

TENOMID®

TERIFLUNOMIDA 14 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Tenomid® contiene:

Teriflunomida:.....14 mg.
Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, hipromelosa 2910/5, talco, lactosa monohidrato micronizada, polietilenglicol 8000, indigotina (Laca), dióxido de titanio.....c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo
Código ATC: L04AA31.

INDICACIONES

Teriflunomida está indicado para el tratamiento de pacientes con formas reincidentes de esclerosis múltiple.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción:

La teriflunomida es un agente modulador inmunitario con propiedades antiinflamatorias que inhibe la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa necesaria para la síntesis *de novo* de pirimidinas. Como consecuencia, la teriflunomida bloquea la proliferación de los linfocitos estimulados que necesitan la síntesis *de novo* de pirimidinas para expandirse. Todavía no se comprende por completo el mecanismo exacto por el cual la teriflunomida ejerce su efecto terapéutico en la esclerosis múltiple; sin embargo, es posible que incluya una reducción en la cantidad de linfocitos activados en el sistema nervioso central (SNC). Es probable que la teriflunomida disminuya en la periferia la cantidad de linfocitos activados que están disponibles para migrar al SNC.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Sistema Inmunitario

Efectos en la cantidad de glóbulos blancos en la sangre

En los estudios controlados con placebo, los 14 mg de teriflunomida administrados una vez al día ocasionaron una disminución media leve en el recuento de linfocitos, de menos de 0,3 x 10⁹/l, que se produjo en los primeros 3 meses de tratamiento, y los niveles se mantuvieron hasta el final del tratamiento.

En un estudio clínico, los pacientes tratados con teriflunomida presentaron una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna estacional contra la gripe, consistente con la preservación de la respuesta ante una vacuna de refuerzo.

Los pacientes tratados con 7 mg y 14 mg de teriflunomida alcanzaron valores de anticuerpos posteriores a la vacunación congruentes con la seroprotección: más del 90% de los pacientes alcanzaron valores de anticuerpos posteriores a la vacunación ≥ 40 para las cepas B y H1N1 en los que recibieron dosis de 7 mg y 14 mg. Para la cepa H3N2, se alcanzaron valores ≥ 40 en > 90% de los pacientes en el grupo de 7 mg y en el 77 % de los pacientes en el grupo de 14 mg.

En otro estudio farmacodinámico, se investigó la respuesta inmunitaria a la vacuna inactivada contra la rabia, neoantígeno, en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos sanos. Las medias geométricas para los valores de la vacuna contra la rabia fueron inferiores en el grupo de teriflunomida que en el grupo de placebo, y se alcanzó un índice de tratamiento posterior a la vacunación de teriflunomida frente a la de placebo [IC del 90 %] de 0,53 [0,35, 0,81] al final del régimen de vacunación.

Sin embargo, después de la vacunación, los niveles de anticuerpos antirrábicos estuvieron por encima de 0,5 UI/ml, el umbral de seroprotección, en todos los sujetos. En el mismo estudio, la capacidad para desarrollar una reacción de hipersensibilidad cutánea de tipo retardado a los antígenos de recuerdo como *Candida albicans*, *Trichophyton* o la proteína derivada de la tuberculina purificada en sujetos que recibieron teriflunomida no difirió de los que recibieron placebo.

Potencial para prolongar el Intervalo QT

En un estudio completo del intervalo QT controlado con placebo que se realizó en sujetos sanos, no se observó evidencia de que la teriflunomida haya provocado una prolongación del intervalo QT de importancia clínica (es decir, el límite superior del intervalo de confianza del 90% para el QTc más prolongado, ajustado a placebo y corregido según el punto de referencia estuvo por debajo de los 10 ms).

Efecto en las funciones tubulares renales

En los estudios controlados con placebo, se observaron disminuciones medias en el ácido úrico sérico a un intervalo de 20% a 30% en pacientes tratados con teriflunomida en comparación con los que recibieron placebo. La disminución media del fósforo sérico fue del 10 al 15% en el grupo de teriflunomida en comparación con el de placebo. Se considera que estos efectos están relacionados con el aumento en la excreción tubular renal y que no están relacionados con los cambios en las funciones glomerulares.

FARMACOCINÉTICA

La teriflunomida es el principal metabolito activo de la leflunomida y es responsable de la actividad *in vivo* de la leflunomida. A las 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 de voluntarios sanos y pacientes con esclerosis múltiple (EM), la mediana de semivida (t_{1/2}) fue de aproximadamente 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 debajo de la curva (por sus siglas en inglés, AUC) es de aproximadamente 30 después de dosis repetidas de 14 mg.

Absorción

La mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 1 a 4 horas posteriores a la dosis, luego de la administración repetida de teriflunomida por vía oral.

Los alimentos no presentan un efecto clínico relevante en la farmacocinética de la teriflunomida.

Distribución

La teriflunomida se une en gran medida a proteínas plasmáticas (> 99 %) y se distribuye principalmente en el plasma.

veces el ULN (6,2%) pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en (3,8%) de los pacientes tratados con placebo, durante el período 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 (ver Advertencias). De los pacientes que debieron interrumpir el tratamiento y fueron sometidos a una eliminación acelerada en ensayos controlados, la mitad volvió a los valores normales o cercanos a éstos dentro de los 2 meses. Se informó un caso adicional de hepatitis tóxica significativa desde el punto de vista clínico en una paciente de 35 años. Aunque la etiología del evento hepático continuó sin aclararse, en este caso es posible que la teriflunomida tuviera una función causal.

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 confirma el aumento de la transaminasa sérica (más de 3 veces el ULN). 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 (ver Advertencias) 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 la teriflunomida ya que se determinó alguna otra causa probable, se podría considerar la reanudación del tratamiento con teriflunomida.

Uso en mujeres en edad fértil

No existen estudios adecuados y bien controlados que evalúen el uso de teriflunomida en mujeres embarazadas. Sin embargo, de acuerdo con estudios en animales, la teriflunomida podría aumentar el riesgo de sufrir efectos teratogénicos o muerte fetal si se administra a mujeres embarazadas. Teriflunomida está contraindicado durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

Las mujeres en edad fértil no deben comenzar el tratamiento con teriflunomida hasta que se descarte el embarazo y se confirme que usan un método anticonceptivo confiable. El embarazo debe evitarse durante y después del tratamiento con teriflunomida, hasta que se realice un procedimiento de eliminación acelerada. Antes de comenzar el tratamiento con teriflunomida, las pacientes deben recibir asesoramiento completo sobre el potencial de riesgos graves para el feto. Se debe informar a la paciente que si tiene menstruación tardía o cualquier otro motivo para sospechar un embarazo, debe notificar de inmediato al médico para realizarse una prueba de embarazo y, en caso de que tenga un resultado positivo, el médico y la paciente deberán analizar el riesgo para el feto. Es posible que la reducción rápida de la concentración plasmática de la teriflunomida mediante un procedimiento de eliminación acelerada pueda disminuir el riesgo para el feto por la administración de teriflunomida (ver Advertencias).

Luego de interrumpir la administración de teriflunomida, se recomienda que todas las mujeres en edad fértil se sometan a un procedimiento de eliminación acelerada y continúen usando métodos anticonceptivos hasta que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean de 0,02 mg/l o menos. Las mujeres que reciban el tratamiento con teriflunomida que deseen quedar embarazadas deberán interrumpir la administración de teriflunomida y someterse a un procedimiento de eliminación acelerada lo que incluye verificar que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean menores que 0,02 mg/l (0,02 µg/ml). Sobre la base de los datos de animales disponibles, se espera que una concentración plasmática de teriflunomida en humanos menor a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml) tenga un riesgo mínimo (ver Contraindicaciones, Advertencias y Uso en poblaciones específicas).

Procedimiento para la eliminación acelerada de la teriflunomida

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, se tarda un promedio de 8 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores o iguales 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 de haber interrumpido la administración de teriflunomida. La eliminación 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 8 g de colestiramina tres veces al día, se pueden administrar 4 g de colestiramina tres veces al día.

- La administración de 50 g por vía oral de polvo 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.

PRECAUCIONES

Efectos en la médula ósea/potencial de inmunosupresión/infecciones

Disminución en el recuento de glóbulos blancos

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos de aproximadamente un 15% (principalmente en neutrófilos y linfocitos) y en el recuento de plaquetas de aproximadamente un 10% en unos estudios clínicos controlados con placebo con 7 mg y 14 mg de teriflunomida, en comparación con el inicio. 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 con placebo, se observó un recuento de neutrófilos <1,5x10⁹/l en 16% de los pacientes en tratamiento con 14 mg de teriflunomida, en comparación con el 7% de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos < 0,8x10⁹/l en el 12% de los pacientes en tratamiento con 14 mg de teriflunomida, en comparación con el 6% de los pacientes en 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 la teriflunomida (ver Características Farmacológicas/Propiedades). Obtenga un hemo-

El volumen de distribución es de 11 litros después de una sola administración intravenosa (IV).

Metabolismo

La teriflunomida es la principal parte circulante detectada en el plasma. La principal vía de biotransformación para los metabolitos menores de la teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una vía menor. Las vías secundarias incluyen la oxidación, la N-acetilación y la conjugación de sulfatos.

Eliminación

La teriflunomida se elimina principalmente mediante la 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 mediante las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Después de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en la materia fecal). Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de la teriflunomida es de 30,5 ml/h.

Poblaciones especiales

Sexo, ancianos, pacientes pediátricos:

Se identificaron varias fuentes de variabilidad intrínseca en los sujetos sanos y en los pacientes con EM sobre la base del análisis farmacocinético de la población: edad, peso corporal, sexo, raza, y niveles de albúmina y bilirrubina. Sin embargo, su impacto sigue siendo limitado (31%).

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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO 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. Teriflunomida puede tomarse acompañado de alimentos o no.

Control para evaluar la seguridad

- 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 (ver Advertencias).

- 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 los síntomas de infección (ver Precauciones).

- Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida, realice una prueba cutánea de tuberculina a los pacientes para determinar si presentan infección latente de tuberculosis (ver Precauciones). Controle la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con teriflunomida y periódicamente en lo sucesivo (ver Precauciones).

CONTRAINDICACIONES

Teriflunomida está contraindicada en pacientes que padezcan lo siguiente:

- Hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, la leflunomida o cualquier otro de los ingredientes activos de la formulación.

- Insuficiencia hepática grave.

- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con teriflunomida y, en lo sucesivo, mientras los niveles de plasma estén por encima de 0,02 mg/l (ver Advertencias).

Es posible que teriflunomida dañe al feto si se administra a una mujer embarazada.

En estudios en animales, se demostró que la teriflunomida es selectivamente teratogénica y embrioletal en varias especies si se administra durante el embarazo en dosis menores a las que se utilizan a nivel clínico. Estudios no clínicos corroboran que la acción farmacológica prevista del fármaco participa en el mecanismo de toxicidad en el desarrollo (ver Uso en poblaciones específicas).

Teriflunomida está contraindicado en mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil y que no usen un método anticonceptivo confiable. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras usa este fármaco, deben informarle del daño potencial para el feto. Si se concibe un embarazo durante el tratamiento, se deberá interrumpir de inmediato la administración del fármaco y se deberá iniciar un procedimiento de eliminación acelerada (ver Advertencias). En estas condiciones, la paciente deberá ser derivada a un obstetra/ginecólogo, preferentemente con experiencia en toxicidad reproductiva, para que realice evaluaciones adicionales y brinde asesoramiento (ver Advertencias y Uso en poblaciones específicas).

- Tratamiento actual con leflunomida.

Está contraindicada la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida.

ADVERTENCIAS

Hepatotoxicidad

Se han informado casos de lesiones hepáticas graves, incluidas insuficiencia y disfunción hepáticas mortales, en algunos pacientes tratados con leflunomida, que se indica para 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 un 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 han observado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben teriflunomida.

En los ensayos controlados con placebo, se observó un nivel de ALT más de tres

veces el ULN (6,2%) pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en (3,8%) de los pacientes tratados con placebo, durante el período 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 (ver Advertencias). De los pacientes que debieron interrumpir el tratamiento y fueron sometidos a una eliminación acelerada en ensayos controlados, la mitad volvió a los valores normales o cercanos a éstos dentro de los 2 meses. Se informó un caso adicional de hepatitis tóxica significativa desde el punto de vista clínico en una paciente de 35 años. Aunque la etiología del evento hepático continuó sin aclararse, en este caso es posible que la teriflunomida tuviera una función causal.

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 confirma el aumento de la transaminasa sérica (más de 3 veces el ULN). 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 (ver Advertencias) 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 la teriflunomida ya que se determinó alguna otra causa probable, se podría considerar la reanudación del tratamiento con teriflunomida.

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

Riesgo de infección/prueba de detección de tuberculosis

Dado el efecto modulador inmunitario de teriflunomida, los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento hasta que estas se hayan resuelto. Si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con teriflunomida y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reanudar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón. Indique a los pacientes que reciben teriflunomida que informen de los síntomas de Infecciones a un médico.

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

En unos estudios clínicos controlados con placebo de teriflunomida, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves 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 infección latente de tuberculosis. Se desconoce la seguridad de teriflunomida en personas con infección latente de tuberculosis, debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la tuberculosis en los estudios clínicos. Los pacientes que tengan un resultado positivo en la prueba de detección de tuberculosis deberán ser tratados según la práctica médica estándar antes de recibir el tratamiento con teriflunomida.

Vacunación

Dos estudios clínicos demostraron que las vacunas para el neoantígeno inactivado (primera vacuna) o para el antígeno de recuerdo (nueva exposición) fueron seguras y eficaces durante el tratamiento con teriflunomida. 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 desarrollar una neoplasia, en particular trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores. Existe una posibilidad de que se produzca inmunosupresión con la teriflunomida. No se informó de ningún aumento aparente en la incidencia de las neoplasias y trastornos linfoproliferativos en los ensayos clínicos con teriflunomida, pero se necesitarían estudios de mayor envergadura y más prolongados para determinar si existe un mayor riesgo de desarrollar neoplasias o trastornos linfoproliferativos con teriflunomida.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con teriflunomida. La mayoría de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con teriflunomida. Sin embargo, hubo una amplia variabilidad en el desenlace final, es decir, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes.

Si un paciente que recibe teriflunomida desarrolla una neuropatía periférica confirmada, considere suspender el tratamiento con teriflunomida y realizar el procedimiento de eliminación acelerada (ver Advertencias).

Reacciones cutáneas

No se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida durante los estudios clínicos. Raras veces se han notificado casos en el ámbito poscomercialización (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 hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que eleven 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 cualquier otro posible tratamiento asociado, iniciar un procedimiento de eliminación acelerada del fármaco de inmediato. En tales casos, los pacientes no deben ser reexpuestos a teriflunomida (ver Contraindicaciones).

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 mm Hg para los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y 0,6 mm Hg para los pacientes tratados con placebo. El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mm Hg para los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y 0,3 mm Hg 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 y periódicamente en lo sucesivo. La hipertensión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con teriflunomida.

Efectos respiratorios

Se informaron casos de enfermedad pulmonar intersticial y empeoramiento de la enfermedad pulmonar intersticial preexistente durante el tratamiento con leflunomida.

Se puede esperar un riesgo similar con la teriflunomida (ver Características Farmacológicas/Propiedades). La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. La enfermedad pulmonar intersticial puede ocurrir con gravedad en cualquier momento durante el tratamiento y puede variar su manifestación clínica. Los síntomas pulmonares de inicio reciente o que empeoren, como tos y disnea, con o sin fiebre asociada, podrían ser un motivo para interrumpir el tratamiento y para profundizar la investigación, según corresponda. Si es necesario interrumpir la administración del fármaco, considere iniciar un procedimiento de eliminación acelerada (ver Advertencias).

Uso concomitante con terapias inmunosupresoras o terapias moduladoras inmunitarias

Dado que la leflunomida es el compuesto principal de la teriflunomida, no se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida. No se ha evaluado la administración conjunta con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras que se usan para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los estudios de seguridad en los que se administró teriflunomida en forma conjunta con otras terapias moduladoras inmunitarias durante un máximo de un año (interferón beta, acetato de glatiramer) no revelaron ninguna preocupación específica con respecto a la seguridad. 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 de 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 de un 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 (ver Advertencias).

Interacciones medicamentosas

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

Potencial de otros fármacos para afectar a la teriflunomida:

De acuerdo con estudios *in vitro*, la teriflunomida es un sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Los inhibidores de la BCRP (como ciclosporina, eltrombopag, gefitinib) pueden aumentar la exposición a la teriflunomida. Inductores de transportadores y de CYP potentes: la rifampicina no afectó la farmacocinética de la teriflunomida.

Potencial de la teriflunomida para afectar otros fármacos:

Efecto de la teriflunomida en sustratos de CYP2C8

Hubo un aumento en la concentración máxima (C_{max}) media y en el área bajo la curva (AUC) de la repaglinida (1,7 y 2,4 veces, respectivamente) luego de dosis repetidas de teriflunomida y una dosis única de 0,25 mg de repaglinida, lo cual sugiere que la teriflunomida es un inhibidor de CYP2C8 *in vivo*. La magnitud de la interacción podría ser mayor con la dosis de repaglinida recomendada. Por lo tanto, se recomienda controlar a los pacientes que usan de manera concomitante fármacos metabolizados por CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona ya que podrían tener una exposición mayor.

Efecto de la teriflunomida en la warfarina

Se observó una disminución del 25% en el cociente internacional normalizado (INR) cuando la teriflunomida se administró de manera conjunta con warfarina en comparación con la warfarina sola. Por lo tanto, cuando la warfarina se administra de manera conjunta con teriflunomida, se recomienda realizar un seguimiento y un control estrechos del INR.

Efecto de la teriflunomida en los anticonceptivos orales

Hubo un aumento en la C_{max} media y el AUC₀₋₂₄ del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente), y en la C_{max} y el AUC₀₋₂₄ de levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) luego de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción con teriflunomida tenga un efecto adverso en la eficacia de los anticonceptivos orales, debe considerarse el tipo o la dosis de anticonceptivo oral usado en combinación con la teriflunomida.

Efecto de la teriflunomida en sustratos de CYP1A2

Las dosis repetidas de teriflunomida disminuyeron la C_{max} media y el AUC de la cafeína (sustrato de CYP1A2) en un 18% y un 55%, respectivamente, lo cual sugiere que, *in vivo*, la teriflunomida es un inductor débil de CYP1A2. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados cuando reciban conjuntamente teriflunomida con fármacos metabolizados por CYP1A2 (como duloxetina, alosetrón, teopilina y tizanidina), ya que podría disminuir la eficacia de estos fármacos.

Efecto de la teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3)

Se observó un incremento del valor medio de C_{max} media y AUC (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) para el cefaclor tras dosis repetidas de teriflunomida, lo cual sugiere que la teriflunomida es un inhibidor de OAT3 *in vivo*. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar teriflunomida conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato y zidovudina.

Efectos de la teriflunomida en los sustratos de la BCRP y/o el polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 y B3 (OATP1B1/B3):

Se observó un aumento en el valor medio de C_{max} y AUC (2,65 y 2,51 veces, respectivamente) para la rosuvastatina tras dosis repetidas de teriflunomida. No obstante, este aumento en la exposición plasmática de rosuvastatina no produjo un impacto evidente en la actividad de la HMG CoA reductasa. Si se usan en conjunto, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg una vez al día. En el caso de otros sustratos de la BCRP (p. ej., metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia de OATP, en especial los inhibidores de la HMG-Co reductasa (p. ej., simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración concomitante de teriflunomida también debe realizarse con precaución. Controle atentamente a los pacientes para detectar si presentan signos y síntomas de exposición excesiva a los fármacos y considere la reducción de la dosis de estos fármacos.

Efectos de la teriflunomida en los sustratos de CYP2B6, CYP3A, CYP2C9, 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).

tencial que teriflunomida tiene de producir reacciones adversas graves en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a si debe interrumpirse la lactancia o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de teriflunomida en pacientes pediátricos con EM menores de 18 años.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de teriflunomida no incluyeron pacientes mayores de 65 años. Teriflunomida debe usarse con precaución en pacientes de más de 65 años.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. La teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones y Advertencias).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave (ver Características Farmacológicas/Propiedades).

Conducción de vehículos o realización de otras tareas peligrosas

Teriflunomida no influye, o influye de manera insignificante, en la capacidad de conducir vehículos y usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en el resto de la información de prescripción:

- Hepatotoxicidad (ver Contraindicaciones y Advertencias).
- Efectos en la médula ósea/ potencial de inmunosupresión/ infecciones (ver Precauciones)
- Neuropatía periférica (ver Precauciones)
- Reacciones cutáneas graves (ver Precauciones)
- Efectos en la presión arterial (ver Precauciones)
- Efectos respiratorios (ver Precauciones)

En estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes para teriflunomida (incidencia ≥ 10% y ≥ 2% superior a la del placebo) en los estudios controlados con placebo fueron aumento de la ALT, alopecia, diarrea, náuseas y dolor de cabeza. La alopecia fue la causa más común de interrupción debido a los eventos adversos en los estudios clínicos controlados en comparación con el placebo (3,3% de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y 2,6% con placebo). Si se desea, la teriflunomida se puede depurar rápidamente del cuerpo con el uso de un procedimiento de eliminación acelerada (ver Advertencias).

Tabla 1-Reacciones adversas en estudios controlados con placebo (que se produjeron en ≥ 1% de los pacientes, y se informaron para dosis de 14 mg de teriflunomida en una tasa ≥ 1% mayor que para el placebo)

CATEGORÍA DE SISTEMA CORPORAL PRIMARIA Término Preferido (%)	Teriflunomida	
	14 mg	Placebo
INFECCIONES E INFESTACIONES		
Influenza	8,8 %	7,0 %
Sinusitis	5,3 %	4,2 %
Gastroenteritis viral	2,4 %	1,1 %
TRASTORNOS SANGUÍNEOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO		
Neutropenia	5,9 %	1,9 %
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO		
Parestesia	8,8 %	6,7 %
TRASTORNOS VASCULARES		
Hipertensión	4,3 %	1,8 %
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES		
Diarrea	13,6%	7,5 %
Náuseas	10,7 %	7,2 %
Dolor en la zona superior del abdomen	5,0 %	3,6 %
Dolor de muelas	2,9 %	1,8 %
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO		
Alopecia	13,5 %	5,0 %
Sarpullido	4,5 %	3,2 %
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO		
Dolor musculoesquelético	3,3 %	2,1 %
TRASTORNOS MAMARIOS Y DEL SISTEMA REPRODUCTIVO		
Menorragia	1,6 %	0,4 %
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS		
Aumento de la alanina aminotransferasa	15,0 %	8,9 %
Aumento de la gamma glutamiltransferasa	2,4 %	0,9 %
Aumento de la aspartato aminotransferasa	3,4 %	1,7 %
Pérdida de peso	2,4 %	0,8 %
Disminución del recuento de neutrófilos	2,2 %	1,1 %

Polineuropatía

En los estudios controlados con placebo, se informó neuropatía periférica, incluidas polineuropatía y mononeuropatía (p. ej., síndrome del túnel carpiano), con más frecuencia en pacientes que recibían teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. La incidencia de neuropatía periférica confirmada en estudios de conducción nerviosa fue del 1,4% y 1,9% con la administración de 7 mg y 14 mg de teriflunomida, respectivamente, en comparación con el 0,4% con la administración de placebo (4 pacientes).

Se interrumpió el tratamiento en los pacientes con neuropatía periférica confirmada (algunos en tratamiento con teriflunomida 7 mg y otros con tratamiento con teriflunomida 14 mg); algunos de los casos se recuperaron luego de la interrupción del tratamiento. No todos los casos de neuropatía periférica resolvieron con la continuación del tratamiento.

EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN

En la experiencia poscomercialización con teriflunomida, se identificaron las siguientes reacciones adversas:

- *Trastornos del Sistema inmune*
- Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o retardada), algunas de las cuales fueron severas, tal como anafilaxis y angioedema.
- *Trastornos de la piel y tejido subcutáneo*
- Reacciones cutáneas severas incluyendo necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA:

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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 período de 95 hasta 104 semanas; las exposiciones plasmáticas a la teriflunomida (AUC) con la dosis más alta analizada son aproximadamente 3 veces superiores que en humanos con la dosis humana máxima recomendada (DHMR, 14 mg/día). En ratas, la teriflunomida se administró por vía oral en dosis de hasta 4 mg/kg/día durante un período de 97 hasta 104 semanas; las AUC 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-fosforribosiltransferasa (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 grupo 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-trifluorometilnilina (4-TFMA), un metabolito menor de la teriflunomida, resultó positiva 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/m³.

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/m³.

Embarazo

Embarazo categoría X (ver Contraindicaciones y Advertencias)

Cuando se administró teriflunomida (dosis orales de 1, 3 ó 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 la 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, 14 mg/día).

La administración de teriflunomida (dosis orales de 1; 3,5 ó 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 sin efecto (1,0 mg/kg/día) para la toxicidad en el desarrollo embriofetal en conejas fue menor que la observada en seres humanos con la DHMR.

En estudios en los que se administró teriflunomida (dosis orales de 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 posnatal en la cría 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 posnatal 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 (AUC) o menores. En los estudios publicados sobre reproducción en ratonas preñadas, la leflunomida resultó embrioletal y aumentó la incidencia de malformaciones (craneofaciales, cardíacas, en el 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.

Uso en hombres

Teriflunomida se detecta en el semen humano. El riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con teriflunomida se considera bajo. Se espera que la exposición plasmática estimada en mujeres que se produce a través del semen de un paciente tratado sea 100 veces menor que la exposición plasmática observada en equilibrio dinámico luego de la administración de 14 mg de teriflunomida por vía oral. No hubo malformaciones externas en las crías de ratas machos a las que se les había administrado teriflunomida durante al menos 10 semanas antes del apareamiento con ratas hembra no tratadas. No se observó genotoxicidad *in vivo* en 3 especies. El nivel sin efectos observables (no observable-effect-level, NOEL) de la prueba *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos fue 6 veces mayor que la exposición humana media a la dosis de 14 mg de teriflunomida.

A fin de reducir cualquier riesgo posible, los hombres que no deseen concebir un hijo y sus parejas mujeres deben usar un método anticonceptivo confiable. Los hombres que deseen concebir un hijo deberán interrumpir el uso de teriflunomida y someterse a un procedimiento de eliminación acelerada para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida a menos de 0,02 mg/l (0,02 mcg/ml) (ver Advertencias y precauciones).

Lactancia

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

- *Trastornos gastrointestinales*

- Estomatitis (tal como aftosa o ulcerosa).

- Pancreatitis.

Como estas reacciones son notificadas voluntariamente por parte de una población de una magnitud incierta, no es posible estimar en forma fiable su frecuencia.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia con respecto a la sobredosis de teriflunomida o la intoxicación con ésta en humanos. Los sujetos sanos toleraron bien 70 mg de teriflunomida diarios durante un máximo de 14 días.

En caso de toxicidad o sobredosis clínicamente significativa, se recomienda utilizar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación (Ver advertencias)

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

Tenomid® se presenta en estuches conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.”

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este producto está bajo un plan de gestión de riegos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes. Ante cualquier duda consulte a su médico

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.785.

Elaborado y acondicionado en: Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.

Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico.

Fecha de revisión última: 17/08/18

