

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

1. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Nombre del producto farmacéutico

Nombre comercial: AUBAGIO

Nombre genérico u oficial: teriflunomida

PRECAUCIÓN: HEPATOTOXICIDAD Y RIESGO DE TERATOGENICIDAD

Hepatotoxicidad

Lesiones hepáticas graves como insuficiencia hepática mortal se ha informado en pacientes tratados con leflunomida, que se encuentra indicado para la artritis reumatoidea. Un riesgo similar se espera para teriflunomida, ya que a las dosis recomendadas de teriflunomida y leflunomida, resultan en un rango similar de concentraciones plasmáticas de teriflunomida. El uso concomitante de Aubagio con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, puede incrementar el riesgo de lesiones hepáticas graves. Se deben tener los valores de transaminasas y bilirrubina 6 meses antes del inicio de la terapia con Aubagio. Se deben monitorizar los niveles de ALT al menos seis meses después de comenzar la terapia con Aubagio. Si se producen lesiones hepáticas, se debe suspender el tratamiento y comenzar el procedimiento de eliminación acelerado con colestiramina y carbón activado. Aubagio está contraindicado en pacientes con daño hepático grave. Pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes podrían incrementar el riesgo de desarrollar transaminasas séricas elevadas cuando toman Aubagio.

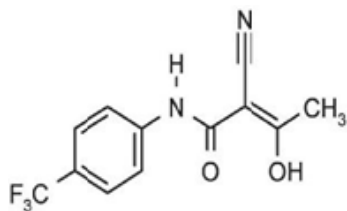
Riesgo de Teratogenicidad

Basado en los datos en animales, Aubagio puede causar mayores defectos en el nacimiento si es usado durante el embarazo. El embarazo debe ser excluido antes de comenzar el tratamiento con Aubagio. Aubagio está contraindicado en mujeres embarazadas o mujeres fértiles que no usan un método anticonceptivo adecuado. Debe evitarse el embarazo durante el tratamiento con Aubagio o antes de la finalización de un procedimiento de eliminación acelerada después del tratamiento con Aubagio.

1.1 PORCIONES ACTIVAS/INGREDIENTES ACTIVOS

Aubagio es un inhibidor oral de la síntesis de novo de pirimidina de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH), con el nombre químico ácido (Z)-2-ciano-3-hidroxi-but-2-enoico-(4-trifluorometilfenil)-amida. Su peso molecular es 270.21, y la fórmula empírica es C₁₂H₉F₃N₂O₂ con la siguiente estructura química:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg



Teriflunomida es un polvo blanco a blanquecino que es moderadamente soluble en acetona, ligeramente soluble en polietilenglicol y etanol, apenas soluble en isopropanol y prácticamente insoluble en agua.

1.2 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA

1.3 FORMA FARMACÉUTICA

AUBAGIO está disponible en 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.

1.4 COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Aubagio 14 mg contiene:

Ingrediente activo: teriflunomida, 14 mg

Excipientes: ~~lactosa monohidrato, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio y de estearato de magnesio. El recubrimiento (OPADRY®), está hecho de: hipromelosa, dióxido de titanio, talco, Macrogel 8000 y colorante FD&C azul N°2, laca aluminica.~~ **De acuerdo a lo autorizado al registro sanitario.**

2. INDICACIONES

Aubagio está indicado para el tratamiento de pacientes con formas reincidentes de esclerosis múltiple (EM), incluido el síndrome aislado clínicamente (CIS), la enfermedad remitente-recurrente (EMRR) y la enfermedad progresiva secundaria activa a fin de reducir la frecuencia de las exacerbaciones clínicas y demorar la acumulación de la discapacidad física.

3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

3.1 GENERAL

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

Monitoreo para evaluar la seguridad

Se deben obtener los niveles de bilirrubina y transaminasas a los 6 meses antes del inicio de la terapia con AUBAGIO. Se deben controlar los niveles de ALT mensualmente como mínimo, durante seis meses, después de comenzar AUBAGIO.

Se debe obtener un recuento sanguíneo completo a los 6 meses antes del inicio del tratamiento con AUBAGIO. Para aumentar el control, debe basarse en los signos y síntomas de infección.

Antes de iniciar AUBAGIO, se debe descartar en los pacientes una infección de tuberculosis latente, con una prueba cutánea de tuberculina.

Revise la presión sanguínea antes y periódicamente después de comenzar el tratamiento con AUBAGIO.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

3.2 POBLACIONES ESPECIALES

Niños

Todavía no se ha establecido la seguridad y 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 sobre 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 severa (ver Sección 4 y Sección 16.5).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia renal severa (ver Sección 16.5).

3.3 ADMINISTRACIÓN

Aubagio puede ser tomado con o sin comida.

4. CONTRAINDICACIONES

Aubagio está contraindicado en pacientes que presenten:

- hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, leflunomida o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación
- insuficiencia hepática severa
- embarazadas y mujeres en edad fértil que no ocupen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con teriflunomida y en lo sucesivo mientras los niveles plasmáticos estén por encima de 0.02 mg/L (ver Sección 8).

5. ADVERTENCIAS

5.1 EFECTOS HEPÁTICOS

Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben **Aubagio**. En los estudios controlados con placebo, se produjo un aumento mayor de 3 veces el límite máximo normal (upper limit of normal, ULN) de las transaminasas hepáticas (ALT) en 62/1002 (6,2 %) de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en 38/97 (3,8 %) de los pacientes que recibían placebo, durante el período de tratamiento. Estas elevaciones ocurrieron en su mayoría dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. La mitad de los casos retornó a lo normal sin discontinuación del medicamento. En los estudios clínicos, se discontinuó teriflunomida si el aumento de ALT excedía 3 veces el ULN en dos ocasiones. Los niveles de transaminasa sérica volvieron a la normalidad dentro de los 2 meses luego de la discontinuación de **Aubagio**. Un caso adicional clínicamente significativo de "hepatitis tóxica" se reportó en una paciente mujer de 35 años de edad. Aunque la etiología del evento hepático permaneció poco clara, es posible un rol causal de teriflunomida en este caso.

Obtenga niveles de transaminasa y bilirrubina séricas dentro de los 6 meses antes de iniciar la terapia con **Aubagio**. Controle los niveles de ALT al menos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

mensualmente por seis meses después de iniciar **Aubagio**. Considere realizar un monitoreo cuando **Aubagio** se administra con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. Considere discontinuar **Aubagio** si se confirma el aumento de transaminasa sérica (más de tres veces el ULN). Durante el tratamiento con **Aubagio**, monitoree la transaminasa y bilirrubina séricas, particularmente en pacientes que presenten síntomas sugerentes de disfunción hepática, como ictericia y/o orina oscura, anorexia, fatiga, dolor abdominal, vómitos o náuseas, sin motivo aparente. Si se sospecha que el daño hepático fue provocado por **Aubagio**, discontinúe teriflunomida y comience un procedimiento de eliminación acelerada (ver Sección 6.8) y monitoree las pruebas hepáticas semanalmente hasta que se normalicen. Si es poco probable que el daño haya sido provocado por teriflunomida ya que se ha encontrado alguna otra causa probable, se podría considerar la reanudación del tratamiento con teriflunomida.

Los pacientes con enfermedad hepática preexistente y/o que consumen cantidades importantes de alcohol, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar aumento en las enzimas hepáticas al tomar Teriflunomida y deben ser monitorizados estrechamente por si mostraran signos de enfermedad hepática.

5.2 USO EN EL EMBARAZO Y EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Datos de estudios en animales sugieren que hay riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos 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 se hayan controlado y sean igual a 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 acelerado para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida rápidamente. Sin el procedimiento de eliminación acelerado, se tarda un promedio de 8 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores que 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 acelerada se puede usar en cualquier momento después de la discontinuación de **Aubagio** (ver Sección 16.4).

5.3 INTERACCIÓN CON LA DETERMINACIÓN DE NIVELES DE CALCIO IONIZADO

La medición de los niveles de calcio ionizado podría mostrar falsas disminuciones de los valores cuando un paciente se esté tratando con Leflunomida y/o Teriflunomida (el metabolito activo de la leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado que se utilice (analizador de gases en sangre). Por lo tanto, la plausibilidad de la disminución observada en los niveles de calcio ionizados se debe cuestionar en pacientes sometidos a tratamiento con leflunomida o teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero ajustado a la albúmina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

6. PRECAUCIONES

6.1 EFECTOS EN LA PRESIÓN SANGUÍNEA

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el estado basal al valor objetivo para la presión sanguínea sistólica fue 2,7 mmHg para **Aubagio** 14 mg y 0,6mmHg para placebo. El cambio desde el estado basal para la presión sanguínea diastólica fue 1,9 mmHg para **Aubagio** 14 mg y 0,3 mmHg para placebo. Se reportó hipertensión como una reacción adversa en 4,3% de los pacientes tratados con **Aubagio** 14 mg, en comparación con 1,8% tratado con placebo. Controle la presión sanguínea antes de comenzar la administración de **Aubagio** y periódicamente en lo sucesivo. El aumento de la presión sanguínea se debe manejar adecuadamente durante el tratamiento con **Aubagio**.

6.2 INFECCIONES

En los estudios de **Aubagio** controlados con placebo, no se observaron aumentos en general en el riesgo de infecciones severas con teriflunomida 14 mg (2,7 %) en comparación con 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 1,7años. En estudios clínicos con **Aubagio** se han observado reactivación de hepatitis por citomegalovirus y tuberculosis. Sin embargo, basado en el efecto inmunomodulatorio de **Aubagio**, si un paciente desarrolla una infección seria, considere suspender el tratamiento con **Aubagio** y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la vida media de eliminación prolongada de la teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón (ver Sección 16.4). 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 éstas se hayan resuelto.

No se recomienda Aubagio para pacientes con inmunodeficiencia severa, enfermedad de la médula ósea o infecciones severas no controladas.

Se desconoce la seguridad de **Aubagio** en individuos con infección por tuberculosis latente debido a que no se realizaron screening de tuberculosis sistemáticamente en los estudios clínicos. Los pacientes que obtengan un resultado positivo en el screening de tuberculosis deben recibir tratamiento de acuerdo con la práctica médica estándar antes de iniciar el tratamiento con **Aubagio**.

6.3 EFECTOS RESPIRATORIOS

En el entorno post-comercialización, se ha reportado enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo neumonitis aguda intersticial con AUBAGIO.

Se han reportado enfermedad pulmonar intersticial y empeoramiento de una enfermedad pulmonar intersticial preexistente durante el tratamiento con leflunomida. La enfermedad pulmonar intersticial puede ocurrir en forma aguda en cualquier momento durante la terapia con una presentación clínica variable. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser fatal. Un inicio nuevo o empeoramiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

de síntomas pulmonares, tales como tos y disnea, con o sin fiebre asociada, puede ser una razón para la discontinuación de la terapia y para mayor investigación si es apropiado. Si es necesaria la discontinuación del fármaco, considere el inicio de un procedimiento de eliminación acelerado.

6.4 EFECTOS HEMATOLÓGICOS

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, WBC) de aproximadamente 15 % (principalmente neutrófilos y linfocitos) y en el recuento de plaquetas de aproximadamente 10% en los estudios controlados con placebo, con AUBAGIO 14 mg comparado con el estado basal. La disminución en el recuento medio de glóbulos blancos se produjo durante las primeras 6 semanas y luego el recuento 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 con AUBAGIO 14 mg, comparado con 7% de los pacientes con placebo; se observó un recuento de linfocitos $< 0.8 \times 10^9/L$ en 12% de los pacientes con AUBAGIO 14 mg, comparado con 6% de los pacientes con placebo. En el estado basal, un recuento de células sanguíneas reciente debe estar disponible antes de iniciar el tratamiento con AUBAGIO y se debe evaluar durante la terapia con AUBAGIO. Un monitoreo mayor se debe basar en los signos y síntomas sugerentes de infección.

Vacunación

Dos estudios clínicos han mostrado que las vacunas contra neoantígeno inactivado (primera vacunación) o contra el antígeno de recuerdo (reexposición) fueron seguras y efectivas durante el tratamiento con **Aubagio**. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infecciones y, por lo tanto, debe evitarse.

6.5 REACCIONES EN LA PIEL

No se han reportado casos de reacciones severas en la piel con teriflunomida en los estudios clínicos. Rara vez se han reportado casos en el entorno post-comercialización (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, también se han reportado casos muy raros de Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

En caso de estomatitis ulcerativa, la administración de teriflunomida debe ser discontinuada. Si se observan reacciones en la piel y/o mucosas que levanten la sospecha de reacciones a la piel importantes generalizadas severas (síndrome de Stevens-Johnson, o necrólisis epidérmica tóxica- síndrome de Lyell), la teriflunomida y cualquier otro tratamiento posiblemente asociado debe ser discontinuado, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerado inmediatamente. En tales casos los pacientes no deben ser reexpuestos a teriflunomida (ver Sección 4).

6.6 NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

AUBAGIO. La mayoría de estos pacientes mejoró después de la discontinuación de AUBAGIO. Sin embargo, existió una amplia variabilidad en el resultado final. Por ejemplo, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió, y otros tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente bajo tratamiento con AUBAGIO desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la discontinuación de la terapia con AUBAGIO y la realización del procedimiento de eliminación acelerada.

6.7 USO CONCOMITANTE DE TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS O INMUNOMODULADORAS

Dado que la leflunomida es el compuesto original 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 inmunomoduladoras por hasta un año (interferón beta, acetato de glatiramer) no revelaron ninguna preocupación de seguridad específica. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

6.8 PROCEDIMIENTO DE ELIMINACIÓN

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Cuando se desee, se puede usar un procedimiento de eliminación acelerada (ver Sección 16.4).

7. INTERACCIONES

La principal vía de biotransformación para la teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una vía menor, con una participación limitada del citocromo P450 (cytochrome P, CYP) o de las enzimas Monoaminooxidasas

7.1 POTENCIAL PARA QUE OTROS FÁRMACOS AFECTEN A AUBAGIO

Basado en estudios *in vitro*, la teriflunomida es un sustrato del transportador de eflujo BCRP. Los inhibidores de BCRP (como ciclosporina, eltrombopag, gefitinib) pueden aumentar la exposición de teriflunomida.

Inductores potentes de transportadores y de CYP:

La rifampicina no afectó la farmacocinética de teriflunomida.

7.2 POTENCIAL PARA QUE AUBAGIO AFECTE A OTROS FÁRMACOS

Efecto de teriflunomida en los sustratos de CYP2C8:

Hubo un aumento en la concentración máxima (C_{máx}) 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, sugiriendo que la teriflunomida es un inhibidor de CYP2C8 *in vivo*. La magnitud de la interacción podría ser mayor con la dosis recomendada de Repaglinida. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes que usan de manera concomitante fármacos metabolizados por CYP2C8 como Repaglinida, Paclitaxel, Pioglitazona o Rosiglitazona ya que pueden tener una exposición mayor.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

Efecto de teriflunomida sobre Warfarina

Se observó una disminución de 25 % en el pico del cociente internacional normalizado (international normalized ratio, INR) cuando teriflunomida se coadministró con Warfarina en comparación con Warfarina sola. Por lo tanto, cuando se coadministra Warfarina con teriflunomida, se recomienda un seguimiento estrecho y monitoreo del INR.

Efecto de teriflunomida sobre anticonceptivos orales

Hubo un aumento en la $C_{máx}$ media y en el AUC_{0-24} del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente), y en la $C_{máx}$ y el AUC_{0-24} del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) luego de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción de teriflunomida impacte adversamente la eficacia de los anticonceptivos orales, debe considerarse el tipo o la dosis de anticonceptivo oral usado en combinación con teriflunomida.

Efecto de teriflunomida en los sustratos de CYP1A2:

Dosis repetidas de teriflunomida disminuyeron la $C_{máx}$ media y el AUC de la cafeína (sustrato de CYP1A2) en un 18 % y un 55 %, respectivamente, sugiriendo que la teriflunomida in vivo, es un inductor débil de CYP1A2. Por lo tanto, los fármacos metabolizados por CYP1A2 (como Duloxetina, Alosetrón, teofilina y Tizanidina) se deben usar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, debido a que podría llevar a la disminución de la eficacia de estos fármacos.

Efecto de teriflunomida en los sustratos del transportador de anión orgánico 3 (organic anion transporter 3, OAT3):

Hubo un incremento en la media de $C_{máx}$ y AUC (1.43 y 1.54 veces, respectivamente), de Cefaclor después de dosis repetidas de teriflunomida, sugiriendo que la teriflunomida es un inhibidor de OAT3 in vivo. Por lo tanto, se debe tener precaución al coadministrar teriflunomida con sustratos de OAT3, como Cefaclor, penicilina G, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato y zidovudina.

Efecto de teriflunomida en los sustratos de BCRP y/o el polipéptido transportador de anión orgánico B1 y B3 (OATP1B1/B3):

Hubo un aumento en la media de $C_{máx}$ y AUC (2,65 y 2,51 veces, respectivamente) de rosuvastatina después de dosis repetidas de teriflunomida. Sin embargo, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición plasmática de rosuvastatina sobre 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. Para otros sustratos de BCRP (p. ej., metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorrubicina, doxorubicina) y la familia 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 se debe realizar con precaución. Monitoree cercanamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de exposición excesiva a los fármacos y considere la reducción de la dosis de estos fármacos.

Efecto de 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

CYP2C9), omeprazol (un sustrato de CYP2C19) y metoprolol (un sustrato de CYP2D6).

8. EMBARAZO

No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de Aubagio en mujeres embarazadas. Sin embargo, basado en 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 (ver Sección 4). Basado en datos disponibles de animales, se espera que una concentración plasmática de teriflunomida en humanos menor a 0,02 µg/mL tenga un riesgo mínimo. Si se debe discontinuar Aubagio, se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada (ver Sección 5.2 y Sección 16.4).

Uso en hombres

El riesgo de toxicidad embrio-fetal mediada por hombres a través del tratamiento con teriflunomida se considera bajo. La exposición plasmática estimada en las mujeres vía semen de un paciente tratado se espera que sea 100 veces más bajo que la exposición plasmática observada en estado estable después de 14 mg de teriflunomida oral. No hubo malformaciones externas en las crías de ratas machos que se les administró teriflunomida por al menos 10 semanas previo al apareamiento con ratas hembras no tratadas. No se observó genotoxicidad in vivo en 3 especies. El NOEL en el test in vitro de aberración cromosómica en linfocitos humanos fue 6 veces mayor que la exposición humana media con una dosis de 14 mg de teriflunomida.

Trabajo de Parto y Parto

No hay información adecuada respecto de los efectos de Aubagio durante el trabajo de parto y el parto en mujeres embarazadas.

9. LACTANCIA

Los estudios en animales han mostrado 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 serias en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a si debe discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

10. 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.

11. 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:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

Muy común $\geq 10\%$; común ≥ 1 y $< 10\%$; poco común $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). 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 cefalea, diarrea, náuseas, alopecia, aumento de la ALT.

Según el Sistema de Clasificación de Órganos de la EMA se mencionan a:

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Dislipemia: Frecuencia no conocida.

- Desórdenes hepatobiliares:

Hepatitis aguda: Frecuencia no conocida.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Trastornos de las uñas: Poco **común**frecuentes.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Astenia: **Común**Frecuente*

* En los estudios controlados con placebo, la frecuencia de la Astenia fueron 2.0%, 1.6% y 2.2% en el grupo de placebo, teriflunomida 7 mg y teriflunomida 14 mg, respectivamente.

11.1 EXPERIENCIA EN ESTUDIO CLÍNICO

Un total de 2047 pacientes que recibieron teriflunomida (7 o 14mg una vez al día) y 997 placebo, constituyó la población de seguridad en el análisis combinado de los estudios controlados con placebo en pacientes con formas recurrentes de EM (EMR).

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

SISTEMA PRIMARIO ORGANO CLASE Término preferido n (%)	teriflunomida	
	14 mg (n = 1002)	Placebo (n = 997)
<u>INFECCIONES E INFESTACIONES</u>		
Influenza	88 (8.8%)	70 (7%)
Sinusitis	53 (5.3%)	42 (4.2%)
Gastroenteritis viral	24 (2.4%)	11 (1.1%)
<u>TRASTORNOS SANGUÍNEOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO</u>		
Neutropenia	59 (5.9%)	19 (1.9%)
<u>TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO</u>		
Cefalea	157 (15.7%)	150 (15.0%)
Parestesia	88 (8.8%)	67 (6.7%)
<u>TRASTORNOS CARDÍACOS</u>		
Palpitaciones	12 (1.2%)	10 (1.0%)
<u>TRASTORNOS VASCULARES</u>		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

SISTEMA PRIMARIO ORGANO CLASE Término preferido n (%)	teriflunomida	
	14 mg (n = 1002)	Placebo (n = 997)
Hipertensión	43 (4.3%)	18 (1.8%)
<u>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</u>		
Diarrea	136 (13.6%)	75 (7.5%)
Náuseas	107 (10.7%)	72 (7.2%)
Dolor en la zona superior del abdomen	50 (5.0%)	36 (3.6%)
Dolor de muelas	29 (2.9%)	18 (1.8%)
<u>TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO</u>		
Alopecia ^a	135 (13.5%)	50 (5.0%)
Rash	45 (4.5%)	32 (3.2%)
<u>TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO</u>		
Artralgia	58 (5.8%)	52 (5.2%)
Dolor musculoesquelético	33 (3.3%)	21 (2.1%)
Mialgia	24 (2.4%)	15 (1.5%)
<u>TRASTORNOS MAMARIOS Y DEL SISTEMA REPRODUCTIVO</u>		
Menorragia	16 (1.6%)	4 (0.4%)
<u>EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS</u>		
Aumento de la alanina aminotransferasa	150 (15.0%)	89 (8.9%)
Aumento del aspartato aminotransferasa	34 (3.4%)	17 (1.7%)
Aumento de gamma glutamiltransferasa	24 (2.4%)	9 (0.9%)
Pérdida de peso	24 (2.4%)	8 (0.8%)
Disminución del recuento de neutrófilos	22 (2.2%)	11 (1.1%)
Aumento de creatinfosfoquinasa en sangre	16 (1.6%)	7 (0.7%)
Disminución del recuento de glóbulos blancos	3 (1.3%)	4 (0.4%)

Polineuropatía

En los estudios placebo-controlados, se reportó neuropatía periférica, incluyendo tanto polineuropatía como mononeuropatía (ej., síndrome del túnel carpiano), más frecuentemente en pacientes que toman AUBAGIO que en pacientes con placebo. En los estudios pivotaes controlados con placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada mediante estudios de conducción nerviosa fue de 1,4 % (13 pacientes) y de 1,9 % (17 pacientes) en dosis de 7 mg y 14 mg de AUBAGIO, respectivamente, en comparación con 0,4 % (4 pacientes) en el grupo placebo. El tratamiento fue interrumpido en 8 pacientes que presentaron neuropatía periférica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

confirmada (3 tratados con 7 mg de teriflunomida y 5 con 14 mg de teriflunomida). Cinco de ellos se recuperaron tras la discontinuación del tratamiento. No todos los casos de neuropatía periférica se resolvieron con la continuación del tratamiento.

EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

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

- Trastornos del Sistema Inmune
 - Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o retardada), algunas de las cuales fueron severas, como anafilaxis, y angioedema
- Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo
 - Reacciones severas de la piel incluyendo necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson
 - Psoriasis (Incluyendo Psoriasis pustulosa)
- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
 - Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)
- Trastornos Gastrointestinales
 - Estomatitis (como aftas o úlceras)
 - Pancreatitis

Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera fidedigna.

12. SOBREDOSIS

12.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

No hay experiencia con respecto a la sobredosis de teriflunomida o la intoxicación con ésta en humanos. Teriflunomida 70 mg diarios por hasta 14 días fue bien tolerado por sujetos sanos.

12.2 MANEJO

En el evento de una sobredosis relevante o toxicidad, se recomienda el uso de colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación (ver Sección 16.4).

~~13. INTERFERENCIAS CON TESTS DE LABORATORIOS Y DIAGNÓSTICOS~~

~~14. ABUSO Y DEPENDENCIA~~

135. FARMACODINÁMICA

135.1 MODO DE ACCIÓN/CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de Acción

La teriflunomida es un agente inmunomodulador 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. Como una consecuencia, la teriflunomida bloquea la proliferación de los linfocitos estimulados que necesitan la síntesis de novo de pirimidinas para expandirse. El mecanismo exacto por el cual la teriflunomida ejerce su efecto terapéutico en la EM no está completamente entendido, pero puede incluir una disminución en el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

número 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 estados estables no mostró potencial para prolongar el intervalo QTcF en comparación con el placebo: la diferencia media del tiempo más 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 estado basal fue > 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 reducción 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 montaron respuestas inmunes apropiadas a una vacunación de influenza estacional, consistente con la preservación de una respuesta a revacunación. Los pacientes en ambos grupos tratados con 7 mg y 14 mg de teriflunomida alcanzaron títulos de anticuerpos post-vacunación consistentes con seroprotección: sobre 90% de los pacientes alcanzaron títulos de anticuerpos post-vacunación ≥ 40 para cepas H1N1 y B en ambos grupos de tratamiento 7 mg como 14 mg. Para cepa H3N2, se alcanzaron títulos ≥ 40 en $>90\%$ de los pacientes en el grupo de 7 mg, y en 77% de los pacientes en el grupo de 14 mg.

En un segundo estudio farmacodinámico, la respuesta inmune a vacunas de rabia inactivado, neo antígeno, se investigó en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado en sujetos sanos. La valoración de la media geométrica para la vacuna antirrábica fue menor en el grupo teriflunomida que en el grupo placebo, alcanzando una proporción de tratamiento post-vacunación de teriflunomida versus placebo [90% IC] de 0.53 [0.35, 0.81] al final del régimen de vacunación. Sin embargo, después de la vacunación, los niveles de anticuerpos anti-rabia estaban sobre 0.5 UI/mL, el umbral para seroprotección, en todos los sujetos. En el mismo estudio, la capacidad para producir una reacción de hipersensibilidad, tipo retardada en la piel, para retirar antígenos como *Candida albicans*, *Trichophyton* o Tuberculina Purificada Derivada de Proteína en sujetos que recibían teriflunomida no difirieron de placebo.

Efecto en las funciones tubulares renales

En los estudios controlados con placebo, se observaron disminuciones medias en el ácido úrico sérico en un rango de 20% a 30% en pacientes tratados con teriflunomida en comparación con los que recibieron placebo. La disminución media del fósforo sérico fue de 10 % a 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

relacionados con los cambios en las funciones glomerulares.

135.2 EFICACIA CLÍNICA/ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de AUBAGIO se estableció en dos estudios fase 3, controlados con placebo, en pacientes con formas recurrentes de EMR y en un estudio fase 3, controlado con placebo, en pacientes con EM temprana (es decir, con un primer episodio clínico).

El estudio 1 (EFC6049/TEMSO) fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, que evaluó dosis de una vez al día de teriflunomida 7 mg y 14 mg en pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) durante 108 semanas. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM presentando un curso clínico recurrente, con o sin progresión, y presentaron al menos 1 recaída durante el año anterior al estudio o al menos 2 recaídas durante los 2 años anteriores al estudio. Los sujetos no habían recibido interferón-beta durante al menos 4 meses ni ningún otro medicamento preventivo para la EM durante al menos 6 meses antes de ingresar al estudio, y no se permitió la administración de estos medicamentos durante el estudio. Se realizaron evaluaciones neurológicas en el screening, cada 12 semanas hasta la semana 108 y en las visitas no programadas por sospecha de recaída. Se realizó una resonancia magnética (RM) en el screening, y en las semanas 24, 48, 72 y 108. El objetivo primario fue la tasa anualizada de recaída (TAR).

Un total de 1088 pacientes con EMR se aleatorizaron para recibir 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) de teriflunomida o placebo (n=363). Al ingreso, los pacientes tenían un puntaje en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (Expanded Disability Status Scale, EDSS) $\leq 5,5$. La edad media de la población del estudio era 37,9 años, la duración media de la enfermedad era 5,33 años y la EDSS media en el estado basal era 2,68. Un total de 91,4 % de los pacientes tenía EM remitente recurrente (EMRR) y 8,6 % tenía una forma progresiva de EM con recaídas. El tiempo medio con placebo fue 631 días, con 7 mg de AUBAGIO 635 días y con 14 mg de AUBAGIO 627 días.

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

El riesgo de progresión sostenida de la discapacidad por 12 semanas (medido en al menos un aumento de 1 punto desde la EDSS del estado basal $\leq 5,5$ o un aumento de 0,5 puntos para los que tuvieron una EDSS del estado basal $> 5,5$), se redujo en forma estadísticamente significativa sólo en el grupo de teriflunomida 14 mg en comparación con el de placebo (Tabla 2 y Figura 1).

Se evaluó el efecto de teriflunomida en múltiples variables de resonancia magnética (RM), incluyendo el volumen total de lesión en T2 y lesiones hipointensas en T1. El cambio en el volumen total de lesión desde el estado basal fue significativamente menor en los grupos de 7 mg y 14 mg que en el grupo de placebo. Los pacientes en ambos grupos de teriflunomida tenían significativamente menos lesiones realizadas con gadolinio en scan T1 ponderada que en aquellos del grupo placebo (Tabla 2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

Tabla 2. Resultados Clínicos y de RM del Estudio EFC6049/TEMSO

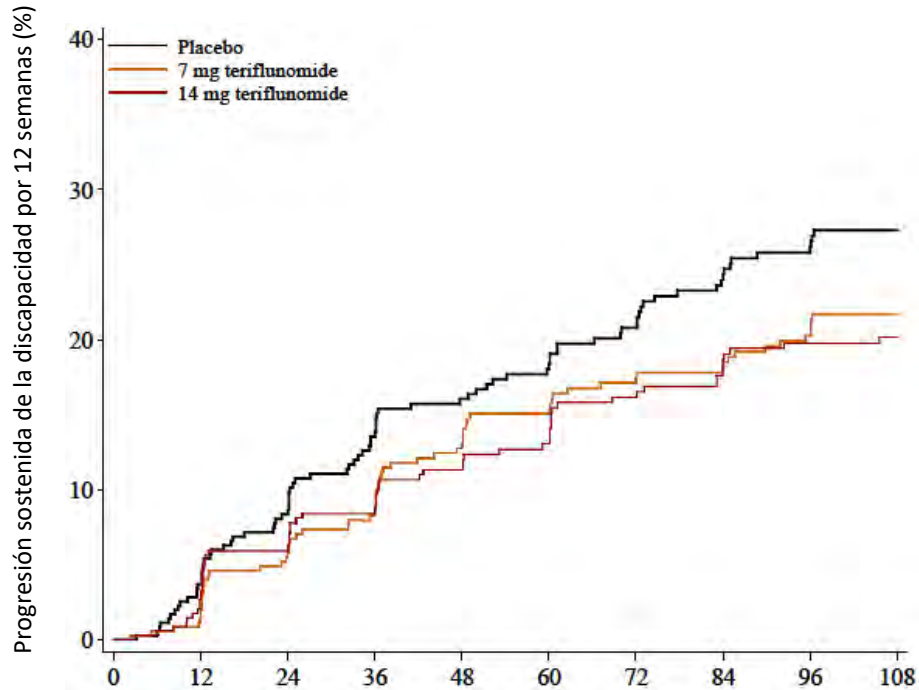
	14 mg de Aubagio (n = 358)	Placebo (n = 363)
Objetivos Clínicos		
Tasa Anualizada de Recaída: (objetivo primario)	0.369 (p=0.0005)	0.539
Reducción del riesgo relativo	31%	
Porcentaje de pacientes que permanecen libres de recaída en la semana 108	56,5 % (p=0.0030)	45,6 %
Porcentaje de progresión de la discapacidad en la semana 108	20,2 % (p=0.028)	27,3 %
Cociente de riesgo	0.70	
Reducción del riesgo relativo	30%	
Objetivos de RM		
Mediana de cambio desde el estado basal en el volumen total de lesiones ¹ (mL) en la semana 108	0.345 (p=0.0003) ²	1.127
Porcentaje de cambio relativo al placebo	69%	
Número medio de lesiones en T1 realizadas con gadolinio por scan	0.261 (p<0.0001)	1.331
Reducción relativa	80%	

¹ Volumen total de lesiones: suma del volumen de lesiones T2 e hipointensas en T1 en mL

² Valores p basados en la raíz cúbica de los datos transformados por volumen total de lesiones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de tiempo a progresión de la discapacidad sostenida por 12 semanas – población con intención de tratar



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

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 doble ciego, controlado con placebo, que evaluó dosis una vez al día de teriflunomida 7 mg y 14 mg en pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con una duración media de tratamiento de aproximadamente 18 meses. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definido de EM que mostraban un curso clínico recurrente, con o sin progresión, y presentaron al menos 1 recaída durante el año anterior al estudio o al menos 2 recaídas durante los 2 años anteriores al estudio. 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 al screening, cada 12 semanas hasta la finalización y en las visitas no programadas para sospecha de recaída. El objetivo primario fue

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

la tasa anualizada de recaída (TAR).

Un total de 1169 pacientes se aleatorizaron para recibir 7 mg (n=408) o 14 mg (n=372) de teriflunomida o placebo (n=389). La edad media era 37,9 años, la duración media de la enfermedad fue 5,16 años y la EDSS media en el estado basal fue 2,7 (mediana del puntaje EDSS en el estado basal fue 2,50). Una mayoría de los pacientes tenía EM remitente recurrente (97,5 %). El tiempo medio con placebo fue 571 días, con 7 mg de AUBAGIO fue 552 días y con 14 mg de AUBAGIO fue 567 días.

La TAR se redujo significativamente en los pacientes tratados con 7 mg o 14 mg de AUBAGIO en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 3). Se produjo una reducción consistente de la TAR observada en los subgrupos definidos por sexo, grupo etario, tratamiento anterior para la EM y actividad de la enfermedad en el estado basal.

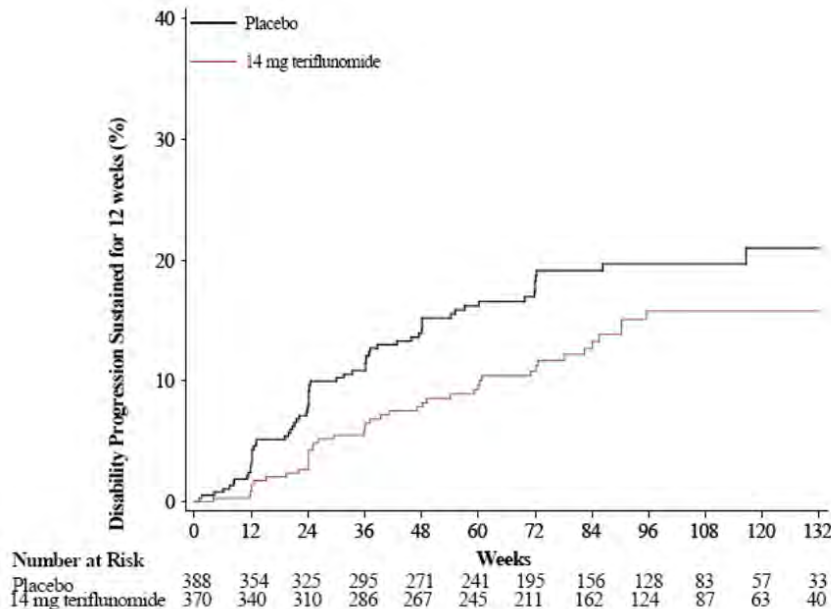
El riesgo de progresión sostenida de la discapacidad por 12 semanas (medido por al menos un aumento de 1 punto con respecto a la EDSS en el estado basal $\leq 5,5$ o un aumento de 0,5 puntos para aquellos con una EDSS en el estado basal $> 5,5$) se redujo en forma estadísticamente significativa sólo en el grupo de teriflunomida 14 mg en comparación con el grupo placebo (Tabla 3 y Figura 2).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

Tabla 3. Resultados Clínicos del Estudio EFC10531/TOWER

Objetivos clínicos	Aubagio 14 mg n=370	Placebo n=388
Tasa anualizada de recaída (objetivo primario)	0,319 (p = 0,0001)	0,501
Reducción del riesgo relativo	36,3 %	
Porcentaje de pacientes que permanecen libres de recaídas en la semana 108	57,1 % (p < 0,0001)	46,8 %
Porcentaje de progresión de la discapacidad en la semana 108	15,8 % (p = 0,044)	19,7 %
Cociente de riesgo	0,69	
Reducción del riesgo relativo	31 %	

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo de progresión sostenida de la discapacidad por 12 semanas, población con intención de tratar (ITT)



(EFC6260/TOPIC) fue un estudio doble ciego, controlado con placebo que evaluó dosis una vez al día de teriflunomida 7 mg o 14 mg por hasta 108 semanas en pacientes con EM temprana (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, que eran características de EM. El objetivo primario fue el tiempo a un segundo episodio clínico (recaída).

Un total de 618 pacientes se aleatorizaron para recibir 7 mg (n=205) o 14 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

(n=216) de teriflunomida o placebo (n=197). La edad media de la población del estudio era 32,1 años y el tiempo medio desde el primer evento neurológico fue 1,85 meses; 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 464 días, con 7 mg de AUBAGIO 464 días y con 14 mg de AUBAGIO 493 días.

El riesgo de un segundo episodio clínico se redujo en forma estadísticamente significativa en el grupo de teriflunomida 7 mg y 14 mg en comparación con placebo (Tabla 4 y Figura 3).

El riesgo de un segundo episodio clínico o una nueva lesión en RM (una nueva lesión T1 realzada con gadolinio o una nueva lesión T2) se redujo en forma estadísticamente significativa en el grupo de teriflunomida 7 mg y 14 mg en comparación con placebo (Tabla 4 y Figura 3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

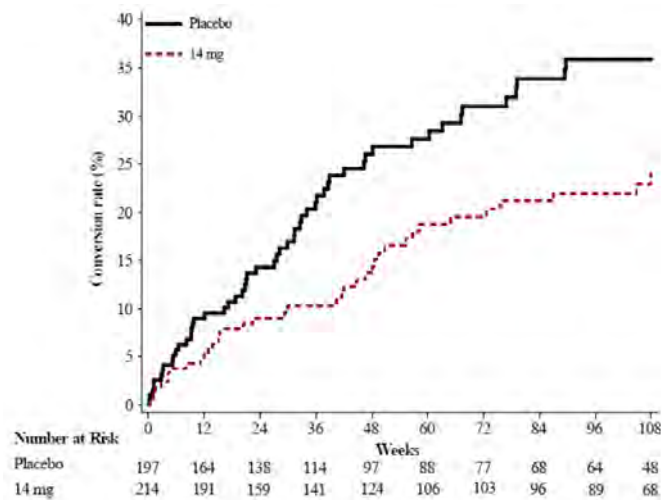
Tabla 4. Resultados Clínicos y de RM del Estudio EFC6260/TOPIC

Objetivos Clínicos	Aubagio 14 mg n=214	Placebo n=197
Porcentaje de pacientes que permanecen libres de un segundo episodio clínico en la semana 108 (objetivo primario)	76,0 % (p = 0,0087)	64,1 %
Cociente de riesgo	0,574	
Porcentaje de pacientes que permanecen libres de un segundo episodio clínico y nueva lesión en RM en la semana 108	28,5 % (p = 0,0003)	13,0 %
Cociente de riesgo	0,651	
Objetivos en RM		
Mediana de cambio desde el estado basal en el volumen total de lesiones ¹ (mL) en la semana 108	-0,227 (p = 0,0374) ²	-0,202
Número medio de lesiones T1 realizadas con gadolinio por scan	0,395 (p = 0.0008)	0,953

¹ Volumen total de lesiones: suma del volumen de lesiones T2 e hipointensas en T1 en mL

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

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo al segundo episodio clínico, población con intención de tratar (EFC6260/TOPIC)



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

El efecto de teriflunomida en la actividad de RM también se demostró en un cuarto estudio, 2001, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de sujetos con EM con recaídas. Un total de 179 pacientes se trataron con dos veces 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 objetivo primario fue el número promedio de lesiones únicas activas/scan de RM durante el tratamiento. Se realizó RM en el estado basal, 6 semanas, 12 semanas, 18 semanas, 24 semanas, 30 semanas y 36 semanas. Los datos demográficos del estado basal fueron consistentes a través de todos los grupos de tratamiento. El número medio de lesiones únicas activas por scan de RM cerebral durante el período de tratamiento de 36 semanas fue menor en los pacientes tratados con teriflunomida 14 mg (0,98) y 7 mg (1,06) en comparación con placebo (2,69), la diferencia fue estadísticamente significativa para ambos ($p=0,0052$ y $p=0,0234$, respectivamente).

La efectividad 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 (máximo 114 semanas). El riesgo de falla (recaída confirmada o discontinuación permanente del tratamiento, lo que aparezca primero) era el objetivo primario. Teriflunomida 7 mg y 14 mg/día no fueron estadísticamente superiores a interferón beta-1a en el objetivo primario. El porcentaje estimado de pacientes con falla de tratamiento a las 96 semanas usando el método de Kaplan-Meier fue 58.8% versus 44.4% (teriflunomida 7 mg versus el grupo de interferón beta-1a, $p=0.5190$) y 41.1% versus 44.4% (teriflunomida 14 mg versus el grupo interferón beta-1a, $p=0.5953$).

156. FARMACOCINÉTICA

Basado en una población para análisis farmacocinético de teriflunomida usando datos de sujetos sanos y pacientes con EM, la mediana de $t_{1/2z}$ fue aproximadamente 18 y 19 días después de dosis repetidas de 7 mg y 14 mg, respectivamente. Toma aproximadamente 3 meses, respectivamente, para alcanzar concentraciones estado estables. La proporción estimada de acumulación de AUC es aproximadamente 30 después de dosis repetidas de 7 mg o 14 mg.

156.1 ABSORCIÓN

La mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas se produjo entre 1 a 4 horas post-dosis, luego de una administración oral de teriflunomida, con alta biodisponibilidad (aproximadamente 100 %).

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente 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.

156.2 DISTRIBUCIÓN

La teriflunomida se une extensamente 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.).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

156.3 METABOLISMO

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

156.4 ELIMINACIÓN

La teriflunomida se excreta en el tracto gastrointestinal, principalmente a través de la bilis como fármaco no modificado y posiblemente por secreción directa. A los 21 días, 60,1 % de la dosis administrada se excreta a través de 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 teriflunomida es 30,5 mL/h.

Procedimiento de eliminación acelerado: colestiramina y carbón activado

La teriflunomida se elimina lentamente desde el plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerado, toma un promedio de 6 meses alcanzar concentraciones plasmáticas menores que 0.25 mg/L. Debido a variaciones individuales en la depuración del fármaco, puede tomar tanto tiempo como 2 años. Un procedimiento de eliminación acelerado se podría usar en cualquier momento después de la discontinuación de AUBAGIO. La eliminación se puede acelerar por cualquiera de los siguientes procedimientos:

- Administración de colestiramina 8 g cada 8 horas por 11 días. Si la colestiramina 8 g tres veces al día no es bien tolerada, se puede usar colestiramina 4 g tres veces al día.
- Administración de 50 g oral de polvo de carbón activado cada 12 horas por 11 días.

Si el procedimiento de eliminación es pobremente tolerado, los días de tratamiento no necesitan ser consecutivos a menos que exista una necesidad para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida rápidamente.

Al final de los 11 días, ambos regímenes aceleran exitosamente la eliminación de teriflunomida, llevando a más de un 98% de disminución en las concentraciones plasmáticas de teriflunomida.

El uso del procedimiento de eliminación acelerado puede producir potencialmente un retorno de la actividad de enfermedad si el paciente había estado respondiendo al tratamiento con AUBAGIO.

156.5 POBLACIONES ESPECIALES

Género, 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 población: edad, peso corporal, género, raza, y niveles de albúmina y bilirrubina. Sin embargo, su impacto sigue siendo limitado ($\leq 31\%$).

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve y moderada no tuvo impacto en la farmacocinética de teriflunomida. Por lo tanto, no se espera realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. La farmacocinética de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

teriflunomida en insuficiencia hepática severa no se ha evaluado (ver Sección 4).

Insuficiencia renal

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

167. DATOS DE SEGURIDAD NO-CLÍNICOS

~~17.1 FARMACOLOGÍA ANIMAL~~

~~17.2 TOXICIDAD AGUDA~~

~~17.3 TOXICIDAD CRÓNICA~~

167.14 CARCINOGENICIDAD

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 teriflunomida sobre la base del AUC₀₋₂₄). 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 teriflunomida sobre la base del AUC₀₋₂₄).

167.25 MUTAGENICIDAD

La teriflunomida no fue mutagénica, demostrado por el resultado negativo de la prueba de Ames y las pruebas de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT).

La 4-trifluorometilanilina (4-TFMA), un metabolito menor de la teriflunomida fue mutagénica en las pruebas de Ames y HPRT.

167.36 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 ésta. La suplementación con uridina redujo la citotoxicidad y la magnitud del efecto clastogénico. La respuesta positiva se considera que es un efecto indirecto debido al mecanismo de acción farmacológico del desequilibrio del grupo de nucleótidos que se produjo por la inhibición de DHO-DH. La concentración más alta probada sin efecto en la prueba de aberraciones cromosómicas in vitro en linfocitos humanos fue aproximadamente 6 veces mayor que la exposición máxima humana a teriflunomida, en dosis de 14 mg. Además, la teriflunomida arrojó resultados negativos en todos los demás estudios de genotoxicidad.

La 4-trifluorometilanilina (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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

de ratas. Las concentraciones de 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 4-TFMA como metabolito de la teriflunomida en dosis de 14 mg.

~~167.47~~ TERATOGENICIDAD

En estudios orales realizados en ratas y conejas embarazadas, Aubagio demostró toxicidad en el desarrollo, incluyendo teratogenicidad y embrioletalidad. En las ratas, la exposición al nivel de efecto no observado (1,0 mg/kg/día) para teratogenicidad y 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; hematoquiste en el hueso parietal; braquignatia inferior; región tarsal doblada 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 de efecto no observado (1,0 mg/kg/día) también fue menor que la exposición humana a 14 mg/día. Se observaron malformaciones de las patas delanteras (cúbito 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 motora, 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 de efecto no observado en las crías fue 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 período de gestación y no durante la lactancia para evitar la transferencia de Aubagio en la leche. En estas condiciones, el nivel de efecto no observado en las crías fue 1,0 mg/kg/día.

~~167.58~~ 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 éste (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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL AUBAGIO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 14 mg

recomendada (recommended human dose, RHD) en mg/m², respectivamente. Sin embargo, se observaron efectos en el feto en el estudio de fertilidad en hembras que consistió de embrioletalidad y malformaciones aisladas a dosis de 2,6 mg/kg/día y superiores, y disminución del peso corporal 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 epidídimo (-12,5 %) a la dosis máxima (10 mg/kg/día) sin correlación microscópica en los testículos ni en los epidídimos.

~~18. INCOMPATIBILIDADES/COMPATIBILIDADES~~

179. CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

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

CONTENIDO Y COMPOSICIÓN DEL ENVASE

Caja incluyendo estuche estilo billetera con blísteres de aluminio-aluminio con 28 comprimidos recubiertos.

Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi, teléfono 2 2366 7000