los hombres que no deseen concebir un hijo y sus parejas deben usar un método anticonceptivo confiable. Los hombres que deseen concebir un hijo deberán interrumpir el uso de AUBAGIO y consultar a su médico, que puede recomendar un tratamiento con determinados fármacos para eliminar de forma rápida AUBAGIO de su cuerpo.

### **3. Cómo tomar AUBAGIO**

El tratamiento con AUBAGIO estará supervisado por un médico que posee experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto (14 mg) diario.

#### Vía/método de administración

AUBAGIO es de uso oral. AUBAGIO se toma todos los días como dosis diaria única en cualquier momento del día.

Debe tragar el comprimido entero con agua.

AUBAGIO se puede tomar acompañado de alimentos o no.

#### **Si toma más AUBAGIO que el recomendado**

Si ha tomado demasiado AUBAGIO, llame a su médico de inmediato. Puede experimentar efectos secundarios similares a los que se describen en la sección 4 a continuación.

#### **Si se olvida de tomar AUBAGIO**

No tome una dosis doble para suplir el comprimido que se olvidó. Tome su próxima dosis en el horario programado.

#### **Si deja de tomar AUBAGIO**

No deje de tomar AUBAGIO ni modifique su dosis sin consultarle primero a su médico.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, AUBAGIO puede causar efectos adversos. Este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen. Este medicamento puede causar efectos adversos.



sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen. Este medicamento puede causar efectos adversos.

**Efectos adversos más importantes:**

- Problemas hepáticos. Comuníquese con su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas: coloración amarillenta de la piel o en la parte blanca de los ojos, orina más oscura que lo normal, dolor estomacal, pérdida del apetito, cansancio o náuseas y vómitos sin motivo aparente.
- Infección: puede incluir gripe (fiebre o síntomas similares a los de la gripe), sinusitis, diarrea o malestar estomacal (síntomas de gastroenteritis). Informe a su médico si tiene cualquiera de estos síntomas de infección: fiebre, cansancio, dolores corporales, escalofríos, náuseas o vómitos.
- Neuropatía periférica. Informe a su médico si tiene 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 el sistema nervioso
  - tiene diabetes
- Reacciones graves en la piel que podrían incluir síntomas de erupción cutánea, ampollas, fiebre, o úlceras en su boca
- Problemas respiratorios nuevos o que empeoran. Informe a su médico si experimenta falta de aire o tos, con o sin fiebre.
- Hipertensión arterial.

Consulte a su médico de inmediato si observa cualquiera de los efectos secundarios antes indicados.

**Otros posibles efectos adversos incluyen**

Efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Diarrea o malestar estomacal
- Náuseas
- Análisis que muestran un aumento de la alanina aminotransferasa (aumento de los niveles de determinadas enzimas hepáticas en la sangre)
- Afinamiento o pérdida del cabello

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

- Gripe, sinusitis, gastroenteritis viral
- Análisis que demuestren un nivel de glóbulos blancos bajo
- Sensación de debilidad, entumecimiento, hormigueo o dolor en la piel.
- Aumento de la tensión arterial
- Dolor en la zona superior del abdomen, dolor de muelas.
- Sarpullido
- Dolor de tendones, articulaciones, huesos, dolor muscular (dolor musculoesquelético)
- Hipermenorrea
- Cambios en los resultados de los análisis: ncos (consulte la sección
- Disminución de peso

Efectos adversos **Poco frecuentes** (pueden afectar a menos de 1 de cada 10 personas):

- Reacciones graves en la piel
- Psoriasis.

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Autorizada

sonas):

- Psoriasis de las uñas.
- Trastornos de las uñas.
- Inflamación del colon (colitis).

Efectos adversos **Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Inflamación o daño hepático

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

- Infecciones graves (incluyendo sepsis)
- Reacciones alérgicas graves (incluyendo anafilaxis)
- Reacción pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, EPI)
- Inflamación del hígado, páncreas, o boca/labios
- Nivel anómalo de grasas (lípidos) en sangre
- Presión arterial alta en las arterias de los pulmones (hipertensión pulmonar)

### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través de la página web de ANMAT [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### 5. Cómo conservar AUBAGIO

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en la caja y en el blíster del medicamento. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Este medicamento debe conservarse entre 15°C a 30°C.

No deseche medicamentos mediante aguas residuales ni desechos domésticos. Pregúntele a su farmacéutico cómo eliminar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

### 6. Contenido de la caja y otra información

#### Qué contiene AUBAGIO

- El principio activo es la teriflunomida. Cada comprimido contiene 14 mg de teriflunomida.
- Los demás ingredientes son: monohidrato de lactosa, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, talco, polietilenglicol, y colorante azul de índigo.

#### Apariencia de AUBAGIO y contenido de la caja

Los comprimidos recubiertos de 14 mg (comprimido) son de color azul pálido a azul y de forma pentagonal con la impresión corporativa en el otro.

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

e color azul pálido a azul  
l grabado de un logotipo



AUBAGIO está disponible en una caja con estuche conteniendo blísteres de aluminio-aluminio con 28 comprimidos recubiertos

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

### **Venta bajo receta**

#### **Elaborado por:**

Sanofi Winthrop Industrie  
56 Route de Choisy au Bac  
60205 Compiègne  
Francia

**Industria Francesa**

#### **Importado y Distribuido en Argentina por:**

##### **sanofi-aventis Argentina S.A.**

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 - 4732 5000

[www.sanofi.com.ar](http://www.sanofi.com.ar)

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica.




**Medicamento libre de gluten**

Referencia: Teriflunomide-CCDS-v10-LRC-07-Sep-2023

Revisión local: Nov/2023

Última revisión:

Aprobado por Disposición:



sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-146353907 inf pac

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.15 13:07:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.15 13:07:38 -03:00

**AUBAGIO®  
(TERIFLUNOMIDA)**

Comprimidos recubiertos

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 alumínica de carmín de índigo.

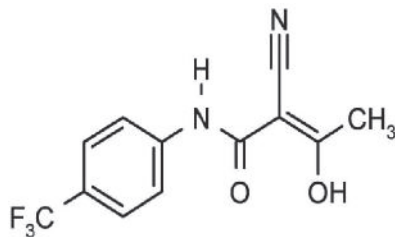
**FORMA FARMACÉUTICA**

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 C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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 (EM).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PRO**

***Mecanismo de acción***

La teriflunomida es un agente modulador in... la enzima mitocondrial dihidroorotato de pirimidinas. Como consecuencia, la terifl... estimulados que necesitan la síntesis de

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

es antiinflamatorias que inhibe para la síntesis de novo de proliferación de los linfocitos para expandirse. Todavía no se

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

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). 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  $\geq 40$  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  $\geq 40$  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 observó una disminución de la excreción tubular renal a un intervalo de 20 % a 30 % en pacientes que recibieron placebo. La disminución media de la excreción tubular renal con teriflunomida en comparación con el de placebo se compensó con el aumento en la excreción tubular renal de las funciones glomerulares.

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

; medias en el ácido úrico sérico  
fueron inferiores en comparación con los que  
se observó en el 10 al 15 % en el grupo de  
placebo. Estos efectos están relacionados  
con los cambios en las

**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**

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 ( $\leq 31$  %).

**Insuficiencia hepática:** la insuficiencia hepática leve o moderada no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de la teriflunomida. No se hizo un estudio de la farmacocinética de la teriflunomida en la insuficiencia hepática grave (ver *Contraindicaciones*).

**Insuficiencia renal:** la insuficiencia renal grave no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de la teriflunomida (ver *Uso en poblaciones específicas*).

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM



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) 4732-5000

**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 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 a pacientes de más de 65 años. AUBAGIO debe usarse con precaución en pacientes de más de 65 años.

de 65 años. AUBAGIO debe

sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Farm. Valeria Wilberger  
 MN 15.552 / MP 20.628  
 Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

### ***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 mortales, en algunos pacientes tratados con teriflunomida. Se puede esperar un riesgo similar para teriflunomida y leflunomida producen un riesgo similar para teriflunomida. Los pacientes con hepatopatología pueden presentar un aumento de las transaminasas

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

insuficiencia y disfunción hepáticas para la artritis reumatoide. e las dosis recomendadas de concentraciones plasmáticas de AUBAGIO. Por lo general, no se

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM



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.

Además, se informó un caso 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. Adicionalmente al caso de "hepatitis tóxica" en ensayos clínicos, se han observado casos de lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) en el marco posterior a la comercialización, a veces potencialmente mortales, a menudo en combinación con otros fármacos hepatotóxicos.

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. Las mujeres en edad fértil no deben comenzar el embarazo y se confirme que usan un método de contracepción durante y después del tratamiento con AUBAGIO. Si se confirma un embarazo durante la administración de AUBAGIO, interrumpa la administración de AUBAGIO y comience un procedimiento de eliminación acelerada. Antes de comenzar el tratamiento con AUBAGIO, consulte con su médico para obtener asesoramiento completo sobre el potencial

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

(ver *Contraindicaciones*).

AUBAGIO hasta que se descarte el embarazo. El embarazo debe evitarse durante el tratamiento con AUBAGIO. Si se confirma un embarazo durante la administración de AUBAGIO, las pacientes deben recibir asesoramiento sobre el riesgo al feto. Se debe informar a la

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

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 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*).

Los datos disponibles en humanos de los registros de embarazos, ensayos clínicos, casos de farmacovigilancia y literatura publicada son demasiado limitados para sacar conclusiones, pero no indican claramente un aumento de los defectos congénitos o abortos espontáneos asociados con la exposición inadvertida a teriflunomida en el primer trimestre temprano cuando son seguidos por un procedimiento de eliminación acelerado. No hay datos en humanos relacionados con exposiciones posteriores en el primer trimestre o posteriores.

Los datos comunicados de forma prospectiva (de ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización) de >150 embarazos en pacientes tratadas con teriflunomida y >300 embarazos en pacientes tratadas con leflunomida no han demostrado un aumento de la tasa de malformaciones congénitas o abortos espontáneos tras la exposición a teriflunomida en el primer trimestre, seguida de un procedimiento de eliminación acelerado. No se han observado patrones específicos de malformaciones congénitas importantes en humanos. Las limitaciones de estos datos incluyen un número insuficiente de embarazos notificados, la corta duración de la exposición al fármaco en los embarazos notificados, los informes incompletos y la incapacidad de controlar los factores de confusión (como la enfermedad materna subyacente y el uso de medicamentos concomitantes).

**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 pueden administrar 4 g de colestiramina tres veces al día.
- La administración de 50 g por vía oral de p... cada 12 horas durante 11 días. Si cualquiera de los procedimientos de eliminación, los días de tratamiento no deben ser consecutivos, a menos que se de... ón plasmática de teriflunomida de forma rápida.

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

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 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 riesgo de contraer infecciones graves con la comparación con la administración de placebo sepsis por *Klebsiella pneumoniae* en un período de 1,7 años. Se informaron casos mortales de infecciones que recibían leflunomida, en especial neumonía

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

ningún aumento general en el recuento de glóbulos blancos (2,7 %) de teriflunomida en los ensayos controlados con placebo, se produjo un caso mortal de infección por *Candida albicans* durante la comercialización en pacientes con inmunodeficiencia grave y aspergilosis. La mayoría de los casos de infección por *Candida albicans* y aspergilosis.

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

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**

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs por sus siglas en inglés)

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

Si se observan reacciones cutáneas y/o de sospecha de reacciones graves generalizadas: necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Lyell o reacción de Stevens Johnson, se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada. Los pacientes no deben ser reexpuestos a teriflunomida.

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

hepatitis ulcerativa) que eleven la sospecha de reacciones graves generalizadas: síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Lyell o reacción de Stevens Johnson, se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada. Los pacientes no deben ser reexpuestos a teriflunomida.

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

***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 preexistente.

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 vía primaria; con una participación lin monoaminooxidasas con flavina.

; y la oxidación representa una 450 (CYP) o de las enzimas

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

**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 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**

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, furosemida, cimetidina, metotrexato y zidovudina.

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

Se observó un aumento en el valor medio de la rosuvastatina tras dosis repetidas de teriflunomida. Si se usan en conjunto, la dosis de rosuvastatina no produjo un efecto aditivo. En el caso de otros sustratos de la

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

1 veces, respectivamente) para este aumento en la exposición a la actividad de la HMG-CoA reductasa no exceder los 10 mg una vez al día. En el caso de otros sustratos de la BCRP (como topotecán, sulfasalazina,

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM



- 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*)

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

CATEGORÍA DE SISTEMA CORPORAL PRIMARIA	Teriflunomida	
	14 mg (N=1002)	Placebo (N=997)
<b>INFECCIONES E INFESTACIONES</b>		
Influenza	8,8 %	7,0 %
Sinusitis	5,3 %	4,2 %
Gastroenteritis viral	2,4 %	1,1 %
<b>TRASTORNOS SANGUÍNEOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO</b>		
Neutropenia	5,9 %	1,9 %
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO</b>		
Dolor de cabeza	15,7%	15,0%
Parestesia	8,8 %	6,7 %
<b>TRASTORNOS CARDIACOS</b>		
Palpitaciones	1,2%	1,0%
<b>TRASTORNOS VASCULARES</b>		
Hipertensión	4,3 %	1,8 %
<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>		
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 %
<b>TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO</b>		
Alopecia	13,5 %	5,0 %
Sarpullido		3,2%
<b>TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO</b>		
Artralgia		5,2%
Dolor musculoesquelético		2,1 %
Mialgia		1,5%

  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Farm. Valeria Wilberger  
 MN 15.552 / MP 20.628  
 Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM



TRASTORNOS MAMARIOS Y DEL SISTEMA REPRODUCTIVO		
Menorragia	1,6 %	0,4 %
INVESTIGACIONES		
Aumento de alanina aminotransferasa	15,0%	8,9%
Aumento de aspartato aminotransferasa	3,4 %	1,7 %
Aumento de la gamma glutamiltransferasa	2,4 %	0,9 %
Pérdida de peso	2,4 %	0,8 %
Disminución del recuento de neutrófilos	2,2 %	1,1 %
Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre	1,6%	0,7%
Disminución del recuento de glóbulos blancos	1,3%	0,4%

En estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes para AUBAGIO (incidencia  $\geq 10\%$  y  $\geq 2\%$  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 2047 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).

#### *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.

Como estas reacciones son notificadas volur magnitud incierta, no es posible estimar en f

- Trastornos del Sistema inmune
  - Reacciones de hipersensibilización que fueron severas, tal como :

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

una población de una  
a.

dada), algunas de las cuales

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
  - Reacciones cutáneas severas incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés), síndrome de Stevens Johnson (SJS) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
  - Psoriasis (Incluyendo Psoriasis pustulosa y Psoriasis de las uñas)
  - Trastornos en las uñas
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
  - Enfermedad pulmonar intersticial (ILD), hipertensión pulmonar
- Trastornos gastrointestinales
  - Estomatitis (tal como aftósica o ulcerosa)
  - Pancreatitis
  - Colitis
- Trastornos hepatobiliares:
  - Lesión hepática inducida por fármacos (DILI)

### **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/TEMPO) 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 recurrente (EMRR) y el 8,6 % tenía EM con recidivas. El tiempo medio con placebo fue de 631 días, con 7 mg de AUBAGIO fue de 627 días.

La TAR se redujo significativamente en los pacientes que recibieron 7 mg o 14 mg de AUBAGIO en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La reducción de la TAR observada en los subgrupos de EMR con actividad de la enfermedad al inicio.

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

7 mg o 14 mg de AUBAGIO en comparación con placebo, redujo una reducción uniforme de la TAR en los pacientes con EMR, tratamiento anterior para la

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

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)**

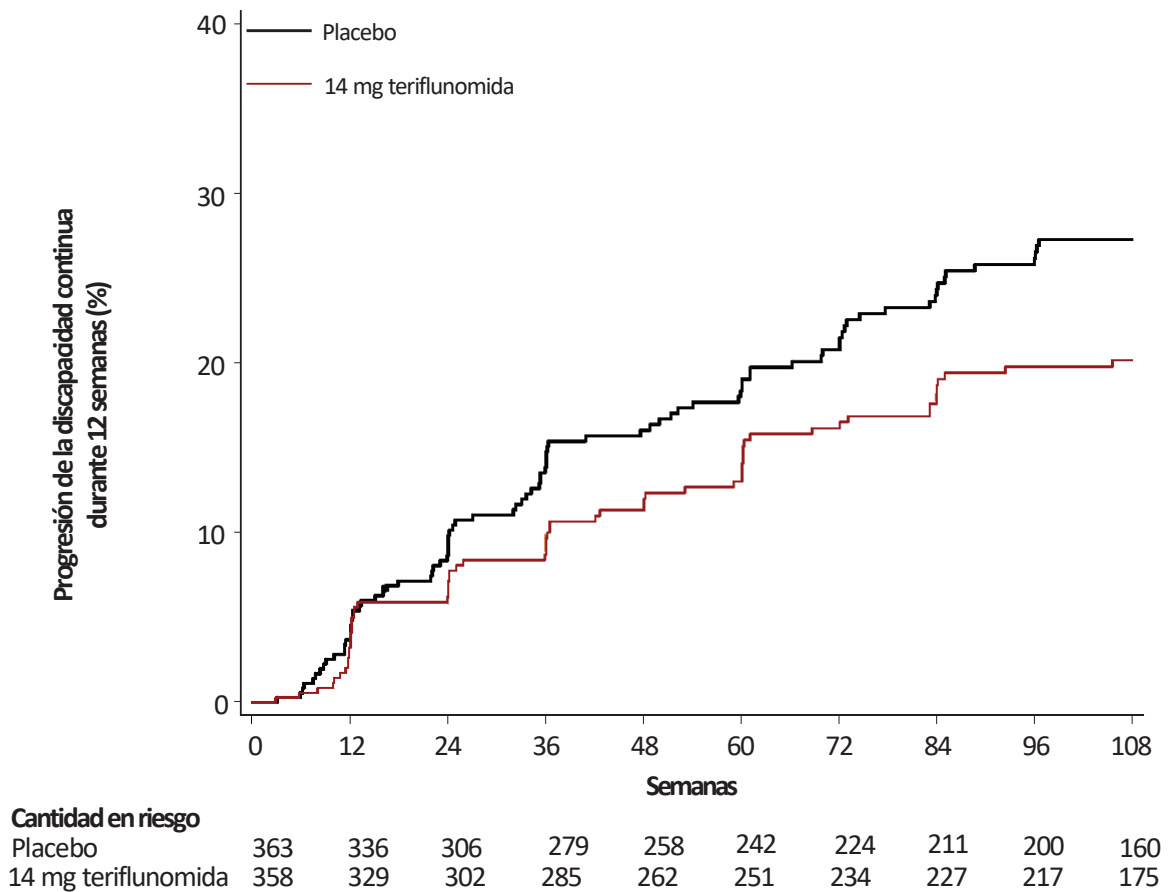
	<b>14 mg de Teriflunomida n = 358</b>	<b>Placebo n = 363</b>
<b>Criterios de valoración clínicos</b>		
Tasa anualizada de recidivas (criterio de valoración primario)	0,369 (p = 0,0005)	0,539
Reducción del riesgo relativo	31 %	
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la semana 108	56,5 % (p = 0,0030)	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%	
<b>Criterios de valoración de la RM</b>		
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) †	
Cantidad media de lesiones en T1 realizadas con gadolinio por exploración	1)	1,331
Reducción del riesgo relativo		

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

	<b>14 mg de Teriflunomida</b> n = 358	<b>Placebo</b> n = 363
* 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.		

**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)**



sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

Los resultados del seguimiento a largo plazo del estudio de seguridad de extensión a largo plazo de Teriflunomida oral para Esclerosis Múltiple (sus siglas en inglés TEMSO), (duración promedio del tratamiento promedio de aproximadamente 5 años, duración máxima del tratamiento de aproximadamente 8.5 años) no presentaron hallazgos de seguridad nuevos o inesperados.

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 recaídas, con o sin progresión, y además experimentaron al menos 1 recaída durante el año anterior al ensayo o al menos 2 recaídas 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 recaídas. El criterio de valoración primario fue la tasa anualizada de recaídas (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.

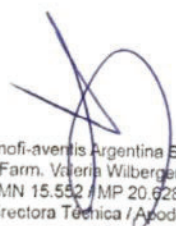
El tiempo de progresión de la discapacidad continua durante 12 semanas (según lo medido por al menos un aumento de 1 punto con respecto a la EDSS inicial  $\leq 5,5$  o un aumento de 0,5 puntos para las personas con una EDSS inicial  $> 5,5$ ) se redujo significativamente desde el punto de vista estadístico solo en el grupo que recibió 14 mg de teriflunomida en comparación con el grupo que recibió placebo (Tabla 3 y Figura 2).

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

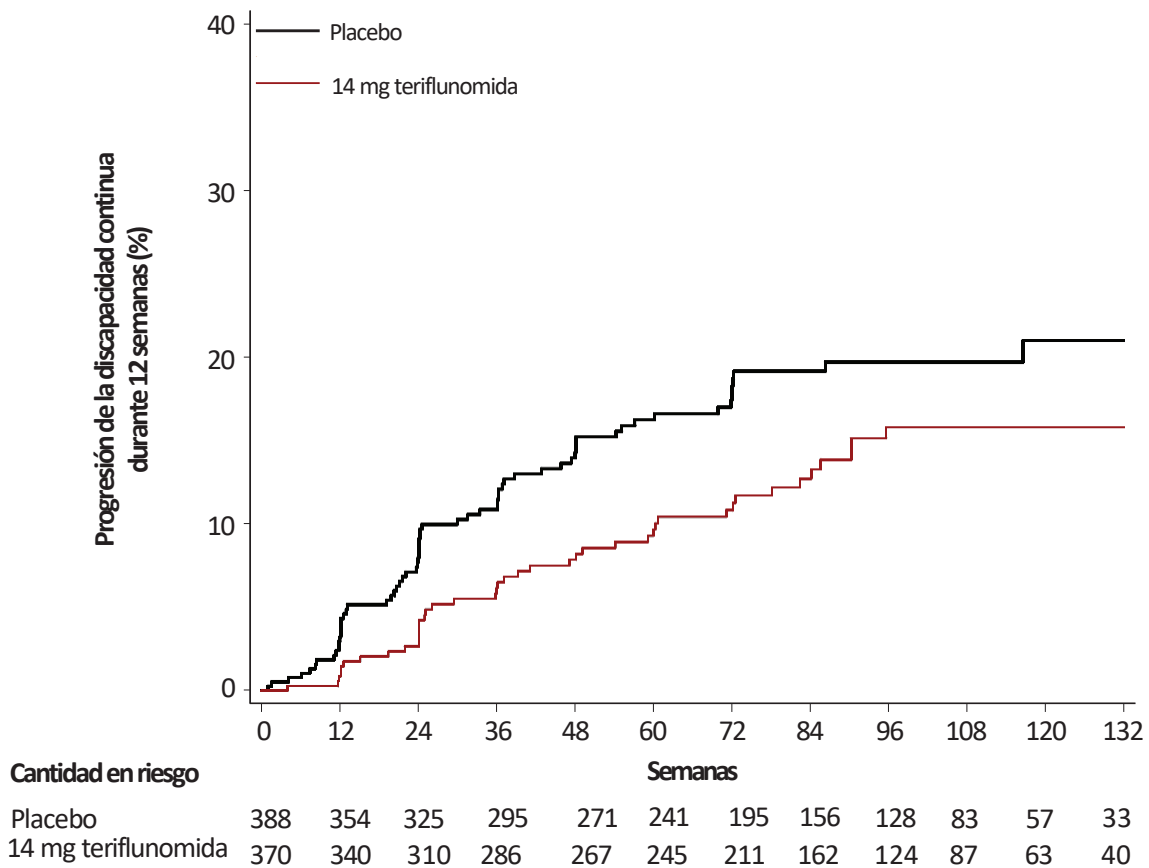
**Tabla 3: Resultados clínicos del estudio 2 (para la dosis aprobada)**

	<b>14 mg de TN</b> <b>n = 370</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 388</b>
<b>Criterios de valoración clínicos</b>		
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 %	

  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Farm. Valeria Wilberger  
 MN 15.552 / MP 20.628  
 Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

**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)**



  
 sanofi-aventis Argentina S.A.  
 Farm. Valeria Wilberger  
 MN 15.552 / MP 20.628  
 Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

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 realzada 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)**

	<b>14 mg de TN</b> <b>n = 214</b>	<b>Placebo</b> <b>n = 197</b>
<b>Criterios de valoración clínicos</b>		
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)	13,00 %
Cociente de riesgos	0,651	
<b>Criterios de valoración de RM</b>		
Mediana del cambio con respecto al valor ir el volumen total de lesiones* (ml) en la semana 108	7 74) †	-0,202

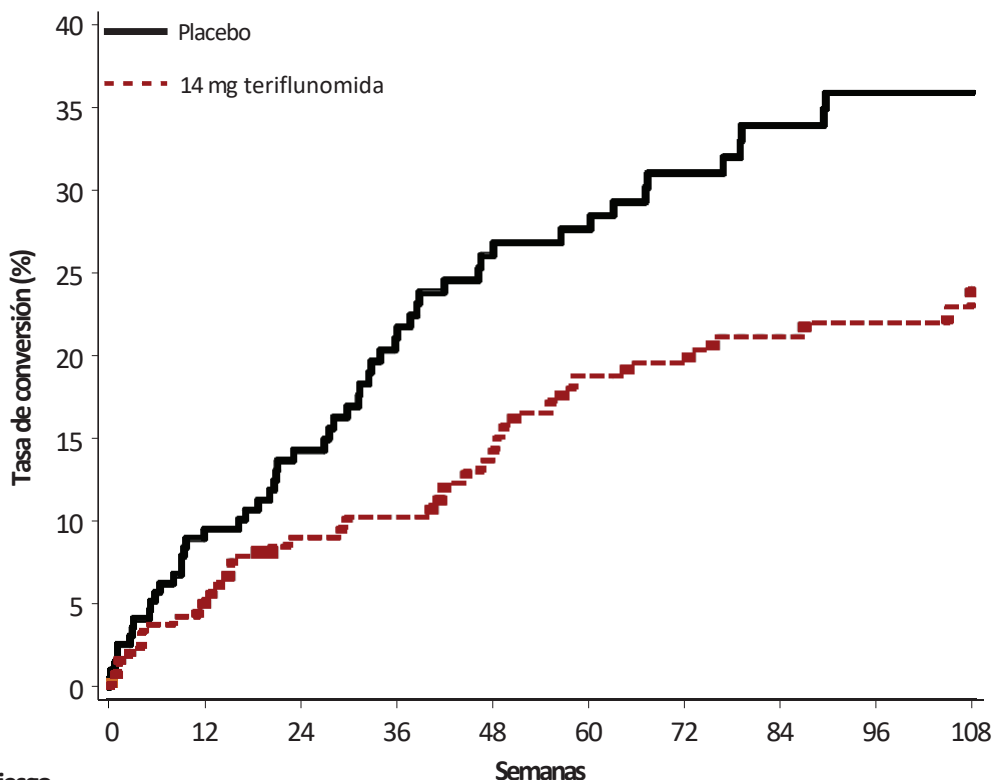
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM



	14 mg de TN n = 214	Placebo n = 197
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		

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



Cantidad en riesgo

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
Placebo	197	164	138	114	97	88	77	68	64	48
14 mg teriflunomida	214	191	159	141	124	106	103	96	89	68

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

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

### **Manténgase fuera del alcance de los niños**

**Elaborado por:**  
Sanofi Winthrop Industrie  
56 route de Choisy au Bac  
60205 Compiègne  
Francia

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM

**Importado y Distribuido en Argentina por:  
sanofi-aventis Argentina S.A.**

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, localidad de Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica.

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

**Medicamento libre de gluten.**




Referencia: Teriflunomide-CCDS-v10-LRC-07-Sep-2023

Revisión local: Nov/2023

Última revisión:

Aprobado por Disposición:

  
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Farm. Valeria Wilberger  
MN 15.552 / MP 20.628  
Directora Técnica / Apoderada

RE-2024-44791685-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-146353907 prospectos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.15 13:07:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.05.15 13:07:23 -03:00