VENTA BAJO RECETA

Vía Oral

**Comprimidos Recubiertos** 

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 14 mg contiene: Teriflunomida 14 mg, Lactosa monohidrato 76,0 mg, Celulosa microcristalina 10,5 mg, Almidón glicolato de sodio 7,5 mg, Hidroxipropilcelulosa 3,5 mg, Almidón Pregelatinizado 38,0, Estearato de magnesio 0,5 mg, Alcohol Polivinílico 1,8 mg, Dióxido de Titanio 1,125 mg, Polietilenglicol 0,909 mg, Talco 0,666 mg.

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresor selectivo Código ATC: L04AK02

(FM) remitente recurrent

INDICACIONES FUNOMID está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Efectos Farmacodinámicos

Mecanismo de Acción Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidro-orotato-deshidrogenasa (DHO-DH), necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina. Como consecuencia de la inhibición, 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

Sistema inmunológico
Efectos en el número de globulos blancos en la sangre: en los estudios publicados controlados mediante placebo, Teriflunomida 14 mg una vez al día provocó una leve reducción media en el recuento de linfocitos, de menos de 0,3x10º/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

estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

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% IC.

## Efecto en la función renal

En estudios publicados 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.

### 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

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

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 t1/2z fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de

Tras una sola administración IV, la eliminación total de Teriflunomida del cuerpo es de 30,5

## 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 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 esma 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).

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

### Poblaciones especiales

Sexo y personas de edad avanzada 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 (≤ 31%)

## 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

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.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

### En adultos, la dosis recomendada de Funomid es de 14 mg una vez al día. Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

Población de edad avanzada

Poblaciones especiales

## Teriflunomida se debe utilizar con precaución en pacientes de 65 ó 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. No será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada.

## Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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.

## Forma de administración

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

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  $\label{parameters} \mbox{Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C)}.$ 

### 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. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Mujeres en periodo de lactancia. 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. 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.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 con Teriflunomida se debe monitorizar: Presión arterial

o Controlar de forma periódica

 Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT) o Las enzimas hepáticas se deben evaluar al menos cada cuatro semanas durante los

primeros 6 meses de tratamiento, y después regularmente. o Se debe considerar realizar monitorización adicional cuando Funomid se administra en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, junto con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o según los síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/ o orina oscura. En estos pacientes, las enzimas hepáticas se deberían evaluar cada dos semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y a partir de entonces, al menos cada 8 semanas durante al menos 2 años desde el inicio del tratamiento

o 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 (por ejemplo infecciones) durante el tratamiento.

Muy

Frecuentes

Sistema de

de órganos

Clasificación

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

Poco

cualquier momento tras la interrupción del tratamiento con Teriflunomida.

### Efectos hepáticos

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con Teriflunomida. Este aumento se observa mayoritariamente durante los 6 primeros meses de Se han observado casos de daño hepático inducido por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con Teriflunomida, a veces potencialmente mortales. La

mayoría de los casos de DILI se produjeron con un tiempo de aparición de varias semanas o varios meses después del inicio del tratamiento con Teriflunomida, pero DILI también puede ocurrir con el uso prolongado. El riesgo de aumento de las enzimas hepáticas y DILI con Teriflunomida podría ser mayor en pacientes con trastorno hepático preexistente, tratamiento concomitante con otros medicamentos hepatotóxicos, y/o consumo de cantidades importantes de alcohol. Los

pacientes deben ser por tanto monitorizados estrechamente por si mostraran signos y Si se sospecha daño hepático, se debe suspender el tratamiento con Teriflunomida v considerar el procedimiento de eliminación acelerada. Se debe interrumpir el tratamiento

con Teriflunomida si se confirma un aumento de las enzimas hepáticas (más de 3 veces el

En caso de interrupción del tratamiento, se deben realizar pruebas hepáticas hasta la normalización de los niveles de transaminasas

## 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. 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.

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. No obstante, debido al efecto inmunomodulador de

Teriflunomida, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Teriflunomida 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 Teriflunomida que notifiquen a un médico si sufren síntomas de infección. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento con Teriflunomida 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 Teriflunomida.

### Reacciones respiratorias Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) así como casos de hipertensión pulmonar con Teriflunomida durante la poscomercialización.

El riesgo puede aumentar en pacientes con antecedentes de EPI. 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.

<u>Efectos hematológicos</u>
Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos (< 15% de los niveles basales). Como precaución, debe haber un hemograma completo reciente disponible, que incluya fórmula leucocitaria y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con Teriflunomida y se debe valorar el hemograma completo durante el tratamiento con teriflunomida 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 para reducir los niveles de Teriflunomida en plasma. En caso de reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe interrumpir

el tratamiento con Teriflunomida y cualquier tratamiento mielosupresor simultáneo y se debe considerar un procedimiento de eliminación acelerada.

## Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas veces mortales, con Teriflunomida incluvendo síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas

Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas (estomatitis ulcerosa) que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica síndrome de Lyell, o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos), 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

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

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con Teriflunomida. La mayoría de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con Teriflunomida. Sin embargo, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con Teriflunomida desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Teriflunomida y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

## Dos estudios clínicos publicados han mostrado que la vacunación con antígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (reexposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con Teriflunomida. 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

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 glatiramer 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 Teriflunomida

Según los datos clínicos relacionados con la administración simultánea de Teriflunomida con interferón beta o acetato de glatiramer, no se requiere un periodo de espera al iniciar Teriflunomida tras interferón beta o acetato de glatiramer, o al iniciar interferón beta o acetato de glatiramer 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 Teriflunomida se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar pacientes de natalizumab a Teriflunomida

Según la vida media 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 Teriflunomida 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 t1/2z fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Si se decide interrumpir el tratamiento con Teriflunomida, 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 Teriflunomida. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

Ya que los comprimidos de FUNOMID 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.

## Interferencia con la determinación de niveles de calcio ionizado

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

## 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

## 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

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  $C_{\rm m\acute{a}x}$  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

### Efecto de Teriflunomida en los anticonceptivos orales: 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de Levonorgestrel

Hubo un incremento de la  $C_{máx}$  y el AUC $_{0.24}$  medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la  $C_{máx}$  y el AUC $_{0.24}$  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: cafe ína

precaución durante el tratamiento con teriflunomida

Las dosis repetidas de Teriflunomida redujeron la  $C_{\rm max}$  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, alosetron, 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.

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

## 410 mm x 320 mm

Muy raras Frecuencia no

conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina,

Efecto de Teriflunomida en BCRP y/ o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 v 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 Fertilidad, embarazo y lactancia

<u>Uso en varones</u> Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con Teriflunomida es bajo.

Existen datos limitados sobre la utilización de Teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo

Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo. 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 interrumpir Funomid y 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 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

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.

## 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

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

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

## Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad. Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La influencia de Teriflunomida 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

EM (esclerosis múltiple recurrente, EMR).

**REACCIONES ADVERSAS** Teriflunomida es el metabolito principal de Leflunomida El perfil de seguridad de Leflunomida en pacientes que sufren de artritis reumatoidea y artritis psoriásica puede ser pertinente a la hora de prescribir Teriflunomida en pacientes con EM.

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

nfrecuentemente condujeron a la interrupción del tratamiento. Fue evaluado Teriflunomida en un total de 2267 pacientes expuestos a Teriflunomida (1155 con Teriflunomida 7 mg y 1112 con Teriflunomida 14 mg) una vez al día durante una controlados con placebo (1045 y 1002 pacientes para Teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente) y un estudio con comparador activo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con Teriflunomida) en pacientes adultos con formas recurrentes de

Las reacciones adversas notificadas con Teriflunomida se muestran a continuación. Las frecuencias se definieron según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 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.

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		Neutropeniab,	Trombocitopenia		
sangre y del sistema linfático		Anemia	leve (plaquetas < 100 G/I)		
Trastornos del		Reacciones	Reacciones		
sistema inmunológico		alérgicas leves	de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angioedema		
Trastornos		Ansiedad			
psiquiátricos Trastornos del	Cefalea	Parestesia,	Hiperestesia,		
sistema nervioso	Ocidiod	Ciática, Síndrome del túnel carpiano,	Neuralgia, Neuropatía periférica		
Trastornos cardiacos		Palpitaciones			
Trastornos		·			
vasculares Trastornos		Hipertensión <sup>b</sup>	Enfermedad		Hipertensión
respiratorios, torácicos y mediastínicos			pulmonar intersticial		pulmonar
Trastornos	Diarrea,	Dolor en la	Estomatitis,		
gastro- intestinales	Náuseas	región abdominal, superior, Vómitos, Dolor dental	Colitis, Pancreatitis		
Trastornos hepatobiliares	Elevación de la alanina amino- transferasa (ALT) <sup>b</sup>	Elevación de la gamma glutamil- transferasa (GGT) <sup>b</sup> , Elevación de la aspartato amino- transferasa <sup>b</sup>		Hepatitis aguda	Daño hepátic inducido por fármacos (DII
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Dislipemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné	Trastorno de las uñas, Psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa <sup>a,b</sup> ), Reacciones cutáneas graves <sup>a</sup>		
Trastornos		Dolor			
musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Musculo- esquelético, Mialgia, artralgia			
Trastornos		Polaquiuria			
renales y					
urinarios Trastornos del aparato reproductor y		Menorragia			
de la mama Trastornos		Dolor Astaria			
generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, Asteniaª			
Exploraciones complementarias		Disminución de peso, Recuento disminuido de neutrófilos <sup>5</sup> , Recuento disminuido de leucocitos <sup>5</sup> , Elevación de la creatin fosfoquinasa sérica			
Lesiones		,	Dolor		
traumáticas, intoxicaciones y complicaciones			postraumático		

ver "Advertencias y Precauciones"

terapéuticos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento de pelo, pérdida de nsidad, 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

detectó lo siguiente:	s controlados mediante	e placebo en pacientes adultos se				
Aumentos de ALT (basados en datos de laboratorio) según estatus basal – Seguridad en los pacientes de los estudios publicados 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%)				

4 / 994 (0,4%)

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

3 / 999 (0,3%)

### interrupción del tratamiento. El tiempo de recuperación osciló entre meses y años. Efectos de la presión sanguínea En los estudios controlados mediante placebo en pacientes adultos se estableció lo

> 20 LSN

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

En estudios publicados controlados por placebo en pacientes adultos, no se observaron incrementos en infecciones graves con Teriflunomida 14 mg (2,7%) en comparación con

la presión arterial sistólica fue de > 140 mm Hg en el 19,9% de los pacientes que recibieron

## placebo (2,2%). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0,2% de cada grupo. Se han notificado poscomercialización infecciones graves incluyendo sepsis, en algunos casos

Neuropatía periférica

Efectos hematológicos En los ensayos publicados placebo-control con Teriflunomida en pacientes adultos, 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.

En los estudios publicados controlados mediante placebo en pacientes adultos, 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 pivotales controlados mediante placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de

conducción nerviosa fue del 1,9% (17 pacientes de 898) con14 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 publicados. El riesgo de malignidad, especialmente en los trastornos

linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunas otras sustancias que afectan al sistema

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con Teriflunomida

## inmunológico (efecto de clase). Reacciones cutáneas graves

Teriflunomida 14 mg, respectivame

En estudios publicados controlados con placebo en pacientes adultos, las frecuencias de la astenia fueron el 2,0%, 1,6% y 2,2% en el grupo placebo, Teriflunomida 7 mg y

## En estudios publicados controlados con placebo, las frecuencias de psoriasis fueron del 0,3%, 0,3% y 0,4% en el grupo placebo, Teriflunomida 7 mg y Teriflunomida 14 mg,

poscomercialización.

Se han notificado con baja frecuencia casos de pancreatitis en el entorno poscomercialización con Teriflunomida en adultos, incluidos casos de pancreatitis necrotizante y pseudoquiste pancreático. Los eventos pancreáticos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con Teriflunomida, lo que puede llevar a la hospitalización y/o requerir un tratamiento correctivo

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación en humanos con Teriflunomida. 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 activado no necesita hacerse en días consecutivos.

Línea Gratuita Nacional: 0-800-333-0160 **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO** Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en su envase original.

En Argentina: comunicarse con los Centros de Toxicología Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Ante la eventualidad de una sobredosificación acudir al Hospital más cercano.

**PRESENTACIÓN** Frasco conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

En Argentina: Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 59.006 Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica

"Este medicamento debe expenderse bajo receta médica y no puede repetirse sin una

En Argentina: "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la

# Laboratorio Varifarma S.A.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Mayo 2024 En Ecuador:

Varifarma Ecuador SA., Quito - Ecuador

Buenos Aires, Argentina.

Importado y Distribuido por:

Venta bajo receta médica

