

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AUBAGIO 14 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 14 mg de teriflunomida.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 72 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos pentagonales recubiertos con película, de color azul claro o azul pastel, con una impresión en un lado ('14') y un logotipo corporativo grabado en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

AUBAGIO está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente (ver sección 5.1 para información de interés sobre la población en la que la eficacia ha sido establecida).

4.2 Posología y forma de administración

Un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple debe iniciar y supervisar el tratamiento.

Posología

La dosis recomendada de AUBAGIO es de 14 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

AUBAGIO se debe utilizar con precaución en pacientes de 65 o más años debido a la falta de datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal

No será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave que no estén en diálisis.

No se evaluó a los pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis. Teriflunomide está contraindicada en esta población (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

No será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de AUBAGIO en niños desde los 10 hasta menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para teriflunomida en niños de 0 a 10 años para el tratamiento de esclerosis múltiple.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película se administran vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. AUBAGIO puede tomarse con o sin comida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Mujeres embarazadas o en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con teriflunomida y, a partir de entonces, siempre que los niveles de plasma estén por encima de 0,02 mg/l (ver sección 4.6). Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.6).

Mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, por ejemplo, SIDA.

Pacientes con un importante deterioro de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas.

Pacientes con una infección activa grave, hasta que ésta se resuelva (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal grave en tratamiento con diálisis, ya que no hay experiencia clínica suficiente en este grupo de pacientes.

Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo, síndrome nefrótico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Monitorización:

Antes del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:

- Presión arterial
- Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)
- Recuento sanguíneo completo incluyendo fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.

Durante el tratamiento

Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorizar:

- Presión arterial
- Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)
- Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas (por ejemplo, infecciones) durante el tratamiento.

Procedimiento de eliminación acelerada

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, tarda una media de 8 meses en alcanzar concentraciones en plasma inferiores a 0,02 mg/l, aunque debido a la variación individual en el aclaramiento de las sustancias, puede tardar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento tras la interrupción del tratamiento con teriflunomida (para detalles del procedimiento ver secciones 4.6 y 5.2).

Efectos hepáticos

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con teriflunomida (ver sección 4.8). Este aumento se observa mayoritariamente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Las enzimas hepáticas deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida, cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y cada 8 semanas a partir de entonces o según los síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura. Para elevaciones de ALT (SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar una monitorización semanal. El tratamiento con teriflunomida debe interrumpirse si se sospecha daño hepático; debe considerarse la interrupción del tratamiento con teriflunomida si se confirman enzimas hepáticas aumentadas (más del triple del LSN). Los pacientes con una enfermedad hepática preexistente pueden tener mayor riesgo de desarrollar enzimas hepáticas aumentadas al tomar teriflunomida y deben ser monitorizados estrechamente por si mostraran signos de enfermedad hepática.

El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol.

Ya que la teriflunomida está altamente ligada a las proteínas y su unión depende de las concentraciones de albúmina, se espera que las concentraciones de teriflunomida libre en plasma aumenten en pacientes con hipoproteinemia, por ejemplo, con síndrome nefrótico. Teriflunomida no debe utilizarse en pacientes con situaciones de hipoproteinemia grave.

Presión arterial

Puede producirse una elevación de la presión arterial durante el tratamiento con teriflunomida (ver sección 4.8). Debe comprobarse la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con teriflunomida y, de forma periódica, a partir de entonces. Se debe tratar adecuadamente el aumento de la presión arterial antes y durante el tratamiento con teriflunomida.

Infecciones

En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con AUBAGIO se debe retrasar hasta su resolución.

En estudios controlados mediante placebo, no se observó un aumento de las infecciones graves con teriflunomida (ver sección 4.8). No obstante, debido al efecto inmunomodulador de AUBAGIO, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con AUBAGIO y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos antes de volver a iniciarlo. Debido a su prolongada semivida, se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con AUBAGIO que notifiquen a un médico si sufren síntomas de infección. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento con AUBAGIO hasta su resolución.

Se desconoce la seguridad de AUBAGIO en pacientes con tuberculosis latente, ya que no se realizó de forma sistemática un cribado de tuberculosis en los estudios clínicos. En pacientes positivos en las pruebas de diagnóstico de cribado de la tuberculosis, se debe realizar un tratamiento médico estándar antes de empezar el tratamiento con AUBAGIO.

Reacciones respiratorias

No se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con teriflunomida en los ensayos clínicos. Sin embargo, se han notificado casos de EPI, que es un trastorno potencialmente mortal, durante el tratamiento con leflunomida, el compuesto original. EPI puede ocurrir de forma aguda durante el tratamiento; el riesgo de padecer EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con leflunomida. Los síntomas pulmonares, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploraciones complementarias, según proceda.

Efectos hematológicos

Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos (<15% de los niveles basales (ver sección 4.8), Como precaución, debe haber un hemograma completo reciente disponible, que incluya fórmula leucocitaria y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con AUBAGIO y se debe valorar el hemograma completo durante el tratamiento con AUBAGIO según lo indiquen los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistentes, así como en pacientes con deterioro de la función de la médula ósea o con riesgo de supresión de médula ósea, aumenta el riesgo de alteraciones hematológicas. Si tales efectos se producen, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada (ver anteriormente) para reducir los niveles de teriflunomida en plasma.

En caso de reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe interrumpir el tratamiento con AUBAGIO y cualquier tratamiento mielosupresor simultáneo y se debe considerar un procedimiento de eliminación acelerada.

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización (incluyendo síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica)

En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, también se han notificado casos muy raros de reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no se deben reexponer a teriflunomida (ver sección 4.3).

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con AUBAGIO (ver sección 4.8). La mayoría de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con AUBAGIO. Sin embargo, hubo una amplia variabilidad en el desenlace final, es decir, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con AUBAGIO desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la interrupción del tratamiento con AUBAGIO y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

Vacunación

Dos estudios clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (reexposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con AUBAGIO. El uso de vacunas atenuadas vivas puede conllevar un riesgo de infecciones y, por tanto, se debe evitar.

Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Ya que la leflunomida es el componente original de la teriflunomida, no se recomienda su administración simultánea.

No se ha evaluado la administración conjunta de tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM. Los estudios de seguridad, en los que la teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatirámico durante periodos de hasta un año, no revelaron ningún problema de seguridad específico, pero se observó un mayor índice de reacciones adversas en comparación con la monoterapia con teriflunomida. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Cambio desde o a AUBAGIO

Según los datos clínicos relacionados con la administración simultánea de teriflunomida con interferón beta o acetato de glatirámico, no se requiere un periodo de espera al iniciar teriflunomida tras interferón beta o acetato de glatirámico, o al iniciar interferón beta o acetato de glatirámico tras teriflunomida. .

Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición simultánea y, por tanto, los efectos inmunes simultáneos, pueden darse hasta 2-3 meses después de la interrupción de natalizumab si AUBAGIO se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar pacientes de natalizumab a AUBAGIO.

Según la semivida de fingolimod, es necesario un intervalo de 6 semanas sin tratamiento para su eliminación de la circulación y un periodo de 1 a 2 meses para que los linfocitos vuelvan a sus niveles normales tras la interrupción de fingolimod. Si se inicia AUBAGIO durante este intervalo se provocará una exposición simultánea al fingolimod. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

En pacientes con EM, la mediana de $t_{1/2}$ fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Si se decide interrumpir el tratamiento con AUBAGIO, durante el intervalo de 5 semividas (aproximadamente 3,5 meses aunque puede ser más en algunos pacientes), comenzar otros tratamientos provocará una exposición simultánea a AUBAGIO. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

Lactosa

Ya que los comprimidos AUBAGIO contienen lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con teriflunomida

La principal ruta de biotransformación de teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una forma menor. Inductores potentes del citocromo P450 (CYP) y de los transportadores: La administración conjunta de dosis repetidas (600 mg una vez al día durante 22 días) de rifampicina (inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), así como de un inductor de la P-glicoproteína transportadora de salida [P-gp] y la proteína resistente de cáncer de mama [BCRP] con teriflunomida (70 mg una sola dosis) provocó un descenso de aproximadamente el 40% en la exposición a teriflunomida. Rifampicina y otros inductores potentes conocidos del CYP y de los transportadores, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hipérico se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida.

Colestiramina o carbón activado

Se recomienda que los pacientes que estén recibiendo teriflunomida no sean tratados con colestiramina o carbón activado ya que esto produce un descenso rápido y significativo de la concentración en plasma, a menos que se busque una eliminación acelerada. Se cree que el mecanismo reside en la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal de teriflunomida.

Interacciones farmacocinéticas de teriflunomida con otros compuestos

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP2C8: repaglinida

Hubo un incremento de la $C_{\text{máx}}$ y AUC medios de repaglinida (1,7 y 2,4-veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida inhibe el CYP2C8 *in vivo*. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida.

Efecto de teriflunomida en los anticonceptivos orales: 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel

Hubo un incremento de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC₀₋₂₄ medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC₀₋₂₄ medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar cuando se seleccione o ajuste el tratamiento anticonceptivo oral que se vaya a utilizar en combinación con teriflunomida.

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP1A2: cafeína

Las dosis repetidas de teriflunomida redujeron la $C_{\text{máx}}$ y el AUC medios de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y un 55%, respectivamente, lo que sugiere que teriflunomida puede ser un inductor débil del

CYP1A2 *in vivo*. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos productos.

Efecto de teriflunomida en la warfarina

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, lo que indica que teriflunomida no es inhibidora ni inductora del CYP2C9. No obstante, se observó una reducción del 25% en el Cociente Normalizado Internacional (INR) cuando se administró teriflunomida conjuntamente con warfarina, en comparación con warfarina sola. Así, cuando se administre warfarina conjuntamente con teriflunomida, deberán realizarse un seguimiento y una monitorización estrecha del INR.

Efecto de teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT-3):

Hubo un incremento de la $C_{\text{máx}}$ y AUC medios del cefaclor (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida inhibe el OAT3 *in vivo*. Por tanto, se recomienda tener precaución a la hora de administrar teriflunomida conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

Efecto de teriflunomida en BCRP y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 y B3 (OATP1B1/B3):

Hubo un incremento de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC medios de la rosuvastatina (2,65 y 2,51 veces respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. No obstante, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición de rosuvastatina en plasma en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Para rosuvastatina, se recomendó una reducción de la dosis del 50% para la administración conjunta con teriflunomida. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecano, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-Co reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración conjunta de teriflunomida también se debe realizar con precaución. Se debe monitorizar a los pacientes estrechamente por si se observaran signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en hombres

Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con teriflunomida es bajo (ver sección 5.3).

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo.

Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y después del tratamiento siempre que los niveles de teriflunomida en plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Durante este periodo las mujeres deben consultar con el médico cualquier plan que tengan de interrumpir o cambiar de método anticonceptivo.

Se debe avisar a la paciente de que ante cualquier retraso en la menstruación o cualquier otro motivo que haga sospechar un embarazo, se debe avisar al médico de inmediato para que se realicen las pruebas de embarazo y, si fueran positivas, el médico y la paciente debe discutir los riesgos del embarazo. Es posible que reducir rápidamente el nivel de teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación, pueda reducir el riesgo para el feto.

En el caso de mujeres en tratamiento con teriflunomida que deseen quedarse embarazadas, el tratamiento debe interrumpirse y se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada para alcanzar más rápidamente una concentración inferior a 0,02 mg/l (ver a continuación):

Sin un procedimiento de eliminación acelerada, los niveles de teriflunomida en plasma pueden ser superiores a 0,02 mg/l durante una media de 8 meses, sin embargo, en algunos pacientes alcanzar una concentración inferior a 0,02 mg/l puede tardar hasta 2 años. Así, deben medirse las concentraciones de teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedarse embarazada. Cuando se determine que la concentración de teriflunomida en plasma es inferior a 0,02 mg/l, se deberá volver a determinar de nuevo tras un intervalo de, al menos, 14 días. Si, en ambas ocasiones, las concentraciones son inferiores a 0,02 mg/l, se espera que no haya riesgo para el feto.

Pueden solicitar más información respecto a las pruebas de muestras dirigiéndose al Titular de la Autorización de Comercialización o a su representante local (ver sección 7).

Procedimiento de eliminación acelerada

Tras interrumpir el tratamiento con teriflunomida:

- se administra colestiramina 8 g 3 veces al día durante un periodo de 11 días o, si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día,
- alternativamente se puede utilizar 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días.

No obstante, después de realizar los procedimientos de eliminación acelerada, es necesario verificar mediante 2 pruebas separadas por un intervalo de, al menos, 14 días y esperar un mes y medio entre el primer resultado inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden afectar a la absorción de estrógenos y progestágenos, de forma que no se puede garantizar la anticoncepción fiable de los anticonceptivos orales durante el procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos alternativos.

Lactancia

Los estudios realizados en animales han mostrado que teriflunomida se excreta en la leche materna. Por ello, no se debe administrar teriflunomida a las mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad (ver sección 5.3). Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de AUBAGIO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En el caso de reacciones adversas como mareo, que se han notificado con leflunomida, el compuesto original, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar adecuadamente puede verse alterada. En tales casos, los pacientes deben evitar conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 2267 pacientes fueron expuestos a teriflunomida (1155 a teriflunomida 7 mg y 1112 a teriflunomida 14 mg) una vez al día durante un periodo medio de unos 672 días en cuatro estudios controlados mediante placebo (1045 y 1002 pacientes para teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente) y un estudio comparativo activo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con teriflunomida) en pacientes con formas recurrentes de EM (esclerosis múltiple recurrente, EMR).

Teriflunomida es el metabolito principal de leflunomida. El perfil de seguridad de leflunomida en pacientes que sufren de artritis reumatoide y artritis psoriásica puede ser pertinente a la hora de prescribir teriflunomida en pacientes con EM.

El análisis combinado controlado mediante placebo se basó en 2047 pacientes con esclerosis múltiple recurrente tratados con teriflunomida una vez al día. Con esta población de seguridad, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con teriflunomida fueron: cefalea, diarrea,

aumento de ALT, náuseas y alopecia. En general, la cefalea, la diarrea, las náuseas y la alopecia, fueron de leves a moderadas, transitorias e infrecuentemente condujeron a la interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con AUBAGIO en los estudios controlados mediante placebo, notificadas para teriflunomida 7mg o 14mg en un rango superior al >1% frente a placebo, se muestran a continuación. Las frecuencias se definieron según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de gravedad.

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones (ver sección 4.4)		Gripe, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Bronquitis, Sinusitis, Faringitis, Cistitis, Gastroenteritis viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Tiña del pie				Infecciones graves incluyendo sepsis ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia (ver sección 4.4), Anemia	Trombocitopenia leve (plaquetas < 100 G/l)			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves				Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, Ciática, Síndrome del túnel carpiano,	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica			
Trastornos cardiacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión (ver sección 4.4)				
Trastornos					Enfermedad	

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy raras	Frecuencia no conocida
respiratorios, torácicos y mediastínicos					pulmonar intersticial*	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas	Dolor en la region abdominal superior, Vómitos, Dolor dental				Pancreatitis, estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné				Reacciones cutáneas graves ^a
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, Mialgia, artralgia				
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor				
Exploraciones complementarias	Elevación de alanina aminotransferasa (ALT) (ver sección 4.4)	Glutamyltransferasa gamma (GGT) elevada (ver sección 4.4), Aspartato aminotransferasa elevada (ver sección 4.4) Disminución de peso, Recuento disminuido de neutrófilos (ver sección 4.4), Recuento disminuido de leucocitos (ver sección 4.4) Elevación de la creatin fosfoquinasa sérica				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de			Dolor post-traumático			

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy raras	Frecuencia no conocida
procedimientos terapéuticos						

* Basado solo en datos de leflunomida

^a: consultar la sección descripción Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alopecia

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento de pelo, pérdida de densidad, pérdida del pelo, asociados o no al cambio en la textura del pelo, en el 13,9% de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida frente al 5,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se describieron como difusos o generalizados por el cuero cabelludo (no se notificaron pérdidas de pelo totales) y se dieron, más a menudo, durante los 6 primeros meses y con una resolución en 121 de 139 pacientes (87,1%) tratados con teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a la alopecia fue del 1,3% en los grupos de teriflunomida 14 mg, respectivamente, frente al 0,1% del grupo de placebo.

Efectos hepáticos

Durante los estudios controlados mediante placebo se detectó lo siguiente:

Aumentos de ALT (basados en datos de laboratorio) según estatus basal – Seguridad en los pacientes de los estudios controlados con placebo		
	placebo (N=997)	teriflunomida 14 mg (N=1002)
>3 LSN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 LSN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 LSN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 LSN	4 /994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 LSN y TBILI >2 LSN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Se observaron leves aumentos de las transaminasas, con ALT igual o inferior a 3 veces LSN, con más frecuencia en los grupos tratados con teriflunomida que en los grupos tratados con placebo. La frecuencia de los aumentos por encima de 3 veces LSN y superior fue equilibrada entre los grupos de tratamiento. Estas elevaciones de las transaminasas se dieron, principalmente, en los 6 primeros meses de tratamiento y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento. El tiempo de recuperación osciló entre meses y años

Efectos de la presión sanguínea

En los estudios controlados mediante placebo se estableció lo siguiente:

- la presión arterial sistólica fue de >140 mm Hg en el 19,9% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 15,5% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial sistólica fue de >160 mm Hg en el 3,8% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 2,0% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial diastólica fue de >90 mm Hg en el 21,4% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 13,6% de los pacientes que recibieron placebo.

Infecciones

En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en infecciones graves con teriflunomida 14 mg (2,7%) en comparación con placebo (2,2%). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0.2% de cada grupo. Se han notificado pos-comercialización infecciones graves incluyendo sepsis, en algunos casos mortales.

Efectos hematológicos

En los ensayos placebo-control con AUBAGIO, se observó una disminución media que afectaba al recuento de glóbulos blancos (< 15 % respecto a los niveles basales, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos), a pesar de que en algunos pacientes se observó una mayor disminución. La disminución en el

recuento medio respecto a los niveles basales ocurrió durante las 6 primeras semanas, después se estabilizó con el tiempo durante el tratamiento, pero a niveles disminuidos (disminución de menos de un 15 % respecto al basal). El efecto en los eritrocitos (< 2%) y en el recuento de plaquetas (<10 %) fue menos pronunciado.

Neuropatía periférica

En los estudios controlados mediante placebo, se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. En los estudios pivotaes controlados mediante placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 1,9% (17 pacientes de 898) con 14 mg de teriflunomida, en comparación con el 0,4% (4 pacientes de 898) con placebo. El tratamiento se interrumpió en 5 pacientes con neuropatía periférica con teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación, tras interrumpir el tratamiento, de 4 de estos pacientes.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

No parece que haya un mayor riesgo de malignidad con teriflunomida en la experiencia de los ensayos clínicos. El riesgo de malignidad, especialmente en los trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunas otras sustancias que afectan al sistema inmunológico (efecto de clase).

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización (ver sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V

4.9 Sobredosis

Síntomas

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación en humanos con teriflunomida. Se administraron 70 mg al día de teriflunomida hasta 14 días en sujetos sanos. Las reacciones adversas concordaron con el perfil de seguridad para teriflunomida en pacientes con EM.

Manejo

En caso de toxicidad o sobredosis importante, se recomienda el tratamiento con colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. El procedimiento de eliminación recomendado es colestiramina 8 g tres veces al día durante 11 días. Si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día durante 11 días. De forma alternativa, en caso de que no hubiera colestiramina disponible, también se pueden utilizar 50 g de carbón activado dos veces al día durante 11 días. Además, si fuera necesario por motivos de tolerabilidad, la administración de colestiramina o carbón activado no necesita hacerse en días consecutivos (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunesupresor selectivo, código ATC: L04AA31.

Mecanismo de acción

Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH), necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina. Como consecuencia, teriflunomida bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados que necesitan la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse. El mecanismo exacto por el cual teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la EM no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

Efectos farmacodinámicos

Sistema inmunológico

Efectos en el número de células inmunológicas en la sangre: En los estudios controlados mediante placebo, teriflunomida 14 mg una vez al día provocó una leve reducción media en el recuento de linfocitos, de menos de $0,3 \times 10^9/l$. Esto se produjo en los 3 primeros meses de tratamiento y los niveles se mantuvieron hasta el final de éste.

Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio QT controlado mediante placebo realizado en sujetos sanos, teriflunomida en concentraciones en estado estacionario no mostró ninguna capacidad para prolongar el intervalo QTcF en comparación con placebo: la mayor diferencia en el tiempo entre teriflunomida y placebo fue de 3,45 ms, con un límite máximo de 6,45 ms en el 90% CI.

Efecto en las funciones tubulares renales

En estudios controlados mediante placebo, se observaron descensos medios en el ácido úrico en suero en un intervalo de 20 a 30% en pacientes tratados con teriflunomida en comparación con placebo. El descenso medio de fósforo en suero fue de alrededor del 10% en el grupo de teriflunomida en comparación con placebo. Se considera que estos efectos están relacionados con un aumento de la excreción tubular renal y no están relacionados con los cambios en las funciones glomerulares.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de AUBAGIO se demostró en dos estudios controlados con placebo, TEMSO y TOWER, que evaluaron las dosis únicas diarias de teriflunomida 7 mg y 14 mg en pacientes con EMR.

Un total de 1088 pacientes con EMR fueron aleatorizados en TEMSO para recibir 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) de teriflunomida o placebo (n= 363) durante 108 semanas. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM (basado en los criterios de McDonald (2001)), mostraron un curso clínico recurrente con o sin progresión, y experimentaron, al menos, 1 recidiva en el año anterior al ensayo o, al menos, 2 recidivas en los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación de $\leq 5,5$ en la Escala expandida de estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés). La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían esclerosis múltiple remitente - recurrente (91,5%), pero un subgrupo de pacientes cursaban con secundaria progresiva (4,7%) o esclerosis progresiva con recidiva (3,9%) La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4 con un 36,2% de los pacientes con lesiones realzadas con Gadolinio en la basal. La mediana de EDSS en el momento basal fue de 2,50; 249 pacientes (22,9%), tenían un EDSS $> 3,5$ en la basal. La media de la duración de la enfermedad, desde los primeros síntomas fue de 8,7 años. La mayoría de los pacientes (73%) no habían recibido medicación modificadora del curso de la enfermedad durante los dos años previos de entrar en el estudio. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 1.

Un total de 1169 pacientes con EMR fueron aleatorizados en TOWER para recibir 7 mg (n=408) o 14 mg (n=372) de teriflunomida o placebo (n= 389) para una duración de tratamiento variable que finalizaba 48 semanas después del último paciente aleatorizado. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM (basado en los criterios de McDonald (2005)), mostraron un curso clínico recurrente con o sin progresión, y experimentaron, al menos, 1 recidiva en el año anterior al ensayo o, al menos, 2 recidivas en los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación de $\leq 5,5$ en la Escala expandida de estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés).

La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían esclerosis múltiple remitente - recurrente (97.5%), pero un subgrupo de pacientes cursaban con esclerosis progresiva (0.8%) esclerosis progresiva con recidiva (1.7%). La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1.4. No hay datos de número de lesiones realizadas con Gadolinio en el momento basal. La mediana de EDSS en el momento basal fue de 2.50; 298 pacientes (25.5%) tenían un EDSS > 3.5 en la basal. La media de la duración de la enfermedad, desde los primeros síntomas fue de 8.0 años. La mayoría de los pacientes (67,2%) no habían recibido medicación modificadora del curso de la enfermedad durante los dos años previos de entrar en el estudio. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 - Principales resultados (para la dosis aprobadas, población ITT)

	Estudio TEMSO		Estudio TOWER	
	Teriflunomida 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomida 14 mg 370	Placebo 388
N				
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recidivas	0,37	0,54	0,32	0,50
Diferencia entre riesgos (95% CI)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la semana 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (95% CI)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
Porcentaje de progresión de la discapacidad mantenida durante 3 meses en la semana 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (95% CI)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	
Porcentaje de progresión de la discapacidad mantenida durante 6 meses en la semana 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (95% CI)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Variable clínica de RMN				
Cambio (DE) en BOD ¹ semana 108	0,72	2,21		
<i>Cambio relativo a placebo</i>	67%***		No medido	
Valor medio del número de lesiones realizadas con Gd semana 108	0,38	1,18		
<i>Cambio relativo a placebo (CI_{95%})</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			

	Estudio TEMSO		Estudio TOWER	
	Teriflunomida 14 mg	Placebo	Teriflunomida 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Número de lesiones activas únicas por exploración	0,75	2,46		
<i>Cambio relativo a placebo (CI_{95%})</i>	69%, (59%; 77%)*			

**** p<0.0001 *** p<0.001 ** p<0.01 * p<0.05 comparado con placebo

(1) carga de la enfermedad: volumen de la lesión total (T2 y T1 hipointensa) en ml

Eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad:

Se observó un efecto de tratamiento consistente en las recaídas y la progresión de la discapacidad mantenida durante 3 meses en un subgrupo de pacientes en TEMSO (n=127) con elevada actividad de la enfermedad. Debido al diseño del estudio, elevada actividad de la enfermedad fue definida como 2 o más recaídas en un año y con una o más lesiones realizadas con Gadolinio en la RM cerebral. No fue realizado un análisis de subgrupo similar en TOWER ya que no se obtuvieron datos de RM

No hay datos disponibles de pacientes que no habían respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de un interferón beta, habiendo tenido al menos 1 recaída en el año previo mientras recibían la terapia y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en la RM craneal o al menos 1 lesión realizada con Gadolinio, o pacientes con una tasa anual de recaídas igual o mayor en el año anterior en comparación con los 2 años previos.

El estudio TOPIC fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, que evaluó una dosis diaria de teriflunomida 7 mg y 14 mg, durante un máximo de 108 semanas, en pacientes con un primer evento clínico desmielinizante (mediana de edad 32.1 años). La variable principal fue tiempo hasta un segundo episodio clínico (recaída). Un total de 618 pacientes fueron aleatorizados para recibir 7 mg (n=205) o 14 mg (n=216) de teriflunomida o placebo (n=197). El riesgo de un segundo evento clínico en 2 años fue de un 35,9% en el grupo controlado con placebo y de un 24% en el grupo de teriflunomida 14 mg (hazard ratio: 0,57, intervalo de confianza 95%: 0,038 a 0,87, p=0,0087). Los resultados del estudio TOPIC confirmaron la eficacia de teriflunomida en esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) (incluyendo EMRR temprana con un primer evento clínico desmielinizante y lesiones RM diseminadas en el tiempo y el espacio)

La eficacia de teriflunomida se comparó con la de un interferón beta-1a subcutáneo (en la dosis recomendada de 44 µg tres veces a la semana) en 324 pacientes aleatorizados en un estudio (TENERE) con una duración mínima de 48 semanas (114 semanas máximo). El riesgo de fallo (recaída confirmada o interrupción permanente del tratamiento, lo que ocurriera primero) fue la variable principal. El número de pacientes que interrumpieron de forma permanente en el grupo de teriflunomida 14 mg fue 22 de 111 (19,8%), siendo las razones efectos adversos (10,8%), falta de eficacia (3,6%), otras razones (4,5%) y pérdida de seguimiento (0,9%) El número de pacientes que interrumpieron de forma permanente en el grupo de interferón beta-1a subcutáneo fue 30 de 104 (28,8%), siendo las razones efectos adversos (21,2%), falta de eficacia (1,9%), otras razones (4,8%) y falta de cumplimiento del protocolo (1%). Teriflunomida 14 mg/día no fue superior a interferón beta-1a en la variable primaria: el porcentaje estimado de pacientes con tratamiento fallido a las 96 semanas utilizando el método de Kaplan-Meier fue del 41,1% frente al 44,4% (teriflunomida 14 mg frente al grupo interferón beta-1a, p=0,595).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con AUBAGIO en niños de 0 a menos de 10 años en el tratamiento de esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con AUBAGIO en uno o más grupos de la población pediátrica en esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana de tiempo en que las concentraciones en plasma alcanzan el punto máximo está entre 1 y 4 horas después de la dosis tras la administración oral repetida de teriflunomida, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).

La comida no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de la teriflunomida.

De los parámetros farmacocinéticos predictivos medios calculados a partir del análisis de la farmacocinética de la población (PopPK) utilizando datos de voluntarios sanos y pacientes con EM, surge una lenta aproximación a la concentración estacionaria (es decir, aproximadamente 100 días (3,5 meses) para obtener el 95% de las concentraciones estacionarias) y el cociente estimado de acumulación del AUC es de aproximadamente 34 veces.

Distribución

La teriflunomida está ampliamente ligada a las proteínas plasmáticas (>99%), probablemente albúmina, y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución es de 11 l tras una sola administración intravenosa (IV). No obstante, esto parece ser una subestimación, ya que se observó una distribución amplia por los órganos en ratas.

Biotransformación

La teriflunomida se metaboliza de forma moderada y es el único componente detectado en el plasma. La principal forma de biotransformación de la teriflunomida es la hidrólisis, siendo la oxidación una forma menor. Las formas secundarias implican oxidación, N-acetilación y la conjugación de sulfatos.

Eliminación

La teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como medicamento inalterado y probablemente por secreción directa. La teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría estar relacionado con la secreción directa. Tras 21 días, el 60,1% de la dosis administrada se excreta a través de las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Tras el procedimiento de eliminación rápida con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en heces). Según la predicción individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo PopPK de teriflunomida en voluntarios sanos y pacientes de EM, la $t_{1/2z}$ fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Tras una sola administración IV, la eliminación total de teriflunomida del cuerpo es de 30,5 ml/h.

Procedimiento de eliminación acelerada: Colestiramina y carbón activado

La eliminación de la teriflunomida de la circulación se puede acelerar mediante la administración de colestiramina y carbón activado, presumiblemente mediante la interrupción de los procesos de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de la teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, 4 g de colestiramina tres veces al día o 50 g de carbón activado dos veces al día tras el cese del tratamiento, han mostrado que estas dosificaciones fueron eficaces a la hora de acelerar la eliminación de la teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en las concentraciones de teriflunomida en plasma, siendo la colestiramina más rápida que el carbón. Tras la interrupción del tratamiento con teriflunomida y administrar colestiramina 8 g tres veces al día, la concentración en plasma de la teriflunomida se redujo al 52% al final del día 1, 91% al final del día 3, 99,2% al final del día 7 y 99,9% al final del día 11. La elección de uno de los 3 procedimientos de eliminación debe depender de la tolerabilidad del paciente. Si no se tolera bien la colestiramina 8 g tres veces al día, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día. De forma alternativa, también se puede utilizar carbón activado (no es necesario que los 11 días sean consecutivos a menos que haya necesidad de reducir la concentración de teriflunomida en plasma rápidamente).

Linealidad/No linealidad

La exposición sistémica aumenta de forma proporcional a la dosis tras la administración oral de teriflunomida de 7 a 14 mg.

Características en grupos específicos de pacientes

Sexo, personas de edad avanzada, pacientes pediátricos

Se identificaron varias fuentes de variabilidad intrínseca en sujetos sanos y pacientes con EM según el análisis de PopPK: edad, peso corporal, sexo, raza y niveles de albúmina y bilirrubina. No obstante, el impacto sigue siendo limitado ($\leq 31\%$).

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve y moderada no afectó a la farmacocinética de teriflunomida. Así, no es necesario anticipar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No obstante, teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.3).

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal grave no afecta a la farmacocinética de teriflunomida. Así, no es necesario anticipar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración oral repetida de teriflunomida en ratones, ratas y perros hasta 3, 6 y 12 meses, respectivamente, reveló que la toxicidad afecta principalmente a la médula ósea, los órganos linfoides, la cavidad oral/ tracto gastrointestinal, los órganos reproductores y el páncreas. También se observaron evidencias de efecto oxidativo en los hematíes. Anemia, descenso en el recuento de plaquetas y efectos en el sistema inmunológico, incluyendo leucopenia, linfopenia e infecciones secundarias, estuvieron relacionados con los efectos en la médula ósea y/o los órganos linfoides. La mayoría de efectos reflejan el modo básico de acción del compuesto (inhibición de la división celular). Los animales son más sensibles a la farmacología y, por tanto, a la toxicidad de la teriflunomida que los humanos. Así, se observó toxicidad en animales a exposiciones equivalentes o inferiores a los niveles terapéuticos humanos.

Teriflunomida no fue mutagénica *in vitro* o clastogénica *in vivo*. La clastogenicidad observada *in vitro* se consideró un efecto indirecto relacionado con el desequilibrio de la combinación de nucleótidos provocado por la farmacología de la inhibición de DHO-DH. El metabolito menor TFMA (4-trifluorometilnilina) provocó mutagenicidad y clastogenicidad *in vitro* pero no *in vivo*.

No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.

La fertilidad no resultó afectada en las ratas a pesar de los efectos adversos de teriflunomida en los órganos reproductores masculinos, incluyendo el descenso del recuento de espermatozoides. No hubo malformaciones en la descendencia de las ratas macho a las que se administró teriflunomida antes de su apareamiento con ratas hembra sin tratar. Teriflunomida fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis que están dentro del intervalo terapéutico humano. También se observaron efectos adversos en la descendencia tras la administración de teriflunomida a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia. Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el varón a través del tratamiento con teriflunomida es bajo. La exposición estimada del plasma femenino a través del semen de un paciente tratado se espera que sea 100 veces menor que la exposición del plasma tras 14 mg de teriflunomida oral.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

lactosa monohidrato
almidón de maíz

celulosa microcristalina
almidón glicolato de sodio (tipo A)
hidroxipropilcelulosa
estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

hipromelosa
dióxido de titanio (E171)
talco
macrogol 8000
laca de aluminio carmín índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio-aluminio insertados en estuches (14 y 28 comprimidos recubiertos con película) y envasados en cajas de 14, 28, 84 (3 estuches de 28) y 98 (7 estuches de 14) comprimidos recubiertos con película.

Cada estuche está colocado en una funda protectora.

Estuche de blisters unidos perforados de aluminio-aluminio en cajas de 10x1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 París
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/838/001
EU/1/13/838/002
EU/1/13/838/003
EU/1/13/838/004
EU/1/13/838/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de agosto de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante(s) responsable de la liberación de los lotes

Sanofi Winthrop Industrie
56, Route de Choisy au Bac
F-60205 Compiègne Cedex
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES SOBRE EL SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las características del producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en los primeros 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos .

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN AL USO SEGURO Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El TAC deberá realizar las actividades de farmacovigilancia requeridas y las intervenciones detalladas en el PGR acordado y presentado en Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización así como con las subsiguientes actualizaciones que se acuerden sobre el PGR

Un PGR actualizado se enviará:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Siempre que el plan de gestión de riesgos se modifique, especialmente como resultado de la recepción de nueva información que pueda resultar en un cambio significativo del perfil riesgo/beneficio o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)

Si coincide el envío de un IPS y de una actualización del PGR, se pueden enviar de forma conjunta.

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes de la comercialización en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar con la Autoridad Nacional Competente un programa educacional.

El TAC deberá asegurar que, tras la discusión y el acuerdo con la Autoridad Nacional Competente en cada Estado Miembro donde Aubagio se comercialice, en el momento del lanzamiento y tras el lanzamiento, todos los profesionales sanitarios que puedan utilizar Aubagio reciban lo siguiente:

- Resumen de las Características del Producto (Ficha Técnica)
- Materiales educacionales para los Profesionales Sanitarios
- Tarjeta educacional para pacientes

Los materiales educacionales para Profesionales Sanitarios (PS) incluirán los siguientes elementos clave:

1. Los PS deberán tratar con sus pacientes las precauciones de seguridad de Aubagio detalladas abajo, incluyendo los análisis y precauciones necesarias para el uso seguro, tal como sigue:
 - Riesgo de efectos hepáticos
 - Tests de función hepática son necesarios antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento
 - Educar al paciente sobre los signos y síntomas de enfermedad hepática y la necesidad de que informen a su PS si experimentan alguno de éstos.
 - Riesgo potencial de teratogenicidad
 - Realizar prueba de embarazo antes de iniciar tratamiento
 - Educar a las pacientes en edad fértil de la necesidad de una anticoncepción eficaz antes de iniciar tratamiento y durante el tratamiento con teriflunomida
 - Que informen a su médico inmediatamente si suspenden la terapia contraceptiva, o antes de cambiar de medidas anticonceptivas.
 - Si una paciente se queda embarazada, a pesar del uso de métodos anticonceptivos, deben suspender el tratamiento con teriflunomida y contactar con su médico inmediatamente. El médico debe:
 - Considerar y tratar con la paciente el uso de un procedimiento de eliminación acelerado
 - Solicitar a la paciente que participe en un registro de embarazo (en aquellos países en los que haya un registro de este tipo en marcha)
 - Riesgo de hipertensión
 - Revisar por historia clínica de hipertensión y asegurar que la presión arterial está controlada de forma adecuada durante el tratamiento
 - La necesidad de revisiones de la presión arterial antes de iniciar tratamiento y durante el tratamiento,
 - Riesgo de efectos hematológicos
 - La necesidad de recuentos sanguíneos completos antes del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento, en base a los signos y síntomas.
 - Riesgo de infecciones/infecciones graves
 - Tratar la necesidad de que el paciente contacte con su médico en caso de signos y/o síntomas de infección, o si el paciente está en tratamiento con otros medicamentos que afecten al sistema inmunitario
2. Un recordatorio de proporcionar al paciente una Tarjeta Educativa para Pacientes, incluyendo que rellenen sus datos de contacto y proporcionar tarjetas de reemplazo según sea necesario;
3. Pedir a los pacientes que contacten con su médico especialista en EM y/o Médico de Familia si el paciente experimenta alguno de los signos y síntomas que aparecen en su Tarjeta Educativa para Pacientes;
4. Informar sobre el servicio opcional de recordatorio periódico a los pacientes sobre la necesidad de uso continuado y efectivo de métodos anticonceptivos durante el tratamiento.

La tarjeta educativa para pacientes incluirá los siguientes elementos clave:

1. Un recordatorio tanto a pacientes como a los PS involucrados en su tratamiento, de que los pacientes están siendo tratados con teriflunomida, un medicamento que:
 - Requiere el uso concomitante de métodos anticonceptivos eficaces en mujeres en edad fértil
 - Requiere un test de embarazo antes del inicio de tratamiento
 - Afecta a la función hepática
 - Afecta la recuento de células sanguíneas y al sistema inmunitario
2. Información para la educación del paciente:
 - Prestar atención a ciertos signos y síntomas que sean indicativos de enfermedad hepática o infección, y de que si alguno de éstos ocurre, contacten con su médico inmediatamente.
 - De la necesidad de los tests y procedimientos antes y durante el tratamiento con teriflunomida
 - Recordar a las pacientes que deben avisar a su médico si están en periodo de lactancia
 - Para las mujeres en edad fértil
 - Enfatizar la necesidad del uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriflunomida

- Suspender el tratamiento con teriflunomida inmediatamente si sospechan que pueden estar embarazadas, así como que deben avisar a su médico inmediatamente.
 - Recordar a los pacientes que deben mostrar su Tarjeta Educativa para Pacientes a su médico/PS, especialmente en caso de urgencias médicas o si son tratados por nuevos médicos/PS
 - El anotar la fecha de la primera prescripción y los datos de contacto de su médico
3. Recordar al paciente que debe leer el prospecto detenidamente
4. Si las pacientes se quedan embarazadas:
- Recordar a las pacientes y a los PS sobre el procedimiento acelerado de eliminación
 - Recordar a los pacientes y a los PS sobre el registro de embarazo (en aquellos países en los que esté en marcha)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AUBAGIO 14 mg comprimidos recubiertos con película
teriflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 14 mg de teriflunomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
84 (3 estuches de 28) comprimidos recubiertos con película
98 (7 estuches de 14) comprimidos recubiertos con película
10x1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F – 75008 París
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/838/001 14 comprimidos
EU/1/13/838/002 28 comprimidos
EU/1/13/838/003 84 comprimidos
EU/1/13/838/004 98 comprimidos
EU/1/13/838/005 10x1 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AUBAGIO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

FUNDA PROTECTORA CON ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AUBAGIO 14 mg comprimidos recubiertos con película
teriflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 14 mg de teriflunomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 París
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AUBAGIO 14 mg comprimidos recubiertos con película
teriflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 14 mg de teriflunomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Días

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

Semana 1 (estuches de 14 y 28)

Semana 2 (estuches de 14 y 28)

Semana 3 (estuches de 28)

Semana 4 (estuches de 28)

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F - 75008 París
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AUBAGIO 14 mg comprimidos
teriflunomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis groupe

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER PARA ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AUBAGIO 14 mg

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

AUBAGIO 14 mg comprimidos recubiertos con película teriflunomida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es AUBAGIO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AUBAGIO
3. Cómo tomar AUBAGIO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AUBAGIO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es AUBAGIO y para qué se utiliza

AUBAGIO contiene el principio activo teriflunomida.

Para qué se utiliza AUBAGIO

AUBAGIO se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente.

Qué es la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central (SNC). El SNC está formado por el cerebro y la médula espinal. En la esclerosis múltiple, la inflamación destruye la vaina protectora (mielina) que rodea los nervios del SNC. Esta pérdida de mielina se llama desmielinización. Esto hace que los nervios dejen de funcionar correctamente.

Las personas que sufren la forma recurrente de esclerosis múltiple tendrán ataques repetidos (recidivas) de los síntomas físicos causados por el funcionamiento inadecuado de los nervios. Estos síntomas varían según el paciente, pero normalmente incluyen:

- dificultad para caminar
- problemas de visión
- problemas de equilibrio.

Los síntomas pueden desaparecer completamente tras la recidiva pero, con el tiempo, algunos problemas pueden permanecer. Esto puede provocar discapacidades físicas que pueden interferir con sus actividades diarias.

Cómo funciona Aubagio

Aubagio ayuda a proteger frente a ataques en el sistema nervioso central por parte del sistema inmunitario, limitando el crecimiento de algunas células blancas (linfocitos). Esto limita la inflamación que provoca el daño de los nervios de la EM.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AUBAGIO

No tome AUBAGIO:

- si es alérgico al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si sufre problemas hepáticos graves,
- si está **embarazada**, cree que puede estarlo o está en periodo de lactancia,
- si sufre un problema grave que afecte al sistema inmunológico (por ejemplo, SIDA),
- si tiene problemas graves con la médula ósea o si tiene un número bajo de leucocitos o hematíes en la sangre o un número reducido de plaquetas,
- si sufre una infección grave,
- si tiene problemas renales graves que requieran diálisis,
- si tiene un número demasiado bajo de proteínas en sangre (hipoproteïnemia),

En caso de duda pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar AUBAGIO.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar AUBAGIO si:

- sufre problemas hepáticos; puede que su médico realice análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado antes del tratamiento y durante el tratamiento. Si los resultados de los análisis indican un problema con su hígado, puede que su médico interrumpa el tratamiento con AUBAGIO. Ver sección 4.
- tiene la presión arterial alta (hipertensión), esté o no en tratamiento para controlarla. AUBAGIO puede causar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial de forma regular durante el tratamiento. Ver sección 4.
- va a vacunarse.
- tiene una infección. Antes de que empiece a tomar AUBAGIO, su médico se asegurará de que tiene suficientes leucocitos y plaquetas en la sangre. Dado que AUBAGIO disminuye el número de leucocitos en la sangre, esto puede afectar su capacidad para luchar contra la infección. Puede que su médico realice análisis de sangre para comprobar sus leucocitos si cree que tiene una infección. Ver sección 4.

En ocasiones, AUBAGIO puede provocar algunos problemas con los pulmones o los nervios de brazos o piernas. Para obtener más información, consultar la sección 4.

Si alguno de los casos anteriores le aplica a usted (o no está seguro) pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar AUBAGIO.

Niños y adolescentes

AUBAGIO no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que se desconocen los efectos de este medicamento en este grupo de edad.

Uso de AUBAGIO con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos sin receta.

En especial, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- leflunomida, metotrexato y otros medicamentos que afectan al sistema inmunológico (a menudo denominados inmunodepresores o inmunomoduladores)
- rifampicina (medicamento utilizado para tratar la tuberculosis y otras infecciones)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína para la epilepsia
- hipérico (un medicamento a base de plantas para la depresión)
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida or rosiglitazona para la diabetes
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecan para el cáncer
- duloxetina para la depresión, incontinencia urinaria o en enfermedad del riñón en diabéticos
- alosetrón para los casos graves de diarrea
- teofilina para el asma
- tizanidina, un relajante muscular
- warfarina, un anticoagulante para diluir la sangre (hacerla más fluida) y evitar los coágulos
- anticonceptivos orales (etinilestradiol, levonorgestrel)

- cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacino para infecciones
- indometacina, ketoprofeno para el dolor o las inflamaciones
- furosemida para la enfermedad cardíaca
- cimetidina para reducir el ácido gástrico
- zidovudina para el SIDA
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para la hipercolesterolemia (colesterol alto).
- sulfasalazina para enfermedad inflamatoria del intestino o artritis reumatoide
- colestiramina para colesterol alto o alivio de picores en enfermedad hepática.
- carbón activo para reducir la absorción de medicamentos u otras sustancias.

Embarazo y lactancia

No tome AUBAGIO si está embarazada o cree que podría estar **embarazada**. Si está embarazada o se queda embarazada mientras toma AUBAGIO, aumentará el riesgo de tener un bebé con defectos de nacimiento. Las mujeres en edad fértil no deben tomar AUBAGIO si no están utilizando métodos anticonceptivos fiables.

Informe a su médico si planea quedarse embarazada tras interrumpir el tratamiento con AUBAGIO, ya que antes necesita asegurarse de que la mayor parte de AUBAGIO se ha eliminado de su cuerpo antes de intentar quedarse embarazada. Esta eliminación del fármaco de manera natural puede tardar hasta 2 años. Este periodo de tiempo se puede reducir a unas pocas semanas tomando determinados medicamentos para acelerar la eliminación de AUBAGIO del cuerpo.

En cualquier caso, necesita que su médico confirme, a partir de un análisis de sangre, que el nivel de AUBAGIO en sangre es lo suficientemente bajo como para poder quedarse embarazada.

Para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio póngase en contacto con su médico.

Si sospecha que está embarazada mientras toma AUBAGIO o en los dos años siguientes a finalizar el tratamiento, deberá ponerse en contacto con su médico **de forma inmediata** para realizar una prueba de embarazo. Si la prueba confirma el embarazo, puede que su médico le sugiera un tratamiento con determinados medicamentos para eliminar AUBAGIO del cuerpo lo suficiente y de forma rápida, ya que esto puede disminuir el riesgo para su bebé.

Anticoncepción

Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y tras el tratamiento con AUBAGIO. La teriflunomida permanece en la sangre durante un largo periodo tras dejar de tomarla. Siga tomando medidas anticonceptivas tras interrumpir el tratamiento.

- Siga haciéndolo hasta que los niveles de AUBAGIO en sangre sean lo suficientemente bajos (su médico lo comprobará).
- Consulte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted y en caso de que necesite cambiar de método.

No tome AUBAGIO durante el periodo de lactancia ya que la teriflunomida pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

AUBAGIO puede causar mareo, lo que puede afectar a la capacidad de concentración y reacción. Si está afectado, no conduzca ni utilice máquinas.

AUBAGIO contiene lactosa

AUBAGIO contiene lactosa (un tipo de azúcar). Consulte con su médico antes de tomar este medicamento, si le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares.

3. Cómo tomar AUBAGIO

Un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple supervisará el tratamiento con AUBAGIO.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de un comprimido de 14 mg al día.

Forma/vía de administración

AUBAGIO se administra por vía oral. AUBAGIO se toma cada día en una sola dosis diaria en cualquier momento del día.

El comprimido debe tragar entero con agua.

AUBAGIO puede tomarse con o sin comida.

Si toma más AUBAGIO del que debe

Si ha tomado demasiado AUBAGIO, llame a su médico inmediatamente. Puede ser que experimente efectos adversos similares a los descritos en la sección 4 (a continuación).

Si olvidó tomar AUBAGIO

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con AUBAGIO

No interrumpa el tratamiento ni cambie la dosis de AUBAGIO sin consultarlo antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Con este medicamento pueden producirse los siguientes efectos adversos.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, orina más oscura de lo normal o náuseas y vómitos sin explicación; estos signos pueden indicar un problema hepático y necesitará un análisis de sangre
- infección: esto puede incluir gripe (fiebre o síntomas similares a los de la gripe); infección de senos nasales o garganta; infección de orina (infección del tracto urinario o cistitis); infección de las vías respiratorias (bronquitis); diarrea o sensación de enfermedad (signos de gastroenteritis); úlceras bucales (herpes oral); infección dental; laringitis o infección en los pies por hongos.

Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los anteriores efectos adversos.

Otros efectos adversos incluyen

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

- Dolor de cabeza
- Diarrea, sensación de enfermedad
- Aumento de ALT (aumento de ciertas enzimas hepáticas en la sangre) en los análisis
- Afinamiento del pelo

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

- Gripe, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, dolor de garganta y molestias al tragar, cistitis, gastroenteritis viral, herpes oral, infección dental, laringitis, infección por hongos en el pie
- Valores de laboratorio: se ha observado una disminución en el número de glóbulos rojos (anemia), cambios en el hígado y glóbulos blancos en los análisis (ver sección 2), así como incrementos en una enzima muscular (creatinin fosfoquinasa)
- Reacciones alérgicas leves
- Sensación de ansiedad

- Agujetas, sensación de debilidad, entumecimiento, cosquilleo o dolor en la parte baja de la espalda o la pierna (ciática); sensación de entumecimiento, ardor, cosquilleo o dolor en manos y dedos (síndrome del túnel carpiano)
- Palpitaciones
- Aumento de la presión arterial
- Sensación de enfermedad (vómitos), dolor dental, dolor en la región abdominal superior
- Erupción, acné
- Dolor en tendones, articulaciones, huesos, dolor muscular (dolor musculoesquelético)
- Necesidad de orinar más a menudo de lo normal
- Periodos abundantes
- Dolor
- Pérdida de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia)
- Aumento de la sensibilidad, especialmente en la piel; dolor punzante o pulsátil en uno o más nervios; problemas en los nervios de brazos y piernas (neuropatía periférica)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial)

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

Se han comunicado casos de reacciones alérgicas, reacciones cutáneas graves, úlceras bucales, inflamación del páncreas (pancreatitis), e infecciones graves incluyendo sepsis con teriflunomida

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de AUBAGIO

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, la funda protectora y el estuche después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de AUBAGIO

- El principio activo es teriflunomida. Cada comprimido contiene 14 mg de teriflunomida.
- Los demás componentes son lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio (tipo A), hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), talco, macrogol 8000, laca de aluminio carmín índigo (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película (comprimidos) AUBAGIO 14 mg son de color azul claro o azul pastel, tienen forma pentagonal, una impresión en un lado ('14') y un logotipo corporativo grabado en el otro lado.

AUBAGIO está disponible en cajas de cartón que contienen:

- 14, 28, 84 y 98 comprimidos en estuches con blisters de aluminio integrados;
- 10x1 comprimido en blisters de aluminio perforados unidos.

Puede solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
F-75008 París
Francia

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tel/Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

БългарияSanofi-Aventis Bulgaria EOOD Тел: +359 2
9705300**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Genzyme GmbH

Tel: 0800-0436996

Tel. aus dem Ausland: +49 6102 3674 0

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

Genzyme, S.L.U.

Tel: +34 93 485 94 00

sanofi-aventis S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Genzyme S.A.S.

Tél: +33 (0) 825 825 863

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)

Tel: +44 (0) 1865 405200

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Genzyme Srl

Tel: +39 059 349 811

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“

Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 35 699 1200

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 42 20 100

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0) 8 634 5000

Latvia

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS POR LOS QUE SE RECOMIENDA LA
MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES
DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre el informe periódico de seguridad (IPS) para TERIFLUNOMIDA, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Reacciones cutáneas graves

Han habido dos (2) casos de síndrome de Stevens-Johnson y dos (2) casos de exfoliación cutánea notificados durante el periodo de revisión, y siete (7) casos de síndrome de Stevens-Johnson y 27 casos de exfoliación cutánea acumulados. Tras la revisión de los casos pos-comercialización con enfermedades cutáneas graves (potencialmente síndrome de Stevens-Johnson), se ha observado que no se puede excluir la causalidad potencial de teriflunomida en los casos en los que está disponible la información sobre el tiempo hasta la aparición, sobre retirada / re-exposición y suspensión del tratamiento con teriflunomida.

Pancreatitis

Han habido ocho (8) casos de pancreatitis notificados durante el periodo de revisión, y 18 casos acumulados. Tras la revisión de los casos pos-comercialización de pancreatitis, así como la revisión de los datos de los ensayos clínicos, señales estadísticas y epidemiología, el PRAC considera que no se puede excluir la causalidad potencial de teriflunomida en los casos en los que está disponible la información sobre el tiempo hasta la aparición, sobre retirada / re-exposición y suspensión del tratamiento con teriflunomida.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad (inmediata y diferida), algunos de los cuales fueron graves, como anafilaxia y angioedema, pos-comercialización. El PRAC considera que no se puede excluir la causalidad potencial de teriflunomida en los casos en los que está disponible la información sobre el tiempo hasta la aparición, sobre retirada / re-exposición y suspensión del tratamiento con teriflunomida. A dos (2) pacientes se les realizó el procedimiento acelerado de eliminación, sin embargo el resultado no se conoce para estos pacientes.

Cefalea

Hay un total de 2179 casos acumulados de reacciones adversas graves notificadas por diferentes fuentes pos-comercialización. Tras la revisión de los casos pos-comercialización de cefalea, así como la revisión de los datos de los ensayos clínicos (estudios controlados con placebo), el PRAC considera que hay una tendencia hacia una asociación de causalidad entre teriflunomida y la cefalea.

Aumento en la creatinin fosfoquinasa (CPK) sérica

Los casos notificados junto con el mayor número de casos de aumentos de la CPK o eventos asociados en el conjunto de los ensayos clínicos (7mg / 14mg) muestran una clara tendencia hacia una asociación de causalidad. El aumento de la CPK está catalogado como una reacción adversa grave común en la sección 4.8 de la Ficha Técnica de leflunomida (Arava). Tras la revisión de los casos pos-comercialización de incremento de la CPK, así como la revisión de los datos de los ensayos clínicos (estudios controlados con placebo), el PRAC considera que hay una tendencia hacia una asociación de causalidad con teriflunomida.

Artralgia

Los datos de los ensayos clínicos muestran una tendencia a más eventos en el conjunto del grupo de teriflunomida (7mg / 14mg) comparado con el grupo de placebo. Los casos notificados junto con el mayor número de casos de artralgia o eventos relacionados en los ensayos clínicos muestran una clara tendencia hacia una asociación de causalidad. Tras la revisión de los datos de los ensayos clínicos, el PRAC considera que hay una tendencia hacia una asociación de causalidad con teriflunomida.

Palpitaciones

En los estudios controlados con placebo, se notificaron casos de palpitaciones en >1%, más a menudo en el brazo de teriflunomida 7mg (no en el brazo de teriflunomida 14mg) comparado con placebo. Tras la revisión de los datos de los ensayos clínicos, el PRAC considera que hay una tendencia hacia una asociación de causalidad con teriflunomida.

Sepsis

De forma acumulada hay un total de 24 casos (todos catalogados como graves) relacionados con 22 eventos de sepsis (una septicemia por herida y una sepsis urinaria), de los cuales cinco tuvieron resultado mortal y uno tuvo serio peligro para la vida. Los 5 pacientes que fallecieron debido a la sepsis (4 debido a infección del tracto urinario y 1 secundario a úlceras de decúbito), tenían esclerosis múltiple avanzada y estaban polimedicados. El PRAC considera que hay suficiente evidencia para concluir que la aparición de infecciones graves durante el tratamiento con teriflunomida puede resultar en la aparición de sepsis.

Neuropatía periférica

En los estudios controlados con placebo, ha habido un total de 17 casos de neuropatía periférica, confirmados mediante estudios de conductividad nerviosa, de un total de 898 pacientes tratados. De estos 17 pacientes, hubo un total de 5 que suspendieron el tratamiento.

Por tanto, de acuerdo a los datos disponibles sobre teriflunomida, el PRAC considera necesario los cambios en la información del producto.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la Autorización de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para TERIFLUNOMIDA, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene TERIFLUNOMIDA es favorable condicionado a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen los términos de la Autorización de Comercialización.