

Terflimida

Teriflunomida 14 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vía de administración oral

Venta bajo receta - Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **TERFLIMIDA** contiene: Teriflunomida 14 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, Opadry II white.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo. Clasificación ATC: L04AA31.

INDICACIONES

TERFLIMIDA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores con Esclerosis Múltiple (EM) remitente recurrente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH), que se conecta funcionalmente con la cadena respiratoria. Como consecuencia de la inhibición, Teriflunomida generalmente reduce la proliferación de células que se dividen rápidamente y que dependen de 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.

Propiedades farmacodinámicas

Sistema inmunológico

Efectos en el número de células inmunológicas en la sangre

En los estudios controlados mediante placebo, Teriflunomida 14 mg una vez al día provocó una leve reducción media en el recuento de linfocitos de menos de 0,3 x 10⁹/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 IC 90%.

Efecto en las funciones tubulares renales

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Teriflunomida ha sido demostrada en dos estudios controlados con placebo, que evaluaron las dosis únicas diarias de Teriflunomida 7 mg y 14 mg en pacientes con EMR (Esclerosis Múltiple recurrente).

Un total de 1088 pacientes con EMR fueron aleatorizados en el estudio 1 para recibir 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) de Teriflunomida o placebo (n=363) durante 108 semanas. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM (basado en los criterios de McDonald, 2001), mostraron un curso clínico recurrente con o sin progresión y experimentaron, al menos, 1 recidiva en el año anterior al ensayo; al menos, 2 recidivas en los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación de ≤ 5,5 en la escala expandida de estado de discapacidad (EDSS, por su sigla en inglés). La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían Esclerosis Múltiple remitente-recurrente (EMRR) (91,5%), pero un subgrupo de pacientes cursaba con secundaria progresiva (4,7%) o esclerosis progresiva con recidiva (3,9%). La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4 con un 36,2% de los pacientes con lesiones realizadas con gadolinio (Gd) en la basal. La mediana de EDSS en el momento basal fue de 2,50; 249 pacientes (22,9%), tenían un EDSS > 3,5 en la basal. La media de la duración de la enfermedad, desde los primeros síntomas fue de 8,7 años. La mayoría de los pacientes (73%) no habían recibido medicación modificadora del curso de la enfermedad durante los dos años previos de entrar en el estudio. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 1. Un total de 1169 pacientes con EMR fueron aleatorizados en el estudio 2 para recibir 7 mg (n=408) o 14 mg (n=372) de Teriflunomida o placebo (n=389) para una duración de tratamiento variable que finalizaba 48 semanas después del último paciente aleatorizado. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM (basado en los criterios de McDonald, 2005), mostraron un curso clínico recurrente con o sin progresión, y experimentaron, al menos, 1 recidiva en el año anterior al ensayo o, al menos, 2 recidivas en los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación EDSS ≤ 5,5.

La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían EMRR (97,5%), pero un subgrupo de pacientes cursaba con secundaria progresiva (0,8%) esclerosis progresiva con recidiva (1,7%). La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4. No hay datos del número de lesiones realizadas con Gd en el momento basal. La mediana de EDSS en el momento basal fue de 2,50; 298 pacientes (25,5%) tenían un EDSS > 3,5 en la basal. La media de la duración de la enfermedad, desde los primeros síntomas fue de 8,0 años. La mayoría de los pacientes (67,2%) no habían recibido medicación modificadora del curso de la enfermedad durante los dos años previos de entrar en el estudio. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales resultados (para la dosis aprobada, población ITT)

	Estudio 1		Estudio 2	
	Teriflunomida 14 mg (N=358)	Placebo (N=363)	Teriflunomida 14 mg (N=370)	Placebo (N=388)
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recidivas	0,37	0,54	0,32	0,50
Diferencia entre riesgos (IC 95%)	-0,17 (-0,26 a -0,08)***		-0,18 (-0,27 a -0,09) ***	
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la semana 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC 95%)	0,72 (0,58- 0,89)**		0,63 (0,50- 0,79)***	
Porcentaje de progresión de la discapacidad mantenida durante 3 meses en la semana 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC 95%)	0,70 (0,51- 0,97)*		0,68 (0,47- 1,00)*	
Porcentaje de progresión de la discapacidad mantenida durante 6 meses en la semana 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC 95%)	0,75 (0,50- 1,11)		0,84 (0,53- 1,33)	
Variable clínica de RMN			No medido	
Cambio (DE) en BOD¹ Semana 108	0,72	2,21	-	
<i>Cambio relativo a placebo</i>	67%***			
Valor medio del número de lesiones realizadas con Gd semana 108	0,38	1,18		
<i>Cambio relativo a placebo (IC 95%)</i>	-0,80 (-1,20 a -0,39)****		-	
Número de lesiones activas únicas por exploración	0,75	2,46		
<i>Cambio relativo a placebo (IC 95%)</i>	69% (59- 77%)****			

****p<0,0001; ***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05 comparado con placebo

¹ Carga de la enfermedad: volumen de la lesión total (T2 y T1 hipointensas) en ml.

Eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad

Se observó un efecto de tratamiento consistente en las recidivas y la progresión de la discapacidad mantenida durante 3 meses en un subgrupo de pacientes en el estudio 1 (n=127) con elevada actividad de la enfermedad. Debido al diseño del estudio, elevada actividad de la enfermedad fue definida como 2 o más recidivas en un año, y con una o más lesiones realizadas con Gd en la RM cerebral. No fue realizado un análisis de subgrupo similar en el estudio 2 ya que no se obtuvieron datos de RM.

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

En un tercer estudio, doble ciego, controlado con placebo se evaluó una dosis diaria de Teriflunomida 7 mg y 14 mg, durante un máximo de 108 semanas, en pacientes con un primer evento clínico desmielinizante (mediana de edad 32,1 años). La variable principal fue el tiempo hasta un segundo episodio clínico (recaída). Un total de 618 pacientes fueron aleatorizados para recibir 7 mg (n=205) o 14 mg (n=216) de Teriflunomida o placebo (n=197). El riesgo de un segundo evento clínico en 2 años fue de un 35,9% en el grupo controlado con placebo y de un 24% en el grupo de Teriflunomida 14 mg (*Hazard ratio*: 0,57, IC 95%: 0,038- 0,87, *p*=0,0087). Los resultados del estudio 3 confirmaron la eficacia de Teriflunomida en EMRR (incluyendo EMRR temprana con un primer evento clínico desmielinizante y lesiones RM disseminadas en el tiempo y el espacio).

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

Población pediátrica

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

El estudio 3 fue un estudio interacional, doble ciego, controlado con placebo en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con EM remitente recurrente que evaluó las dosis de Teriflunomida una vez al día (ajustadas para alcanzar una exposición equivalente a la dosis de 14 mg en adultos) hasta 96 semanas seguido de una extensión abierta. Todos los pacientes habían experimentado al menos 1 recaída durante 1 año o al menos 2 recaídas durante 2 años previos al estudio. Se realizaron evaluaciones neurológicas en la selección y cada 24 semanas hasta la finalización, y en visitas no programadas por sospecha de recaída. Los pacientes con una recaída clínica o actividad alta en RM de al menos 5 nuevas lesiones o lesiones que han aumentado de tamaño en T2 en 2 exploraciones consecutivas se cambiaron antes de las 96 semanas a la extensión abierta para asegurar un tratamiento activo. La variable primaria fue el tiempo transcurrido hasta la primera recaída clínica después de la aleatorización. El tiempo hasta la primera recaída clínica confirmada o actividad alta en RM, lo que ocurra primero, se definió previamente como un análisis de sensibilidad porque incluye condiciones clínicas y de RM que califican para el cambio al período abierto.

Un total de 166 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir Teriflunomida (n = 109) o placebo (n = 57). Al entrar, los pacientes del estudio tenían una puntuación EDSS ≤5,5; la edad media fue de 14,6 años; el peso medio fue de 58,1 kg; la duración media de la enfermedad desde el diagnóstico fue de 1,4 años; y la media de las lesiones realizadas con Gd en T1 en la RM fue de 3,9 lesiones al inicio del estudio.

Todos los pacientes tenían EM remitente recurrente con una mediana de puntuación EDSS al inicio del estudio de 1,5. El tiempo medio de tratamiento fue de 362 días con placebo y 488 días con Teriflunomida. El cambio del tratamiento doble ciego al tratamiento abierto debido a la actividad alta de la RM fue más frecuente de lo previsto, y más frecuente y más temprano en el grupo de placebo que en el grupo de Teriflunomida (26 % con placebo, 13 % con Teriflunomida).

La Teriflunomida redujo el riesgo de recaída clínica en un 34 % en relación con el placebo, sin alcanzar significación estadística (*p* = 0,29) (Tabla 2). En el análisis de sensibilidad predefinido, la Teriflunomida logró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo combinado de recaída clínica o actividad alta de RM en un 43% en relación con el placebo (*p* = 0,04) (Tabla 2).

La Teriflunomida redujo significativamente el número de nuevas lesiones y lesiones que han aumentado de tamaño en T2 por escáner en un 55% (*p* = 0,0006) (el análisis post-hoc también se ajustó para los recuentos de T2 iniciales: 34 %, *p* = 0,0446) y el número de lesiones T1 realizadas con gadolinio por escáner en un 75 % *p* <0,0001) (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados clínicos y RM del Estudio 3

Población	Teriflunomida (N=109)	Placebo (N=57)
<i>Tiempo hasta la primera recaída clínica confirmada</i>		
Probabilidad (95% IC) de recaída confirmada en la semana 96	0,39 (0,29, 0,48)	0,53 (0,36, 0,68)
Probabilidad (95% IC) de recaída confirmada en la semana 48	0,30 (0,21, 0,39)	0,39 (0,30, 0,52)
<i>Cociente de riesgo (hazard ratio) (95% IC)</i>	0,66 (0,39, 1,11)^	
Tiempo hasta la primera recaída clínica confirmada o actividad en RM alta,		
Probabilidad (95% IC) de recaída confirmada o actividad en RM alta en la semana 96	0,51 (0,41, 0,60)	0,72 (0,58, 0,82)
Probabilidad (95% IC) de recaída confirmada o actividad en RM alta en la semana 48	0,38 (0,29, 0,47)	0,56 (0,42, 0,68)
<i>Cociente de riesgo (hazard ratio) (95% IC)</i>	0,57 (0,37, 0,87)*	
Variables clave en RM		
Número ajustado de nuevas lesiones T2 o lesiones que han aumentado de tamaño, Estimado (95% IC)	4,74 (2,12, 10,57)	10,52 (4,71, 23,50)
Estimado (95% IC), análisis post-hoc también ajustado para recuentos iniciales de T2	3,57 (1,97, 6,46)	5,37 (2,84, 10,16)
Riesgo relativo (95% IC)	0,45 (0,29, 0,71)**	
Riesgo relativo (95% IC), análisis post-hoc también ajustado para recuentos iniciales T2	0,67 (0,45, 0,99)*	
Número ajustado de lesiones T1 realizadas con Gd, Estimado (95% IC)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Riesgo relativo (95% IC)	0,25 (0,13, 0,51)***	

^p≥0,05 comparado con placebo, * *p* <0,05, ** *p* <0,001, *** *p* <0,0001

La probabilidad se basó en la estimación de *Kaplan-Meier* y la semana 96 fue la finalización del tratamiento del estudio (EOT por sus siglas en inglés).



FARMACOCINÉTICA

Absorción

El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 1 a 4 horas después de la dosis, luego de una administración oral repetida de Teriflunomida, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de 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 área bajo la curva (AUC) es de aproximadamente 34 veces.

Distribución

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 luego de una única administración intravenosa (IV). No obstante, esto parece ser una subestimación, ya que se observó una distribución amplia por los órganos en ratas.

Metabolismo

Teriflunomida se metaboliza de forma moderada y es la principal parte circulante detectada en el plasma. La principal forma de biotransformación es la hidrólisis, seguida la oxidación una forma menor. Las formas secundarias implican oxidación, N-acetilación y la conjugación de sulfatos.

Eliminación

Teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como medicamento inalterado y probablemente por secreción directa. Teriflunomida es un sustrato del transportador de salida proteína resistente de cáncer de mama (BCRP), que podría estar relacionado con la secreción directa. En un plazo de 21 días, el 60,1% de la dosis administrada se excreta mediante las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Luego de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en las heces). Según la predicción individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo PopPK de Teriflunomida en voluntarios sanos y pacientes de EM, la t_{1/2α} (vida media de eliminación terminal) fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de Teriflunomida del cuerpo es de 30,5 mL/h.

Procedimiento de eliminación acelerada: colestiramina y carbón activado

La eliminación de 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 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 Teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en sus concentraciones en plasma, siendo la colestiramina más rápida que el carbón. Tras la interrupción del tratamiento con Teriflunomida y administrar colestiramina 8 g tres veces al día, la concentración en plasma de Teriflunomida se redujo el 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 dependerá 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.

Poblabciones especiales

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve y moderada no afectó a la farmacocinética de Teriflunomida. Por lo tanto, no sería necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No obstante, Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal grave no afecta a la farmacocinética de Teriflunomida. Por lo tanto, no sería necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave.

Sexo, raza, personas de edad avanzada y pacientes pediátricos

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Adultos

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

Población pediátrica (10 años de edad y mayores)

En pacientes pediátricos (10 años de edad y mayores), la dosis recomendada depende del peso corporal:

- Pacientes pediátricos con peso corporal >40 kg: 14 mg una vez al día.

Modo de administración

TERFLIMIDA comprimidos recubiertos se administran por vía oral. Se deben tragar enteros con agua. Puede tomarse con o sin alimentos.

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Teriflunomida en menores de 10 años. No se dispone de datos.

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de 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.

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, p. ej., 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.
- 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, p. ej., síndrome nefrótico.

ADVERTENCIAS

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 su sigla 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 meses después del inicio del tratamiento, pero 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 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. Considere interrumpir el tratamiento con Teriflunomida si se confirma un aumento de las enzimas hepáticas (más de 3 veces el límite superior normal [LSN]).

En caso de interrupción del tratamiento, se deben controlar el hepatograma hasta la normalización de los niveles de transaminasas.

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

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, p. ej., 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.

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

- Se debe considerar realizar un control adicional cuando Teriflunomida 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/u orina oscura. En estos pacientes, las enzimas hepáticas se deberían evaluar cada 2 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 LSN, se debe realizar un control semanal.
- Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas (p. ej., infecciones) durante el tratamiento.

Procedimiento de eliminación acelerada

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, en promedio tarda 8 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores a 0,02 mg/l. Sin embargo, debido a variaciones individuales en la depuración del fármaco, puede demorar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento después de la interrupción de la administración de Teriflunomida.

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 Teriflunomida. El uso de vacunas atenuadas vivas puede conllevar un riesgo de infecciones y, por lo tanto, se debe evitar.

Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Ya que leflunomida es el componente original de 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 Teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatiramer durante períodos de hasta un año, no revelaron problemas de seguridad específicos, 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 EM.

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 período de espera al iniciar Teriflunomida tras interferón beta o acetato de glatiramer, o el 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 el tratamiento de natalizumab a Teriflunomida.

Según la semivida de fingolimod, es necesario un intervalo de 6 semanas sin tratamiento para su eliminación de la circulación y un período de 1 a 2 meses para que los linfocitos vuelvan a sus niveles normales tras la interrupción de fingolimod. Si se inicia Teriflunomida durante ese 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 aproximadamente de 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.

Lactosa

Ya que los comprimidos 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 y/o Teriflunomida (el metabolito activo de la leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado que se utilice (analizador de gases en sangre). Por lo tanto, la plausibilidad de la disminución observada en los niveles de calcio ionizados se debe cuestionar en pacientes sometidos a tratamiento con leflunomida o Teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero ajustado a la albúmina.

Interacciones 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 (CYP) P450 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 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 o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) 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 AUC₀₋₂₄ medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la C_{min} y el AUC₀₋₂₄ medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar el tipo o la dosis de anticonceptivos orales que se administren 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, alosetron, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con Teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos productos.

Efecto de Teriflunomida en la warfarina

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

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 lo tanto, se recomendó tener precaución a la hora de administrar Teriflunomida junto con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

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

Hubo un incremento de la C_{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, topotecan, 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 monitorear 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 hombres

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 período las mujeres deben consultar con el médico cualquier plan que tengan de interrumpir o cambiar de método anticonceptivo.

Se debe indicar a la paciente 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 deben 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 quedar 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. Por lo tanto, deben medirse las concentraciones de Teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedar 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 período de 11 días o, si esta dosis no es bien tolerada, se puede utilizar colestiramina 4 g, 3 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 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 de manera adecuada puede verse alterada. En tales casos, los pacientes deben evitar conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Teriflunomida (7 mg y 14 mg) fueron respectivamente: cefalea (17,8 %, 15,7 %), diarrea (13,1 %, 13,6 %), aumento de ALT (13 %, 15 %), náuseas (8 %, 10,7 %) y alopecia (9,8 %, 13,5 %). 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.

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 período medio de unos 672 días en 4 estudios controlados con 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 EMR.

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.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con Teriflunomida en los estudios controlados mediante placebo, notificadas para Teriflunomida 7 mg o 14 mg 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 (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); 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.

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	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 ^a			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ^a , Anemia	Trombocitopenia leve (plaquetas <100 × 10 ⁹ /L)			
Trastornos del sistema inmuno-lógico		Reacciones alérgicas leves	Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angioedema			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad				

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, Ciática, Síndrome del túnel carpiano	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial ^b				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial			Hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas	Pancreatitis ^{ac} , Dolor en la región abdominal superior, Vómitos, Dolor dental	Estomatitis, colitis			
Trastornos hepato-biliares	Elevación de alanina amino-transferasa (ALT) ^b (ver ADVERTENCIAS)	Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT) ^b . Elevación de aspartato aminotransferasa (AST) ^b		Hepatitis aguda		Daño hepático inducido por fármacos (DILI)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Dislipemia			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné	Trastornos de las uñas, Psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa) ^b , reacciones cutáneas graves ^a			
Trastornos musculoesqueléti-cos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, Mialgia, Artralgia				
Trastornos rena-les y urinarios		Polaquiuria				
Trastornos del aparato repro-ductor y de la mama		Menorragia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de adminis-tración		Dolor, astenia ^a				
Exploraciones complementarias		Disminución de peso, Recuento disminuido de neutrófilosb Recuento disminuido de leucocitos ^b Elevación de la creatinfosfoquinasa sérica				
Lesiones traumá-ticas, intoxica-ciones y com-plicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor postraumático			

^a: consultar la sección descripción detallada

^b: ver sección **ADVERTENCIAS**

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 en el cuero cabelludo (no se notificaron pérdidas de pelo totales) y se dieron, más a menudo, durante los 6 primeros meses y con una resolución en 121 de 139 pacientes (87,1%) tratados con Teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a la alopecia fue del 1,3% en los grupos de Teriflunomida 14 mg, respectivamente, frente al 0,1% del grupo de placebo.

Efectos hepáticos

Durante los estudios controlados mediante placebo se detectó lo siguiente:

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

Se observaron leves aumentos de las transaminasas, con ALT igual o inferior a 3 veces LSN, con más frecuencia en los grupos tratados con Teriflunomida que en los 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 mismo. 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 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 poscomercialización infecciones graves incluyendo sepsis, en algunos casos mortales.

Efectos hematológicos

En los ensayos placebo-control con Teriflunomida, 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 reducción. Esta ocurrió durante las 6 primeras semanas, después se estabilizó durante el tratamiento, pero a niveles disminuidos (disminución de menos de un 15% respecto al basal). El efecto en los eritrocitos (< 2%) y en el recuento de plaquetas (< 10%) fue menos pronunciado.

Neuropatía periférica

En los estudios controlados mediante placebo, se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían Teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. En los estudios pivotaes controlados con 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 (incluye 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 con Teriflunomida poscomercialización.

Astenia

En estudios controlados con placebo, las frecuencias de la astenia fueron el 2,0%, 1,6% y 2,2% en el grupo placebo, Teriflunomida 7 mg y Teriflunomida 14 mg, respectivamente.

Psoriasis

En estudios 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, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales

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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación con Teriflunomida en humanos. 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.

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 3 veces al día durante 11 días. Si esta dosis no es bien tolerada, se puede utilizar colestiramina 4 g 3 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 2 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes

Centros Toxicológicos:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel. (011) 4962-2247/6666
- Hospital A. Posadas Tel. (011) 4658-7777/ 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández Tel. (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25 °C.

PRESENTACIÓN

TERFLIMIDA/Teriflunomida 14 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.887

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Santa Rosa N° 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Paraguay: Representado por: KHAIRI S.A., Avda. Aviadores del Chaco 2050 c/ Dr. Vasconcellos. Asunción, Paraguay. Farm. Mirtha Torres. R.P. N° 3057.

En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano ó al Centro Nacional de Toxicología sito en Av. Gral. Santos y Teodoro Mongelos, Asunción, Paraguay. Tel.: 220 418.

Ecuador / Panamá / Rep. Dominicana: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Venta bajo receta médica

Guatemala / Paraguay: Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Venta bajo receta médica.

Ecuador: Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Fecha de Revisión: Marzo 2025