

Propósito de información para los profesionales de la salud

FUNOMID

Teriflunomida 14 mg

Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA
Via Oral

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 mg, 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

INDICACIONES

FUNOMID está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente.

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 estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

Sistema inmunológico

Efectos en el número de glóbulos 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 0,3x10⁹/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% 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 (PK/PD) utilizando datos de voluntarios sanos y pacientes con EM, surge una lenta aproximación a la concentración estacionaria (se dice, 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 intacto 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 11/2^{ta} 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 mLh.

Procedimiento de eliminación acelerada: Colestiramina y carbón activado

La eliminación de la Teriflunomida 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, 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

Uso en varones

Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con Teriflunomida es bajo.

Embarazo

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 ya 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. 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 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 período de lactancia.

Fertilidad

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 femenina.

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 y utilizar máquinas.

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 infrecuentemente 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 mediana de duración de aproximadamente 672 días en cuatro estudios publicados 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 EM (esclerosis múltiple recurrente, EMRR).

Las reacciones adversas notificadas con Teriflunomida 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 estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de gravedad.

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.

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%).

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.

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

Adultos

En adultos, la dosis recomendada de Funomid es de 14 mg una vez al día.

Producto de uso delicado. Administrarse por prescripción y vigilancia médica.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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.

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.

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 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.

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 período 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 esta 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

Durante el tratamiento con Teriflunomida se debe monitorizar:

• Presión arterial

• Controlar de forma periódica

• Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)

• Las enzimas hepáticas se deben evaluar al menos cada cuatro semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y después regularmente.

• Se debe considerar realizar monitorización adicional cuando Funomid se administre 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.

• 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.

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.

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 tratamiento.

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 síntomas de daño hepático.

Si se sospecha daño hepático, se debe suspender el tratamiento con Teriflunomida y 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 LSN).

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

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. Debe controlarse 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, 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. No obstante, debido al efecto inmunomodulador de Teriflunomida y, en 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 los persistentes 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). 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 incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ), neurólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas (estomatitis ulcerosa) que aumenten la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson, neurólisis 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 Teriflunomida.

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 interrupción del tratamiento con Teriflunomida si el aclaramiento de las sustancias, puede tardar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en

Neuropatía periférica

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.

Vacunación

Dos estudios clínicos publicados han mostrado que la vacunación con antígenos inactivados (primera vacunación), a un ritmo de generalizada de la piel (síndrome de Stevens Johnson, neurólisis 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 Teriflunomida.

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 interrupción del tratamiento con Teriflunomida si el aclaramiento de las sustancias, puede tardar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en

Neuropatía periférica

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.

Vacunación

Dos estudios clínicos publicados han mostrado que la vacunación con antígenos inactivados (primera vacunación), a un ritmo de generalizada de la piel (síndrome de Stevens Johnson, neurólisis 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 Teriflunomida.

410 mm x 320 mm

conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefalor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

Efecto de Teriflunomida en BCRP y o sustratos del polipeptido transportador de aniones orgánicos BT1 y B3 (OATP1B1/B3):
Hubo un incremento de la C_{max} 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, nateginida, repaglinida, ritonavir), 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
Uso en varones
Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con Teriflunomida es bajo.

Embarazo
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 ya 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