

	Version N°	<b>1</b>	Type Article	<b>Notice triple pliée</b>	N° version Logo/Name N° version Country Ex. N° plan Dimensionnel N° plan positionnement Dimensions Taille mini caractères	<b>NA NA 1-606892a 606892-1a 200 x 315 mm 9 pts</b>	
créé le par modifié le par	<b>27/09/2017 S Vukovic</b>	Nom du produit Référence article Dosage Quantité	<b>Aubagio R781460 14 mg cprs</b>				Code sécurité <b>781460</b>
Laboratoires Pays	<b>Sanofi Colombie</b>	Couleur Nbre/Réf.	<b>1</b>	<b>Bleu Reflex Blue U</b>			Numéro de Pages <b>1</b>

SANOFI 

# AUBAGIO® (TERIFLUNOMIDA)

Tabletas o Comprimidos Recubiertos

## FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada tableta o comprimido recubierto de Aubagio 14mg contiene:  
Ingrediente activo: Teriflunomida, 14 mg  
Excipientes: 76 mg de monohidrato de lactosa, 38 mg de almidón de maíz, 3,5 mg de hidroxipropilcelulosa, 10,5 mg de celulosa microcristalina, 7,5 mg de almidón glicolato de sodio y 0,5 mg de estearato de magnesio. El recubrimiento (OPADRY®), está hecho de 3,607 mg de hipromelosa, 0,902 mg de dióxido de titanio, 0,271 mg de talco, 0,158 mg de polietilenglicol y 0,062 mg laca aluminica de carmín de índigo.

## VIA DE ADMINISTRACIÓN

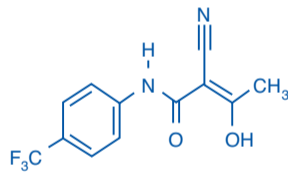
Oral

## FORMA FARMACÉUTICA

AUBAGIO está disponible en Tabletas o Comprimidos Recubiertos pentagonales de color azul pálido a azul pastel, con la impresión de la concentración "14" en un lado y el logotipo corporativo en el otro lado.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

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 Esclerosis Múltiple recidivante.

## POSOLÓGIA Y GRUPO ETARIO POSOLOGÍA Y MODO ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Aubagio es 14 mg por vía oral una vez al día.

### Poblaciones Especiales:

#### Niños

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

#### Ancianos

Los estudios clínicos de Aubagio no incluyeron pacientes mayores de 65 años. Aubagio debe usarse con precaución en pacientes 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 Poblaciones especiales).

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia renal. (Ver Poblaciones especiales)

## MODO DE EMPLEO

Aubagio puede ser tomado con o sin las comidas.

## CONTRAINDICACIONES

Aubagio está contraindicado en pacientes que padezcan:

- Hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, leflunomida o a cualquiera de los ingredientes inactivos en 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 sección Embarazo).
- Tratamiento actual con Leflunomida.

## ADVERTENCIAS

### EFFECTOS HEPATICOS

Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben Aubagio. En los ensayos controlados con placebo, se observó un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) más de tres veces el límite superior del valor normal (upper limit of normal, ULN) 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, se interrumpió la administración de teriflunomida en los casos en que el aumento de ALT triplicaba en dos ocasiones el ULN. Los niveles de transaminasa sérica volvieron a la normalidad en un plazo de aproximadamente 2 meses luego de interrumpir la administración de Aubagio.

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.

Los niveles recientes de transaminasa y bilirrubina deben estar disponibles dentro de los 6 meses antes de iniciar 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 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 tres 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 (consulte la Sección Procedimiento de Eliminación) 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 EL EMBARAZO Y EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Los datos de estudios en animales sugieren que hay riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo mientras toman Aubagio. Si se interrumpe la administración de Aubagio, las mujeres deben continuar usando métodos anticonceptivos hasta que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean de 0.02 µg/mL o menos. Se debe informar a las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, que se puede usar un procedimiento de eliminación acelerada para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida rápidamente. Sin el procedimiento de eliminación acelerada, se tarda un promedio de 8 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores o iguales a 0.02 µg/mL. Sin embargo, debido a la variación individual en la eliminación del fármaco, esto puede tomar hasta 2 años. La eliminación rápida puede usarse en cualquier momento luego de haber interrumpido la administración de Aubagio. (Ver sección Eliminación).

## PRECAUCIONES

### EFFECTOS EN LA PRESIÓN ARTERIAL

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial sistólica fue de 2,7 mmHg para los 14 mg de teriflunomida y -0,6 mm Hg para el placebo.

El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mm Hg para los 14 mg de Aubagio, y -0,3 mm Hg para el 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 la administración de Aubagio y periódicamente en lo sucesivo. El aumento de la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con Aubagio.**

### INFECCIONES

En los estudios controlados con placebo de Aubagio, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves con la administración 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. En estudios clínicos con Aubagio, se observaron la reactivación de la hepatitis por citomegalovirus y tuberculosis. Sin embargo, según el efecto modulador inmunitario de Aubagio, si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con Aubagio y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de la teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado (Ver sección Eliminación). Indique a los pacientes que reciben Aubagio que informen de los síntomas de infecciones a un médico. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento con Aubagio hasta que estas se hayan resuelto. No se recomienda el uso de Aubagio en

	Version N°	<b>1</b>	Type Article	<b>Notice triple pliée</b>	N° version Logo/Name N° version Country Ex. N° plan Dimensionnel N° plan positionnement Dimensions Taille mini caractères	<b>NA NA 1-606892a 606892-1a 200 x 315 mm 9 pts</b>	
créé le par modifié le par	<b>27/09/2017 S Vukovic</b>	Nom du produit Référence article Dosage Quantité	<b>Aubagio R781460 14 mg cprs</b>			<b>Code sécurité 781460</b>	
Laboratoires Pays	<b>Sanofi Colombie</b>	Couleur Nbre/Réf.	<b>1</b>	<b>Bleu Reflex Blue U</b>			<b>Numéro de Pages 2</b>

pacientes con inmunodeficiencia de grado intenso, enfermedad de médula ósea, o infecciones de grado intenso no controladas. Se desconoce la seguridad de Aubagio en pacientes con infección por tuberculosis latente debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la tuberculosis en los estudios clínicos. Los pacientes que obtengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico convencional antes de iniciar el tratamiento con Aubagio.

#### EFFECTOS HEMATOLÓGICOS

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, WBC) (<15 %, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos) y en el recuento plaquetario de aproximadamente un 10 % en los ensayos controlados con placebo con 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 el recuento de glóbulos blancos permaneció bajo durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, se observó un recuento de neutrófilos < 1,5 × 10<sup>9</sup>/l en el 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 × 10<sup>9</sup>/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. Al inicio, debe disponerse de un recuento reciente de células sanguíneas antes de comenzar el tratamiento con Aubagio y evaluarse durante este. Deben realizarse controles adicionales en función de los signos y los síntomas que sugieran infección.

#### Vacunación

Dos estudios clínicos demostraron que las vacunas para el neotígeno inactivado (primera vacuna) o para el antígeno de recuerdo (nueva exposición) fueron seguras y eficaces durante el tratamiento con Aubagio. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse.

#### USO CONCOMITANTE DE TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS Y TERAPIAS

Debido a 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 cuales la teriflunomida se administró de forma concomitante con otras terapias moduladoras inmunitarias durante un máximo de un año (interferón beta, acetato de glatiramer) no revelaron ningún problema de seguridad específico. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

#### PROCEDIMIENTO DE ELIMINACIÓN

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Se puede usar un procedimiento de eliminación acelerada cuando se desee. (Consulte la Sección Eliminación).

#### NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Se han informado casos de neuropatía periférica en pacientes bajo tratamiento con Aubagio. La mayoría de estos pacientes mejoró luego de suspender el tratamiento con Aubagio. Sin embargo, se registró una amplia variabilidad en el resultado final. Por ejemplo, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió, mientras que otros presentaron síntomas persistentes. Si el paciente bajo tratamiento con Aubagio desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la suspensión de Aubagio y la aplicación de un procedimiento de eliminación acelerada.

#### INTERACCIONES

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

#### POSIBLES EFECTOS DE OTROS FÁRMACOS EN AUBAGIO

De acuerdo con estudios *in vitro*, la teriflunomida es un sustrato del transportador de eflujo, 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 de la teriflunomida.

#### Inductores de transportadores y de CYP:

La rifampina no afectó la farmacocinética de la teriflunomida.

#### POSIBLES EFECTOS DE AUBAGIO EN OTROS FÁRMACOS

##### Efecto de la teriflunomida en el sustrato de CYP2C8:

Hubo un aumento en la concentración máxima (C<sub>max</sub>) media y en el área bajo la curva (area under the curve, 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.

##### Efectos de la teriflunomida en la warfarina

Se observó una disminución del 25 % en el cociente internacional

normalizado (international normalized ratio, INR) pico 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 minucioso del INR.

##### Efecto de la teriflunomida en métodos anticonceptivos orales:

Hubo un aumento en la C<sub>max</sub> media y en el AUC<sub>0-24</sub> del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente), y en la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-24</sub> del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) luego de dosis repetidas de teriflunomida.

Aunque no se espera que esta interacción de la 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 el sustrato de CYP1A2:

Las dosis repetidas de teriflunomida disminuyeron la C<sub>max</sub> media y el AUC de la cafeína (sustrato de CYP1A2) en un 18 % y un 55 %, respectivamente, lo cual sugiere que la teriflunomida podría ser un inductor débil de CYP1A2. Por lo tanto, los fármacos metabolizados por CYP1A2 (como, la duloxetina, el alosetrón, la teofilina y la tizanidina) deben usarse con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, debido a que podría ocasionar la disminución de la eficacia de estos fármacos.

##### Efectos de la teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (organic anion transporter 3, OAT3):

Se observó un incremento del valor medio de C<sub>max</sub> 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 y/o el polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 y B3 (OATP1B1/B3):

Se observó un aumento en el valor medio de C<sub>max</sub> 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, daunorubicina, 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 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).

#### EMBARAZO

No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de Aubagio en mujeres embarazadas. Sin embargo, según estudios en animales, Aubagio puede aumentar el riesgo de muerte fetal o de efectos teratogénicos cuando se administra a mujeres embarazadas. La teriflunomida está contraindicada durante el embarazo (consulte la Sección Contraindicaciones).

Sobre la base de los datos de animales disponibles, se espera que una concentración plasmática de teriflunomida en humanos menor a 0,25 0,02 µg/ml tenga un riesgo mínimo. Si debe interrumpirse la administración de Aubagio, se recomienda llevar a cabo un procedimiento de eliminación acelerada. (Ver Advertencias y Precauciones).

#### USO EN HOMBRES

El riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con teriflunomida 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.

#### PARTO

No hay información adecuada respecto de los efectos de Aubagio durante el trabajo de parto.

	Version N°	<b>1</b>	Type Article	<b>Notice triple pliée</b>	N° version Logo/Name N° version Country Ex. N° plan Dimensionnel N° plan positionnement Dimensions Taille mini caractères	<b>NA NA 1-606892a 606892-1a 200 x 315 mm 9 pts</b>	
créé le par modifié le par	<b>27/09/2017 S Vukovic</b>	Nom du produit Référence article Dosage Quantité	<b>Aubagio R781460 14 mg cprs</b>				Code sécurité <b>781460</b>
Laboratoires Pays	<b>Sanofi Colombie</b>	Couleur Nbre/Réf.	<b>1</b>	<b>Bleu Reflex Blue U</b>			Numéro de Pages <b>3</b>

### 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.

### CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS O REALIZAR OTRAS TAREAS DE RIESGO

Aubagio no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

### REACCIONES ADVERSAS

La siguiente clasificación de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) se usa cuando corresponde: muy frecuente <sup>3</sup> 10 %; frecuente <sup>3</sup> 1 y <10 %; poco frecuente <sup>3</sup> 0,1 y <1 %; rara <sup>3</sup> 0,01 y < 0,1 %; muy rara < 0,01 %; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más frecuentes para Aubagio (incidencia ≥ 10 % y ≥ 2 % superior a la del placebo) en los estudios controlados con placebo fueron dolor de cabeza, diarrea, náuseas, alopecia, aumento de la ALT.

### EXPERIENCIA DEL ENSAYO CLÍNICO

Un total de 2047 pacientes que recibieron teriflunomida (7 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 EM recidivante (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 Término preferido n (%)	Placebo (n = 997)	Teriflunomida 14 mg (n = 1002)
INFECCIONES E INFESTACIONES		
<b>Influenza</b>	70 (7,0 %)	88 (8,8 %)
<b>Sinusitis</b>	42 (4,2 %)	53 (5,3 %)
<b>Gastroenteritis viral</b>	11 (1,1 %)	24 (2,4 %)
TRASTORNOS SANGUÍNEOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO		
<b>Neutropenia</b>	19 (1,9 %)	59 (5,9 %)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO		
<b>Parestesia</b>	67 (6,7 %)	88 (8,8 %)
TRASTORNOS CARDÍACOS TRASTORNOS VASCULARES		
<b>Hipertensión</b>	18 (1,8 %)	43 (4,3 %)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES		
<b>Diarrea</b>	75 (7,5 %)	136 (13,6 %)
<b>Náuseas</b>	72 (7,2 %)	107 (10,7 %)
<b>Dolor en la zona superior del abdomen</b>	36 (3,6 %)	50 (5,0 %)
<b>Dolor de muelas</b>	18 (1,8 %)	29 (2,9 %)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO		
<b>Alopecia<sup>a</sup></b>	50 (5,0 %)	135 (13,5 %)
<b>Sarpullido</b>	32 (3,2 %)	45 (4,5 %)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO		
<b>Dolor musculoesquelético</b>	21 (2,1 %)	33 (3,3 %)
TRASTORNOS MAMARIOS Y DEL SISTEMA REPRODUCTIVO		
<b>Menorragia</b>	4 (0,4 %)	16 (1,6 %)
INVESTIGACIONES		
<b>Aumento de la alanina aminotransferasa</b>	89 (8,9 %)	150 (15,0 %)
<b>Aumento de la aspartato aminotransferasa</b>	17 (1,7 %)	34 (3,4 %)
<b>Aumento de gamma glutamiltransferasa</b>	9 (0,9 %)	24 (2,4 %)
<b>Pérdida de peso</b>	8 (0,8 %)	24 (2,4 %)
<b>Disminución del recuento de neutrófilos</b>	11 (1,1 %)	22 (2,2 %)

### Polineuropatía

En los estudios importantes controlados con placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada mediante estudios de conducción nerviosa fue del 1,4 % (13 pacientes) y de 1,9 % (16 pacientes) en dosis de 7 mg y 14 mg de AUBAGIO, respectivamente, en comparación con 0,4 % (4 pacientes) en el grupo de placebo. El tratamiento fue interrumpido en 8 pacientes que presentaron neuropatía periférica confirmada (3 tratados con 7 mg de teriflunomida y 5 con 14 mg de teriflunomida). Cuatro de ellos se recuperaron tras la interrupción del tratamiento. No todos los casos de neuropatía periférica se resolvieron con la continuación del tratamiento.

### SOBREDOSIS

#### SIGNOS Y SÍNTOMAS

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.

### CONTROL

En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda el uso de colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación (Consulte la sección Eliminación).

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

#### Mecanismo de Acción

La teriflunomida es un agente modulador inmunitario con propiedades antiinflamatorias que inhibe de manera selectiva y reversible la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH) necesaria para 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 EM; sin embargo, es posible que incluya una cantidad reducida 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

##### Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio completo del intervalo QT controlado con placebo que se realizó en sujetos sanos, la teriflunomida a concentraciones medias en equilibrio dinámico no mostró potencial para prolongar el intervalo QTcF en comparación con el placebo: la diferencia media del periodo mas prolongado coincidente entre la teriflunomida y el placebo fue de 3,45 ms con un límite superior del intervalo de confianza (IC) del 90 % de 6,45 ms. Además, ningún valor de QTcF fue ≥ 480 ms y ningún cambio desde el inicio superó los 60 ms.

##### Sistema inmunitario

##### Efectos en la cantidad de células inmunes en 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 x 10<sup>9</sup>/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.

##### 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 fosforo 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.

	Version N°	<b>1</b>	Type Article	<b>Notice triple pliée</b>	N° version Logo/Name N° version Country Ex. N° plan Dimensionnel N° plan positionnement Dimensions Taille mini caractères	<b>NA NA 1-606892a 606892-1a 200 x 315 mm 9 pts</b>	
créé le par modifié le par	<b>27/09/2017 S Vukovic</b>	Nom du produit Référence article Dosage Quantité	<b>Aubagio R781460 14 mg cprs</b>				Code sécurité <b>781460</b>
Laboratoires Pays	<b>Sanofi Colombie</b>	Couleur Nbre/Réf.	<b>1</b>	<b>Bleu Reflex Blue U</b>			Numéro de Pages <b>4</b>

### EFICACIA CLÍNICA/ESTUDIOS CLÍNICOS

Se estableció la eficacia de Aubagio en dos estudios de fase 3, controlados con placebo, en pacientes con formas de EM 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 EM para recibir 7 mg (n = 366) o 14 mg (n = 359) de teriflunomida o placebo (n = 363). Al inicio del estudio, los pacientes tenían un puntaje de  $\leq 5,5$  en la Escala extendida del estado de incapacidad (Expanded Disability Status Scale, 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 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 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 riesgo de 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  $> 5$ ), se redujo significativamente desde el punto de vista estadístico 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).

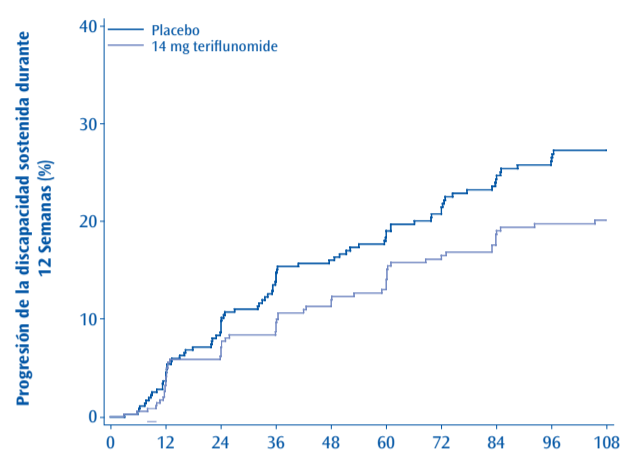
**Tabla 2 Resultados clínicos y de RM correspondientes al estudio EFC6049/TEMPO**

	<b>14 mg de TN (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	20,8% (p = 0,0028)	27,3%
Cociente de riesgos	0,70	
Reducción del riesgos relativo	30%	
<b>Criterios de valoración de la RM</b>		
Mediana del cambio con respecto al valor inicial en el volumen total de lesiones 1 (ml) en la semana 108	0,345	1,127
Cambio porcentual relacionado con el placebo	(p = 0,0003) <sup>2</sup> 69%	
Cantidad media de lesiones en T1 realizadas con gadolinio por exploración	0,261	1,331
Reducción del riesgos relativo	(p < 0,0001) 80%	

<sup>1</sup> Volumen total de lesiones: suma del volumen de lesiones hipointensas en T1 y T2 en ml

<sup>2</sup> Valores de p basados en los datos transformados de la raíz cúbica por el volumen total de lesiones

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo de la progresión de la discapacidad continua durante 12 semanas, población con intención de tratar**



Cantidad en riesgo	Semanas									
Placebo	363	336	306	279	258	242	224	211	200	160
14 mg Teriflunomida	358	329	302	285	262	251	234	227	217	175

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, 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 2,50. 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 (consulte la 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.

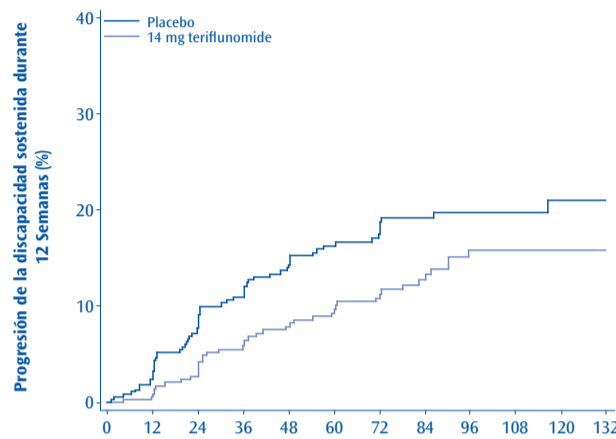
El riesgo de progresión de la discapacidad continua durante 12 semanas (según lo medido por al menos un aumento de 1 punto con respecto a la EDSS inicial  $\leq 5,5$  o un aumento de 0,5 puntos para las personas con una EDSS inicial  $> 5,5$ ) se redujo significativamente desde el punto de vista estadístico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

**Tabla 3: Resultados clínicos del estudio EFC10531/TOWER**

	<b>14 mg de TN (n = 370)</b>	<b>Placebo (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 = 0,0044)	19,7%
Cociente de riesgos	0,69	
Reducción del riesgos relativo	31%	

	Version N°	<b>1</b>	Type Article	<b>Notice triple pliée</b>	N° version Logo/Name N° version Country Ex. N° plan Dimensionnel N° plan positionnement Dimensions Taille mini caractères	<b>NA</b> <b>NA</b> <b>1-606892a</b> <b>606892-1a</b> <b>200 x 315 mm</b> <b>9 pts</b>	
créé le par modifié le par	<b>27/09/2017</b> <b>S Vukovic</b>	Nom du produit Référence article Dosage Quantité	<b>Aubagio</b> <b>R781460</b> <b>14 mg</b> <b>cprs</b>				
Laboratoires Pays	<b>Sanofi</b> <b>Colombie</b>	Couleur Nbre/Réf.	<b>1</b>	<b>Bleu Reflex Blue U</b>			Numéro de Pages <b>5</b>

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



Cantidad en riesgo	Semanas											
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

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 riesgo del segundo episodio clínico 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).

El riesgo del 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).

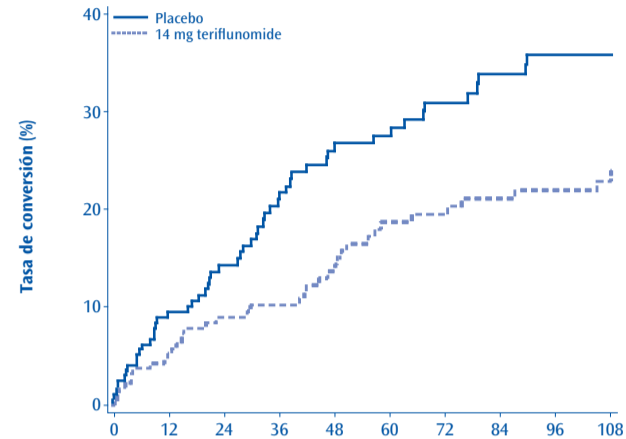
**Tabla 4: Resultados clínicos y de RM correspondientes al estudio EFC6260/TOPIC**

	<b>14 mg de TN (n = 214)</b>	<b>Placebo (n = 197)</b>
<b>Criterios de valoración clínicos</b>		
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la semana 108 (criterio de valoración principal) (p = 0,0087)	76,0%	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 (p = 0,0003)	28,5%	13,0,0%
Cociente de riesgos	0,651	
<b>Criterios de valoración de RM</b>		
Mediana del cambio con respecto al valor inicial en el volumen total de lesiones <sup>1</sup> (mL) en la semana 108 (p = 0,03742) <sup>2</sup>	-0,227	-0,202
Cantidad media de lesiones en T1 realzadas con gadolinio por exploración (p = 0,0008)	0,395	0,953

<sup>1</sup> Volumen total de lesiones: suma del volumen de lesiones hipointensas en T1 y T2 en ml

<sup>2</sup> 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 (EFC6260/TOPIC)**



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		

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 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).

#### FARMACOCINÉTICA

De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población de la teriflunomida utilizando datos de sujetos sanos y pacientes con EM, la mediana de semivida (t1/2z) fue de aproximadamente 19 días después de la administración de dosis repetidas de 14 mg. Toma alrededor de 3 meses, respectivamente, alcanzar las concentraciones en estado estable. La proporción de acumulación del AUC estimada es de aproximadamente 30 después de dosis repetidas de 14 mg.

#### Absorción

El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas se produjo en un plazo de 1 a 4 horas posteriores a las dosis, luego de una administración oral repetida de teriflunomida, con una biodisponibilidad alta (~100%).

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

La exposición sistémica aumenta de manera proporcional a la dosis luego de la administración oral de 7 mg a 14 mg.

#### Distribución

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

#### Metabolismo

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

#### Eliminación

La teriflunomida se excreta en el tracto gastrointestinal, principalmente mediante la bilis como fármaco no modificado y posiblemente por secreción directa. En un plazo de 21 días, el 60,1% de la dosis administrada se excreta mediante las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Luego del procedimiento de eliminación acelerado con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en las heces). Luego de una administración i.v. única, la depuración corporal total de la teriflunomida es de 30,5 ml/h.

	Version N°	<b>1</b>	Type Article	<b>Notice triple pliée</b>	N° version Logo/Name N° version Country Ex. N° plan Dimensionnel N° plan positionnement Dimensions Taille mini caractères	<b>NA</b> <b>NA</b> <b>1-606892a</b> <b>606892-1a</b> <b>200 x 315 mm</b> <b>9 pts</b>	
créé le par modifié le par	<b>27/09/2017</b> <b>S Vukovic</b>	Nom du produit Référence article Dosage Quantité	<b>Aubagio</b> <b>R781460</b> <b>14 mg</b> <b>cprs</b>				Code sécurité <b>781460</b>
Laboratoires Pays	<b>Sanofi</b> <b>Colombie</b>	Couleur Nbre/Réf.	<b>1</b>	<b>Bleu Reflex Blue U</b>			Numéro de Pages <b>6</b>

### Procedimiento de eliminación acelerado: colestiramina y carbón activado

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, en promedio, se tarda 6 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores a 0,25 mg/l. 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 teriflunomida de la concentración plasmática rápidamente.

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.

### 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 albumina y bilirrubina. Sin embargo, su impacto sigue siendo limitado ( $\leq 31\%$ ).

#### Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve y moderada no influyó en la farmacocinética de la teriflunomida. Por lo tanto, no se espera realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No se evaluó la farmacocinética de teriflunomida en la insuficiencia hepática de grado intenso (consulte la sección Contraindicaciones).

#### Insuficiencia renal

La insuficiencia renal grave no influyó en la farmacocinética de la teriflunomida. Por lo tanto, no se espera realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

### CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIONES DE LA FERTILIDAD

#### Carcinogénesis

No se observó evidencia de carcinogenicidad en un bioensayo de 2 años en ratas con dosis orales de teriflunomida hasta la dosis máxima tolerada de 4 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la exposición sistémica máxima en humanos a la teriflunomida sobre la base del AUC<sub>0-24</sub>). Además, no se observó evidencia de carcinogenicidad en un bioensayo de 2 años en ratones con dosis orales de teriflunomida hasta la dosis máxima tolerada de 12 mg/kg/día (aproximadamente 5 a 6 veces la exposición sistémica máxima en humanos a la teriflunomida sobre la base del AUC<sub>0-24</sub>).

#### Mutagenicidad

La teriflunomida no fue mutagénica, según lo demuestra el resultado negativo de la prueba de Ames y las pruebas de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT). La 4-trifluorometilnilina (4-TFMA), un metabolito menor de la teriflunomida, fue mutagénica en las pruebas de Ames y HPRT.

#### Genotoxicidad

La teriflunomida no fue clastogénica in vivo en las 3 especies analizadas: ratones (prueba de micronúcleos), hámsteres chinos (prueba de aberraciones cromosómicas) y ratas (prueba de aberraciones cromosómicas con dosis repetida). Se observaron resultados positivos en una prueba de aberraciones cromosómicas in vitro en linfocitos humanos luego de un tratamiento de 3 horas con activación metabólica y sin esta. La suplementación con uridina redujo la citotoxicidad y la magnitud del efecto clastogénico. La respuesta positiva se considera un efecto indirecto debido al mecanismo de acción farmacológico del desequilibrio del grupo de nucleótidos que fue resultado de la inhibición de DHO-DH. La concentración máxima probada que no tuvo efecto en la prueba de aberraciones cromosómicas in vitro en linfocitos humanos fue aproximadamente 6 veces mayor que la exposición máxima humana a la teriflunomida, a la dosis de 14 mg. Además, la teriflunomida arrojó resultados negativos en todos los demás estudios de genotoxicidad.

La 4-trifluorometilnilina (4-TFMA), un metabolito menor de la teriflunomida, fue clastogénica en la prueba de aberraciones cromosómicas in vitro en células de hámsteres chinos. La 4-TFMA no fue clastogénica in vivo en las 2 especies analizadas: ratones (prueba de micronúcleos) y hámsteres chinos (prueba de aberraciones cromosómicas). Se observaron resultados equívocos en la prueba de síntesis de ADN no programada (unscheduled DNA synthesis, UDS) en hígados de ratones. Las concentraciones de la 4-TFMA usadas en los estudios de genotoxicidad in vitro son, al menos, 1000 veces mayores que los niveles plasmáticos medios en pacientes expuestos a la 4-TFMA como metabolito de la teriflunomida en dosis de 14 mg.

#### Teratogenicidad

En los estudios orales realizados en ratas y conejas embarazadas, Aubagio demostró toxicidad de desarrollo, lo cual incluye teratogenicidad y embrioletalidad. En las ratas, la exposición al nivel sin efectos observables (1,0 mg/kg/día) para la teratogenicidad y la embrioletalidad fue menor que la exposición humana a 14 mg/día. Las malformaciones primarias en ratas fueron microftalmia o anoftalmia; acompañadas de aplasia ocular y disminución del tamaño de la órbita; hidrocefalia; feto edematoso; hematocito en el parietal; braquignacia inferior; inclinación de la región tarsiana de la pata trasera; huesos del cráneo fusionados, displásicos y fragmentados; anomalías múltiples de la columna vertebral; y alteraciones de las costillas y la cintura escapular. En los conejos, la exposición al nivel sin efectos observables (1,0 mg/kg/día) también fue menor que la exposición humana a 14 mg/día. Se observaron malformaciones de las patas delanteras (cubito corto y deformado, ausencia de radio, braquidactilia); ausencia de riñón, glándulas suprarrenales y uréter; labio leporino y fisura palatina; retraso en el crecimiento; hiperflexión de las patas delanteras; mal posicionamiento de las ramas de la carótida; anomalías de los lóbulos pulmonares y las esternebras; y osificación tardía de varios huesos.

En un estudio en el que se administró Aubagio a ratas embarazadas durante la gestación y la lactancia, Aubagio no afectó la maduración sexual, el aprendizaje, la memoria, la actividad motriz, respuesta al sobresalto, la capacidad de reproducción, los ciclos estrales, el comportamiento durante el apareamiento, la fertilidad y la fecundidad ni el desarrollo embrionario temprano. Los efectos adversos observados en las crías a 0,3 mg/kg/día incluyeron defectos en las extremidades y problemas en el crecimiento del pelo, a veces asociado con decoloración de la piel. En algunas crías se produjo opacidad corneal, secreción ocular y reflejo pupilar negativo. Hubo una leve disminución del peso medio fetal por camada. Los efectos en el crecimiento del pelo se resolvieron pero los defectos en las extremidades persistieron en algunas crías luego del destete. El nivel sin efectos observables en las crías fue de 0,10 mg/kg/día. No se observaron hallazgos adversos similares y de importancia en un estudio exploratorio en el que se administró 1,0 mg/kg/día de Aubagio durante el periodo de gestación y no durante la lactancia para evitar la transferencia de Aubagio en la leche. En estas condiciones, el nivel sin efectos observables en las crías fue de 1,0 mg/kg/día.

#### Alteración de la fertilidad

En estudios separados de fertilidad en machos y en hembras, la administración oral de Aubagio a ratas antes del apareamiento y durante este (ambos sexos) y hasta el día 6 de gestación (hembras) no tuvo efectos en la fertilidad hasta las dosis máximas probadas (10 y 8,6 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente), que es aproximadamente 7 y 6 veces la dosis humana recomendada (recommended human dose, RHD) en mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Sin embargo, se observaron efectos en el feto en el estudio de fertilidad en hembras: embrioletalidad y malformaciones aisladas a dosis de 2,6 mg/kg/día y superiores, y disminución del peso fetal a la dosis mínima probada de 0,84 mg/kg/día. En los machos, se observó una leve disminución en el recuento de espermatozoides del epididimo (-12,5 %) a la dosis máxima (10 mg/kg/día) sin correlación microscópica en los testículos ni en los epidídimos.

#### CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Las condiciones de almacenamiento y vida útil se indican en el empaque.

#### CONTENIDO Y COMPOSICIÓN DEL ENVASE

Caja x 28 tabletas o comprimidos recubiertos conteniendo 2 blisters aluminio/aluminio, cada uno por 14 tabletas o comprimidos recubiertos.

#### Manténgase fuera del alcance de los niños

Referencia.: CCDS-v.2.0 (2014)