



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-484-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 30 de Enero de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000255-19-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000255-19-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 09/01/2020 16:01:55 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de

Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 2019-72661876- -APN-DGA#ANMAT .

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TRELACID y nombre/s genérico/s TERIFLUNOMIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 09/01/2020 16:01:55, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 09/01/2020 16:01:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 29/07/2019 09:47:05, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 29/07/2019 09:47:05 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma IVAX ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000255-19-3

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.01.30 17:06:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.30 17:06:38 -03.00



PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Trelacid®
Teriflunomida 14mg
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ISRAELÍ

VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de Trelacid® contiene:

Teriflunomida	14,00 mg
Lactosa monohidrato	72,25 mg
Celulosa microcristalina (Avicel pH 101)	10,50 mg
Almidón	38,00 mg
Glicolato sódico de almidón	7,50 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,50 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	0,15 mg
Fumarato de estearilo sódico	4,10 mg
Opadry 03F205013 AZUL	5,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresores selectivos.
Código ATC: L04AA31

INDICACIONES

Teriflunomida está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas remitentes - recurrentes de Esclerosis Múltiple (EM) para reducir la frecuencia de las recurrencias clínicas y retrasar la progresión de la discapacidad física.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Potencial para prolongar el intervalo QT

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

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La Teriflunomida es el principal metabolito de leflunomida y es responsable de la actividad de Leflunomida *in vivo*. A dosis recomendadas, la teriflunomida y la leflunomida producen un rango similar de concentraciones plasmáticas de teriflunomida.

De acuerdo con un análisis farmacocinético de la población de la teriflunomida utilizando datos voluntarios sanos y pacientes con esclerosis múltiple (EM), la mediana de semivida ($t_{1/2}$) fue

de aproximadamente de 18 a 19 días después de la administración de dosis repetidas de 7 mg y 14 mg. Toma aproximadamente 3 meses alcanzar las concentraciones en equilibrio dinámico. El índice estimado de acumulación de área bajo de la curva (ABC) es aproximadamente 30 después de dosis repetidas de 14mg.

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

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).

Metabolismo

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 elimina principalmente mediante excreción biliar directa del fármaco no modificado, así como también mediante la excreción renal de los metabolitos. En un plazo de 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). Tras una sola administración intravenosa, la eliminación total de teriflunomida del cuerpo es de 30,5 ml/h.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia Hepática: la insuficiencia hepática leve y moderada no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de la teriflunomida. No se ha evaluado la farmacocinética de la teriflunomida en la insuficiencia hepática grave (Ver contraindicaciones)

Insuficiencia renal: la insuficiencia renal grave no influyó en la farmacocinética de la teriflunomida (ver uso en poblaciones específicas)

Sexo, personas de edad avanzada, pacientes pediátricos

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con teriflunomida debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de esclerosis múltiple.

La dosis recomendada de teriflunomida es de 14 mg por vía oral una vez al día. La teriflunomida puede tomarse acompañado de alimentos o no.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, la leflunomida o cualquier otro de los ingredientes activos de la formulación.
- 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 (Ver advertencias y precauciones).

- Mujeres en periodo de lactancia.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- Pacientes con un importante deterioro de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas.
- Pacientes con una infección activa grave, hasta que ésta se resuelva (ver Advertencias y precauciones).
- 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.
- Tratamiento actual con leflunomida: está contraindicada la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Monitorización:

Antes del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:

- Presión arterial
- Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico-pirúvica sérica (ALT/SGPT)
- Recuento sanguíneo completo incluyendo recuento de leucocitos y recuento de plaquetas.

Durante el tratamiento

Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorizar:

- Presión arterial
 - Controlar de forma periódica
- Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica-pirúvica sérica (ALT/SGPT)
 - Las enzimas hepáticas se deben evaluar cada dos semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y cada 8 semanas a partir de entonces o según los síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura. Para elevaciones de ALT (SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar un control semanal.
 - Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones) durante el tratamiento.

Hepatotoxicidad

Se han informado casos de lesiones hepáticas graves, incluidas insuficiencia y disfunción hepáticas mortales, en algunos pacientes tratados con leflunomida, que se indica en la artritis reumatoide. Se puede esperar un riesgo similar para la teriflunomida ya que las dosis recomendadas de teriflunomida y leflunomida producen un rango similar de concentraciones plasmáticas de teriflunomida. Los pacientes con hepatopatía preexistente pueden tener mayor riesgo de presentar un aumento de las transaminasas séricas cuando toman Teriflunomida. Por lo general, no se debe tratar con teriflunomida a los pacientes con hepatopatía crónica o aguda preexistente, o aquellos con un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) sérica más de dos veces el límite superior del valor normal (por sus siglas en inglés, ULN) antes de iniciar el tratamiento. Teriflunomida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones).

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con teriflunomida.

En los ensayos controlados con placebo, se observó un nivel de ALT más de tres veces el ULN en 61/1045 (5.8%) and 62/1002 (6.2%) pacientes tratados con 7 mg y 14mg, respectivamente, y 38/997 (3.8%) de los pacientes tratados con placebo, durante el periodo de tratamiento. La mayor parte de estos incrementos ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. La mitad de los casos volvió a los valores normales sin la interrupción del fármaco. En los ensayos clínicos, si la elevación de ALT resultaba más de tres veces el ULN en dos estudios

consecutivos, se interrumpía la administración de teriflunomida y los pacientes eran sometidos a un procedimiento de eliminación acelerada. De los pacientes que debieron interrumpir el tratamiento y fueron sometidos a la eliminación acelerada en ensayos controlados, la mitad volvió a los valores normales o cercanos a estos dentro de los dos meses.

Obtenga los niveles de transaminasa y bilirrubina dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con teriflunomida. Controle los niveles de ALT al menos una vez al mes durante seis meses después de comenzar el tratamiento con teriflunomida. Considere realizar un control adicional cuando se administra teriflunomida con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. Considere interrumpir la administración de teriflunomida si se confirman enzimas hepáticas aumentadas (más del triple del ULN). Los pacientes con una enfermedad hepática preexistente pueden tener mayor riesgo de desarrollar aumento de enzimas hepáticas al tomar teriflunomida y deben ser monitorizados estrechamente por si mostraran signos de enfermedad hepática. Durante el tratamiento con Teriflunomida, controle la transaminasa y la bilirrubina séricas, particularmente, en pacientes que presenten síntomas que sugieran una disfunción hepática, como orina oscura, ictericia, anorexia, fatiga, dolor abdominal, vómitos o náuseas sin motivo aparente. Si se sospecha que la lesión hepática fue provocada por teriflunomida, interrumpa la administración de teriflunomida y comience un procedimiento de eliminación acelerada y controle las pruebas hepáticas todas las semanas hasta que los valores vuelvan a la normalidad. Si es poco probable que la lesión haya sido provocada por teriflunomida ya que se determinó alguna otra causa probable, se podría considerar la reanudación del tratamiento con teriflunomida.

Hipoproteïnemia

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 hipoproteïnemia, por ejemplo, con síndrome nefrótico. Teriflunomida no debe utilizarse en pacientes con situaciones de hipoproteïnemia grave.

Teratogenicidad

La teriflunomida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La Teratogenicidad y letalidad embriofetal se produjo en estudios de reproducción animal en múltiples especies animales con exposiciones a teriflunomida en plasma similar o inferior a la de los humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MHRD) de 14 mg / día. La teriflunomida está contraindicada para su uso en mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo que no usan anticoncepción efectiva.

Procedimiento de eliminación acelerada

La 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. La eliminación de la teriflunomida de la circulación se puede acelerar con cualquiera de los siguientes procedimientos:

- La administración de 8 g de colestiramina cada 8 horas durante 11 días. Si no se tolera bien la administración de colestiramina 8 g tres veces al día, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día
- La administración de 50g vía oral de carbón activado cada 12 horas durante 11 días.

Si cualquiera de los procedimientos de eliminación no se tolera bien, los días de tratamiento no deben ser consecutivos, a menos que se deba reducir la concentración plasmática de teriflunomida de forma rápida.

Al finalizar los 11 días, ambos regímenes aceleraron satisfactoriamente la eliminación de teriflunomida, lo que produjo una reducción de más del 98% en las concentraciones plasmáticas de teriflunomida.

Es posible que el uso del procedimiento de eliminación acelerada provoque la recidiva de la enfermedad si el paciente había estado teniendo una respuesta satisfactoria al tratamiento con Teriflunomida.

Efecto en la médula ósea/ potencial de inmunosupresión/infecciones.

Disminución en el recuento de glóbulos blancos

Se observó una disminución media en comparación con el recuento basal de glóbulos blancos de aproximadamente un 15% (principalmente en neutrófilos y linfocitos) y en el recuento de plaquetas de aproximadamente un 10% en los ensayos controlados con placebo con 7 mg y 14 mg de teriflunomida. La disminución en el recuento medio de glóbulos blancos se produjo durante las primeras 6 semanas y permaneció bajo durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, se observó un recuento de neutrófilos $<1.5 \times 10^9/l$ en 16% de los pacientes en tratamiento con 14mg de teriflunomida, en comparación con el 7% de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos $<0.8 \times 10^9/l$ en el 12% de los pacientes en tratamiento con 14mg de teriflunomida, en comparación con el 6% de los pacientes con tratamiento con placebo. No se informaron casos de pancitopenia grave en los ensayos clínicos de Teriflunomida previos a la comercialización; sin embargo, se informaron casos aislados de pancitopenia, agranulocitosis y trombocitopenia en situaciones posteriores a la comercialización con leflunomida. Se puede esperar un riesgo similar con teriflunomida. Se han reportado casos raros de recuento de plaquetas menores que 50,000/mm³ luego de la comercialización.

Obtenga un hemograma completo dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con Teriflunomida. El control adicional debe realizarse en función de los signos y síntomas que sugieren supresión de la médula ósea.

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

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

Riesgo de infección/ prueba de detección de tuberculosis

Dado el efecto modulador inmunitario de Teriflunomida, los pacientes con infecciones activas o crónicas no deben comenzar el tratamiento hasta que estas se hayan resuelto. 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.

No se recomienda el uso de teriflunomida en pacientes con inmunodeficiencia grave, enfermedad de médula ósea, o infecciones graves no controladas. Los medicamentos como teriflunomida, que tienen potencial de inmunosupresión, pueden provocar que los pacientes sean más susceptibles de contraer infecciones, incluidas infecciones oportunistas.

En los estudios controlados con Teriflunomida, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves con la administración 14 mg (2.7%) de teriflunomida en comparación con la administración de placebo (2.2%). No obstante, se produjo un caso mortal de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* en un paciente que recibió 14 mg de teriflunomida durante 1,7 años. Se informaron casos mortales de infección en el ámbito post comercialización en pacientes que recibían leflunomida, en especial neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y *aspergilosis*. La mayoría de los informes estaban afectados por una terapia inmunosupresora concomitante o enfermedad comórbida que, además de la enfermedad reumatoide, podía predisponer a los pacientes a contraer infecciones. En estudios clínicos con teriflunomida, se observó la reactivación de la hepatitis por citomegalovirus.

En estudios clínicos con teriflunomida, se observaron casos de tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida, realice una prueba cutánea de tuberculina o un análisis de sangre a los pacientes para determinar si presentan una infección latente de tuberculosis. Se desconoce la seguridad de teriflunomida en pacientes con tuberculosis latente, debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la 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.

Vacunación

No hay datos clínicos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas vivas atenuadas en los pacientes que reciben teriflunomida. No se recomienda la vacunación con cepas vivas. Se debe considerar la semivida larga de teriflunomida cuando se contemple la administración de una vacuna viva atenuada después de interrumpir la administración de teriflunomida.

Neoplasia

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

Hipersensibilidad y Reacciones cutáneas graves

La teriflunomida puede causar anafilaxis y reacciones alérgicas graves. Signos y síntomas pueden incluir disnea, urticaria y angioedema incluyendo hinchazón de labios, lengua, ojos y garganta.

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

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

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

Neuropatía periférica

En estudios controlados con placebo, la neuropatía periférica, que incluye tanto la polineuropatía como la mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano), ocurrió con más frecuencia en pacientes que tomaron teriflunomida que en pacientes que tomaron placebo. La incidencia de neuropatía periférica confirmada por estudios de conducción nerviosa fue del 1,4% (13 pacientes) y el 1,9% (17 pacientes) de los pacientes que recibieron 7 mg y 14 mg de teriflunomida, respectivamente, en comparación con 0,4% recibiendo placebo (4 pacientes). El tratamiento se suspendió en el 0,7% (8 pacientes) con confirmación de neuropatía periférica

(3 pacientes que recibieron teriflunomida 7 mg y 5 pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg). Cinco de ellos se recuperaron después de la interrupción del tratamiento. No todos los casos de neuropatía periférica se resuelven con tratamiento continuado. La neuropatía periférica también ocurrió en pacientes que recibieron leflunomida.

La edad mayor de 60 años, los medicamentos neurotóxicos concomitantes y diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que toma teriflunomida desarrolla síntomas compatibles con neuropatía periférica, como entumecimiento bilateral u hormigueo de manos o pies, considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento con teriflunomida y realizar un procedimiento de eliminación acelerada

Aumento de la presión arterial

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para el valor del criterio de valoración en la presión arterial sistólica fue de 2,7 mmHg, para los pacientes tratados con 14mg de Teriflunomida y 0,6 mmHg para los pacientes tratados con placebo. El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mmHg para los pacientes tratados con 14 mmHg y -0,3 mmHg para los pacientes tratados con placebo. Se informaron casos de hipertensión como una reacción adversa en el 4,3% de los pacientes tratados con 14 mg de Teriflunomida, en comparación con el 1,8% tratado con placebo. Controle la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con teriflunomida.

Efectos respiratorios

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con teriflunomida durante la poscomercialización. Se han notificado casos de EPI y empeoramiento de EPI preexistente durante el tratamiento con leflunomida, el compuesto original de teriflunomida. El riesgo de padecer EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con leflunomida.

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.

Uso concomitante con terapias inmunosupresoras o terapias moduladoras inmunitarias

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

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

En cualquier situación en la que se tome la decisión de cambiar teriflunomida por otro agente con un potencial conocido de producir supresión hematológica, sería prudente controlar si existe toxicidad hematológica, ya que habrá una superposición de exposición sistémica a ambos compuestos. Es posible que el uso del procedimiento de eliminación acelerada reduzca este riesgo, pero también podría provocar la recidiva de la enfermedad si el paciente había estado teniendo una respuesta satisfactoria al tratamiento con teriflunomida.

Cambio desde o a teriflunomida

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

Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición simultánea y, por tanto, los efectos inmunes simultáneos, pueden darse hasta 2-3 meses después de la interrupción de natalizumab si teriflunomida se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar pacientes 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 periodo de 1 a 2 meses para que los linfocitos vuelvan a sus niveles normales tras la interrupción de fingolimod. Si se inicia el tratamiento con 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 t_{1/2} 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.

INTERACCIONES

La principal vía de transformación de la teriflunomida es la hidrólisis; y la oxidación representa una vía secundaria; con participación limitada del citocromo P450 (CYP) o de las enzimas monoaminooxidasas con flavina.

Potencial de otros fármacos para afectar la teriflunomida

De acuerdo con estudios *in vitro*, la teriflunomida es un sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Los inhibidores de la BCRP (como ciclosporina, eltrombopag, gefitinib) pueden aumentar la exposición a la teriflunomida

Potencial de Teriflunomida para afectar otros fármacos

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP2C8: repaglinida

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

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

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y el ABC0-24 medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la $C_{máx}$ y el ABC0-24 medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar cuando se seleccione o ajuste el tratamiento anticonceptivo oral que se vaya a utilizar en combinación con teriflunomida.

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP1A2: cafeína

Las dosis repetidas de teriflunomida redujeron la $C_{máx}$ y el ABC 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

Se observó una reducción del 25% en el Cociente Normalizado Internacional (INR) cuando se administró teriflunomida conjuntamente con warfarina, en comparación con warfarina sola. Así, cuando se administre warfarina conjuntamente con teriflunomida, deberán realizarse un seguimiento y una monitorización estrecha del INR.

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

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

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

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y el ABC 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, aunorubicina, 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.

Efecto de la teriflunomida en los sustratos de CYP2B6, CYP3A, CYP2C19 y CYP2D6

La teriflunomida no afectó la farmacocinética de bupropión (un sustrato de CYP2B6), midazolam (un sustrato de CYP3A), S-warfarina (un sustrato de CYP2C9), omeprazol (un sustrato de CYP2C19) y metoprolol (un sustrato de CYP2D6).

Información específica relacionada con el producto:

Este producto contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis: no se observó ninguna evidencia de carcinogenicidad en los bioensayos de carcinogenicidad de por vida en ratones y ratas. En ratones la teriflunomida se administró por vía oral en dosis de hasta 12 mg/kg/día durante un periodo de hasta 95 a 104 semanas; las exposiciones plasmáticas a la teriflunomida (ABC) con la dosis más alta analizada son aproximadamente 3 veces superiores que en humanos con la dosis humana máxima recomendada (DHMR, 14 mg/kg/día). En ratas la teriflunomida se administró por vía oral en dosis hasta 4 mg/kg/día durante un periodo de hasta 97 a 104 semanas; las ABC de la teriflunomida plasmática con las dosis más altas analizadas son menores que en humanos con la DHMR.

Mutagénesis: la Teriflunomida resultó negativa en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa (Ames), el ensayo *in vitro* de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT), y en ensayos *in vivo* de micronúcleos y aberraciones cromosómicas. La teriflunomida resultó positiva en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos, con y sin activación metabólica. La incorporación de uridina (para suplementar el grado de pirimidinas) redujo la magnitud del efecto clastogénico; sin embargo, la teriflunomida resultó positiva en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas, incluso en presencia de uridina.

La 4-trifluorometilanilina (4-TFMA), un metabolito menor de la teriflunomida, resultó positivo en el ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa (Ames), el ensayo *in vitro* de HPRT y el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de mamíferos. La 4-TFMA resultó negativa en los ensayos *in vivo* de micronúcleos y aberraciones cromosómicas.

Deterioro de la fertilidad: la administración oral de teriflunomida (0, 1, 3, 10 mg/kg/día) a ratas macho antes y durante el apareamiento (con hembras no tratadas) no produjo efectos adversos en la fertilidad. Sin embargo, se observó una reducción en el recuento de espermatozoides del epidídimo en las dosis media y alta analizadas. La dosis sin efecto para la toxicidad reproductiva en ratas macho (1mg/kg) es más baja que la DHMR en mg/m².

La administración oral de teriflunomida (0; 0.84; 2.6; 8.6 mg/kg/día) a ratas hembra, antes y durante el apareamiento (con machos no tratados) y hasta el día 6 de gestación produjo embrioletalidad, pérdida de peso corporal fetal, o malformaciones en todas las dosis analizadas. Debido a la embrioletalidad marcada con la dosis más alta analizada, no hubo fetos disponibles para la evaluación. La dosis más baja analizada es más baja que la DHMR en mg/m².

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

La teriflunomida está contraindicada para su uso en mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo que no usan anticoncepción eficaz debido a la posibilidad de daño fetal según datos de animales. Los datos en humanos no están disponibles en este momento para informar la presencia o ausencia de riesgo asociado a las droga con el uso de teriflunomida

durante el embarazo.

En estudios de reproducción animal en ratas y conejos, la administración oral de teriflunomida durante la organogénesis. Causó teratogenicidad y embrioletalidad a exposiciones de plasma (ABC) más bajas que la máxima dosis comendada en humanos (MHRD) de 14 mg / día

Consideraciones clínicas

Las mujeres que desean quedar embarazadas deben interrumpir el uso de teriflunomida y someterse a procedimiento de eliminación acelerado para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida a menos de 0.02 mg / L (0.02 mcg / mL). Se debe utilizar un anticonceptivo eficaz hasta que se verifique que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean menores de 0.02 mg / L (0.02 mcg / mL)

Se espera que las concentraciones plasmáticas humanas de teriflunomida inferior a 0.02 mg / L (0.02 mcg / mL) tengan un riesgo embriofetal mínimo.

Si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe suspender el tratamiento con teriflunomida e informar a la paciente del riesgo potencial para el feto, y realizar el procedimiento acelerado de eliminación del fármaco para alcanzar concentraciones en plasma menores de 0.02 mg / L (0.02 mcg / mL. Remita al paciente a un obstetra / ginecólogo, preferentemente con experiencia en toxicidad reproductivas.

Datos en animales:

Cuando se administró teriflunomida (dosis orales de 1, 3 o 10 mg/kg/día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis, se observaron altas incidencias de malformación fetal (principalmente craneofacial y defectos en el esqueleto axial y apendicular) y muerte embriofetal con dosis que no estaban asociadas con la toxicidad materna. Se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal luego de la administración de las dosis en varias etapas durante toda la organogénesis. La exposición en plasma materno con la dosis sin efecto (1,0 mg/kg/día) para la toxicidad en el desarrollo embriofetal en ratas fue menor que la observada en seres humanos con la dosis humana máxima recomendada (DHMR 14mg/día).

La administración de teriflunomida (dosis orales 1; 3; 5 o 12 mg/kg/día) a conejas preñadas durante todo el período de organogénesis produjo altas incidencias de malformación fetal (principalmente craneofacial y defectos en el esqueleto axial y apendicular) y muerte embriofetal con dosis asociadas con toxicidad materna mínima. La exposición en plasma materno con la dosis efecto (1,0 mg/kg/día) para la toxicidad en desarrollo embriofetal en conejas fue menor que la observada en seres humanos con DHMR.

En estudios en los que se administró teriflunomida (dosis orales 0.05, 0.1, 0.3, 0.6 o 1.0 mg/kg/día) a ratas durante la gestación y la lactancia, se observaron disminución del crecimiento, anomalías oculares y cutáneas y altas incidencias de malformación (defectos en extremidades) y muerte postnatal en las crías con dosis no asociadas con la toxicidad materna. La exposición en plasma materno con la dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo pre y postnatal en ratas (0.10 mg/kg/día) fue menor que la observada en seres humanos con la DHMR.

En los estudios de reproducción animal de leflunomida, se observaron efectos teratogénicos y embrioletalidad en ratas y conejas preñadas a niveles de exposición plasmática a la teriflunomida clínicamente relevantes (ABC o menores). En los estudios publicados sobre reproducción en ratonas preñadas, la leflunomida resultó embrioletal y aumento la incidencia de malformaciones (craneofaciales, cardíacas, en esqueleto axial y de los grandes vasos). La suplementación con uridina exógena redujo los efectos teratogénicos en las ratonas preñadas, lo que sugiere que el modo de acción (inhibición de la enzima mitocondrial, dihidroorotato deshidrogenasa) es el mismo para la eficacia terapéutica y la toxicidad de desarrollo. Con las dosis recomendadas en humanos la teriflunomida y la leflunomida producen un rango similar de concentraciones plasmáticas de teriflunomida.

Lactancia

Los estudios en animales han demostrado que la teriflunomida se excreta en leche materna. Se desconoce si este fármaco se excreta en leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial que teriflunomida puede producir reacciones