

**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, grabado con (14) en un lado y un logotipo corporativo grabado en el otro lado. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** AUBAGIO está indicado en para 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 teriflunomida 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. Teriflunomida 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 teriflunomida 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, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (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 hipoproteinemias graves, 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/transaminasa glutámico-pirúvica sérica (ALT/SGPT); Recuento sanguíneo completo incluyendo recuento de leucocitos y recuento de plaquetas. *Durante el tratamiento:* Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorizar: Presión arterial: Controlar de forma periódica. Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico-pirúvica sérica (ALT/SGPT): Las enzimas hepáticas se deben evaluar cada dos semanas durante los primeros 6 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 un control semanal. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas clínicos (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. 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 y/o que consuman cantidades importantes de alcohol pueden tener mayor riesgo de desarrollar enzimas hepáticas aumentadas al tomar teriflunomida y deben ser monitorizados estrechamente por si mostraran signos de enfermedad hepática. Hipoproteinemia: 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 teriflunomida 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 teriflunomida, 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 teriflunomida 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: Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con teriflunomida durante la poscomercialización. Se han notificado casos de EPI y empeoramiento de EPI preexistente durante el tratamiento con teriflunomida, el compuesto original de teriflunomida. El riesgo de padecer EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con teriflunomida. EPI puede suceder de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento con una presentación clínica variable. EPI puede resultar mortal. Los síntomas pulmonares, de nueva aparición o empeoramiento de los mismos, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploraciones complementarias, según proceda. Si fuera necesaria la interrupción del tratamiento, se debe considerar el inicio de un procedimiento de eliminación acelerada. 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 teriflunomida, el compuesto original, también se han notificado casos muy raros de reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS). En caso de estomatitis ulceroosa, 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). Se han notificado casos nuevos de psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa) y empeoramiento de la psoriasis preexistente durante el uso de teriflunomida. Se podría considerar la retirada del tratamiento y el inicio de un método de eliminación acelerada teniendo en cuenta la enfermedad y los antecedentes médicos del paciente. 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 teriflunomida 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 glatirámero 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 glatirámero, no se requiere un periodo de espera al iniciar teriflunomida tras interferón beta o acetato de glatirámero, o al iniciar interferón beta o acetato de glatirámero tras teriflunomida. Debido a la larga semivida de teriflunomida, 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 semanas (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 de AUBAGIO contienen lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Interferencia con la determinación de niveles de calcio ionizado: La medición de los niveles de calcio ionizado podrían mostrar falsas disminuciones de los valores cuando un paciente se esté tratando con teriflunomida y/o teriflunomida (el metabolito activo de la teriflunomida), 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 teriflunomida o teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero ajustado a la albúmina. **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, C2C8, 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  $C_{max}$  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, pacitaxel, 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  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-24</sub> medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-24</sub> 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  $C_{max}$  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, alossetron, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos medicamentos. 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  $C_{max}$  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 polipeptido transportador de aniones orgánicos B1 y B3 (OATP1B1/B3): Hubo un incremento de la  $C_{max}$  y el AUC medios de la rosvastatina (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 rosvastatina en plasma en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Para rosvastatina, 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 relativos al uso 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 otros 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. Teriflunomida está contraindicada durante la lactancia materna (ver sección 4.3). **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 teriflunomida, el compuesto original, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar de manera adecuada se puede ver 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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. **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

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		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 <sup>a</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia <sup>a</sup> , anemia	Trombocitopenia leve (plaquetas <100 G/l)			Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angioedema
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, ciática, síndrome del túnel carpiano,	Hiperestesia, neuralgia, neuropatía periférica			
Trastornos cardiacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión <sup>b</sup>				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Dolor en la zona superior del abdomen, vómitos, dolor dental				Pancreatitis, Estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada	Gamma glutamiltransferasa (GGT) elevada <sup>a</sup> , Aspartato aminotransferasa elevada <sup>a</sup>				Hepatitis aguda
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Dislipemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, acné	Trastorno en las uñas			Reacciones cutáneas graves <sup>a</sup> Psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa) <sup>b</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, mialgia, altralgia				
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor Astenia <sup>a</sup>				
Exploraciones complementarias		Peso disminuido Recuento disminuido de neutrófilos <sup>a</sup> , Recuento disminuido de leucocitos <sup>b</sup> Creatin fosfoquinasa en sangre elevada				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor post-traumático			

<sup>a</sup>: consultar la sección descripción detallada. <sup>b</sup>: ver sección 4.4.

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: 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

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%)

(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). **Astenia:** En estudios controlados con placebo, las frecuencias para la astenia fueron del 2,0%, 1,6% y 2,2% en el grupo placebo, teriflunomida 7 mg y teriflunomida 14 mg, respectivamente. **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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobre dosis:** 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). **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 carmin índigo (E132). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blisteres de poliamida/aluminio/poli(cloruro de vinilo)-aluminio insertados en estuche de 28 comprimidos recubiertos con película. Cada estuche está colocado en una funda protectora. **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/1/13/838/002. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 26 de agosto de 2013. Fecha de la última renovación: 28 de mayo de 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Octubre 2019. **Representante Local:** Sanofi-Aventis, S.A. C/Josep Pla, 2 - 08019 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** AUBAGIO 14 mg comprimidos recubiertos con película - 28 comprimidos (CN: 700742.5). PVP notificado: 1.109,09 €. PVP IVA notificado: 1.153,45 €. Financiado por el SNS. Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**