



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 Nº...”, 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 hipoproteïnemia 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

adversas 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.

Potencial reproductivo en hombres y mujeres

Pruebas de embarazo

Se debe excluir el embarazo antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida en mujeres con potencial reproductivo.

Anticoncepción

Mujeres

Las mujeres con potencial reproductivo deben usar un anticonceptivo eficaz mientras toman teriflunomida. Si se suspende la administración de teriflunomida, el uso de anticonceptivos debe continuarse hasta que se verifique que en las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean menores de 0.02 mg / L (0.02 mcg / mL).

Las mujeres con potencial reproductivo que desean quedar embarazadas deben someterse a un procedimiento de eliminación acelerada. Se debe utilizar un anticonceptivo eficaz hasta que se verifique que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida son menos de 0.02 mg / L (0.02 mcg / mL.)

Hombres

La teriflunomida se detecta en el semen humano. No se han realizado estudios en animales para evaluar el riesgo de toxicidad fetal. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que no desean ser padres y sus parejas femeninas deben utilizar un anticonceptivo eficaz.

Los hombres que desean engendrar un hijo deben interrumpir el uso de teriflunomida y someterse a un procedimiento de eliminación acelerada o esperar verificar que en el plasma la concentración de teriflunomida sea inferior a 0,02 mg / l (0,02 mcg / ml) [

Esterilidad

La administración de teriflunomida en ratas macho no produjo efectos adversos sobre la fertilidad. Sin embargo, se observó un recuento de espermatozoides reducido

En humanos no se han evaluado.

Uso pediátrico

Aun 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 a 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. No se ha evaluado la farmacocinética de teriflunomida en insuficiencia hepática grave

La teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de teriflunomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

En el caso de reacciones adversas como mareo, que se han notificado con leflunomida, el compuesto original, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar de manera adecuada se puede ver alterada. En tales casos, los pacientes deben evitar conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en el resto del prospecto:

- Hepatotoxicidad

- Efectos en la médula ósea/ potencial de inmunosupresión/ infecciones
- Neuropatía periférica
- Reacciones cutáneas graves
- Efectos en la presión arterial
- Efectos respiratorios

En estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes para teriflunomida (incidencia $\geq 10\%$ y $\geq 2\%$ 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 14mg de teriflunomida y 2.6% con placebo)

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con Teriflunomida en los estudios controlados mediante placebo, notificadas para teriflunomida 7mg o 14mg en un rango superior al $>1\%$ frente a placebo, se muestran a continuación. Las frecuencias se definieron según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de gravedad.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Gripe, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Bronquitis, Sinusitis, Faringitis, Cistitis, Gastroenteritis viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Tiña del pie				Infecciones graves incluyendo sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia Anemia	Trombocitopenia leve (plaquetas <100 G/l)			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves				Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, Ciática, Síndrome del túnel carpiano,	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía			

			periférica			
Trastornos cardiacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas	Dolor en la zona superior del abdomen , Vómitos, Dolor dental				Pancreatitis, Estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada ^b	Gamma glutamiltransferasa (GGT) elevada ^b , Aspartato aminotransferasa elevada				Hepatitis Aguda
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						Dislipemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné	Trastorno de las uñas			Reacciones cutáneas graves
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, Mialgia, artralgia				
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, astenia				
Exploraciones complementarias		Peso disminuido, Recuento disminuido de neutrófilos, Recuento disminuido de leucocitos, Creatin fosfoquinasa en sangre elevada				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor posttraumático			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alopecia

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento de pelo, pérdida de densidad, pérdida del pelo, asociados o no al cambio en la textura del pelo, en el 13,9% de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida frente al 5,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se describieron como difusos o generalizados por el cuero cabelludo (no se notificaron pérdidas de pelo totales) y se dieron, más a menudo, durante los 6 primeros meses y con una resolución en 121 de 139 pacientes (87,1%) tratados con teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a la alopecia fue del 1,3% en los grupos de teriflunomida 14 mg, respectivamente, frente al 0,1% del grupo de placebo.

Efectos hepáticos

Durante los estudios controlados mediante placebo se detectó lo siguiente:

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

Se observaron leves aumentos de las transaminasas, con ALT igual o inferior a 3 veces LSN, con más frecuencia en los grupos tratados con teriflunomida que en los grupos tratados con placebo. La frecuencia de los aumentos por encima de 3 veces LSN y superior fue equilibrada entre los grupos de tratamiento. Estas elevaciones de las transaminasas se dieron, principalmente, en los 6 primeros meses de tratamiento y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento. El tiempo de recuperación osciló entre meses y años.

Efectos de la presión sanguínea

En los estudios controlados mediante placebo se estableció lo siguiente:

- la presión arterial sistólica fue de >140 mm Hg en el 19,9% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 15,5% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial sistólica fue de >160 mm Hg en el 3,8% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 2,0% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial diastólica fue de >90 mm Hg en el 21,4% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 13,6% de los pacientes que recibieron placebo.

Infecciones

En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en infecciones graves con teriflunomida 14 mg (2,7%) en comparación con placebo (2,2%). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0.2% de cada grupo. Se han notificado pos-comercialización infecciones graves incluyendo sepsis, en algunos casos mortales.

Efectos hematológicos

En los ensayos placebo-control con teriflunomida, se observó una disminución media que afectaba al recuento de glóbulos blancos (< 15 % respecto a los niveles basales, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos), a pesar de que en algunos pacientes se observó una mayor disminución. La disminución en el recuento medio respecto a los niveles basales ocurrió durante las 6 primeras semanas, después se estabilizó con el tiempo durante el tratamiento, pero a niveles disminuidos (disminución de menos de un 15 % respecto al basal). El efecto en los eritrocitos (< 2%) y en el recuento de plaquetas (<10 %) fue menos pronunciado.

Neuropatía periférica



En los estudios controlados mediante placebo, se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. En los estudios pivotaes controlados mediante placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 1,9% (17 pacientes de 898) con 14 mg de teriflunomida, en comparación con el 0,4% (4 pacientes de 898) con placebo. El tratamiento se interrumpió en 5 pacientes con neuropatía periférica con teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación, tras interrumpir el tratamiento, de 4 de estos pacientes.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

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

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización

Astenia

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

EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

En la experiencia post-comercialización 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
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - Enfermedad pulmonar intersticial
- Trastornos gastrointestinales
 - Estomatitis (tal como aftósica 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 relacionada con la sobredosis o intoxicación en humanos con teriflunomida. 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 y precauciones) 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 A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIONES

Trelacid® 14mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.
Elaborado en: TEVA Pharmaceutical Industries LTD., 18 Eli Hurvitz Street, Industrial Zone,
Kfar-Saba 4410202, Israel
Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad
Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342. www.teva.com.ar

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS CUYA FINALIDAD
ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES**

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede llenar la ficha que está en la página
web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0-800-333-1234

Fecha de última revisión: / /

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932





INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Trelacid®
Teriflunomida 14mg
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ISRAELÍ

VENTA BAJO RECETA

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFÓRMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto

- 1. Qué es Trelacid® y para qué se utiliza**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Trelacid®**
- 3. Cómo tomar Trelacid®**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Conservación de Trelacid®**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

1. ¿QUÉ ES TRELACID® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Trelacid® contiene el principio activo teriflunomida que es un agente inmunomodulador que ajusta el sistema inmunológico para limitar su ataque al sistema nervioso.

Trelacid® se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente con el fin de disminuir la tasa de ataques y frenar la progresión de la discapacidad.

¿Qué es la esclerosis múltiple?

La EM es una enfermedad de larga duración que afecta al sistema nervioso central (SNC). El SNC está formado por el cerebro y la médula espinal. En la esclerosis múltiple, la inflamación destruye la vaina protectora (mielina) que rodea los nervios del SNC. Esta pérdida de mielina se llama desmielinización. Esto hace que los nervios dejen de funcionar correctamente.

Las personas que sufren la forma recurrente de esclerosis múltiple tendrán ataques repetidos (recidivas) de los síntomas físicos causados por el funcionamiento inadecuado de los nervios. Estos síntomas varían según el paciente, pero normalmente incluyen:

- dificultad para caminar
- Problemas de visión
- Problemas de equilibrio.

Los síntomas pueden desaparecer completamente tras la recidiva pero, con el tiempo, algunos problemas pueden permanecer. Esto puede provocar discapacidades físicas que pueden interferir con sus actividades diarias.

¿Cómo funciona Trelacid®?

Trelacid® ayuda a proteger frente a ataques en el sistema nervioso central por parte del sistema inmunitario, limitando el crecimiento de algunas células blancas (linfocitos). Esto limita la inflamación que provoca el daño de los nervios de la EM.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR TRELACID®?

No tome Trelacid®:

- si es alérgico a teriflunomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- si sufre problemas hepáticos graves,
- si está embarazada, cree que puede estarlo o está en periodo de lactancia,
- si sufre un problema grave que afecte al sistema inmunológico por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),
- si tiene problemas graves con la médula ósea o si tiene un número bajo de leucocitos o hematíes en la sangre o un número reducido de plaquetas,
- si sufre una infección grave,
- si tiene problemas renales graves que requieran diálisis,
- si tiene un número demasiado bajo de proteínas en sangre (hipoproteinemia),

En caso de duda pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Trelacid® si:

- sufre problemas hepáticos; puede que su médico realice análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado antes del tratamiento y durante el tratamiento. Si los resultados de los análisis indican un problema con su hígado, puede que su médico interrumpa el tratamiento con Trelacid®.
- tiene la presión arterial alta (hipertensión), esté o no en tratamiento para controlarla. Trelacid® puede causar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial antes de empezar el tratamiento y de forma regular durante el mismo.
- tiene una infección. Antes de que empiece a tomar Trelacid®, su médico se asegurará de que tiene suficientes leucocitos y plaquetas en la sangre. Dado que Trelacid® disminuye el número de leucocitos en la sangre, esto puede afectar su capacidad para luchar contra la infección. Puede que su médico realice análisis de sangre para comprobar sus leucocitos si cree que tiene una infección.
- tiene reacciones graves en la piel.
- tiene síntomas respiratorios.
- tiene debilidad, entumecimiento y dolor en manos y pies.
- va a vacunarse.
- es intolerante a la lactosa.
- toma leflunomida con TRELACID.
- e están cambiando la medicación desde o a TRELACID.
- está previsto que le realicen un análisis específico de sangre (nivel de calcio). Podrá detectarse una falsa disminución de los niveles de calcio.

Ocasionalmente, Trelacid® puede provocar problemas en los pulmones o los nervios de sus manos o piernas.

Si se identifica con alguno de los enunciados anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Trelacid®.

Niños y adolescentes

Trelacid® no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que se desconocen los efectos de este medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Trelacid®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos sin receta.

En especial, informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- leflunomida, metotrexato y otros medicamentos que afectan al sistema inmunológico (a menudo denominados inmunodepresores o inmunomoduladores)
- rifampicina (medicamento utilizado para tratar la tuberculosis y otras infecciones)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína para la epilepsia

- hipérico (un medicamento a base de plantas para la depresión)
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida o rosiglitazona para la diabetes
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecan para el cáncer
- duloxetina para la depresión, incontinencia urinaria o en enfermedad del riñón en diabéticos
- alosetrón para los casos graves de diarrea
- teofilina para el asma
- tizanidina, un relajante muscular
- warfarina, un anticoagulante para diluir la sangre (hacerla más fluida) y evitar los coágulos
- anticonceptivos orales (etinilestradiol, levonorgestrel)
- cefactor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacino para infecciones
- indometacina, ketoprofeno para el dolor o las inflamaciones
- furosemida para la enfermedad cardíaca
- cimetidina para reducir el ácido gástrico
- zidovudina para el SIDA
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para la hipercolesterolemia (colesterol alto)
- sulfasalazina para enfermedad inflamatoria del intestino o artritis reumatoide
- colestiramina para colesterol alto o alivio de picores en enfermedad hepática
- carbón activo para reducir la absorción de medicamentos u otras sustancias.

Embarazo y lactancia

No tome Trelacid® si está embarazada o cree que podría estar **embarazada**. Si está embarazada o se queda embarazada mientras toma Trelacid®, aumentará el riesgo de tener un bebé con defectos de nacimiento.

Las mujeres en edad fértil no deben tomar este medicamento si no están utilizando métodos anticonceptivos fiables.

Informe a su médico si planea quedarse embarazada tras interrumpir el tratamiento con Trelacid®, ya que antes necesita asegurarse de que la mayor parte de este medicamento se ha eliminado de su cuerpo antes de intentar quedarse embarazada. La eliminación del principio activo de manera natural puede tardar hasta 2 años. Este periodo de tiempo se puede reducir a unas pocas semanas tomando determinados medicamentos para acelerar la eliminación de Trelacid® del cuerpo.

En cualquier caso, necesita que su médico confirme, a partir de un análisis de sangre, que el nivel de principio activo en sangre es lo suficientemente bajo como para poder quedarse embarazada.

Para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio póngase en contacto con su médico.

Si sospecha que está embarazada mientras toma Trelacid® o en los dos años siguientes a finalizar el tratamiento, se debe poner en contacto con su médico **de forma inmediata** para realizar una prueba de embarazo. Si la prueba confirma el embarazo, puede que su médico le sugiera un tratamiento con determinados medicamentos para eliminar Trelacid® del cuerpo lo suficiente y de forma rápida, ya que esto puede disminuir el riesgo para su bebé.

Anticoncepción

Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y tras el tratamiento con Trelacid®. La teriflunomida permanece en la sangre durante un largo periodo tras dejar de tomarla. Siga tomando medidas anticonceptivas tras interrumpir el tratamiento.

- Siga haciéndolo hasta que los niveles de Trelacid® en sangre sean lo suficientemente bajos (su médico lo comprobará).
- Consulte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted y en caso de que necesite cambiar de método.

No tome Trelacid® durante el periodo de lactancia ya que la teriflunomida pasa a la leche materna.



Conducción y uso de máquinas

Trelacid® puede causar mareo, lo que puede afectar a la capacidad de concentración y reacción. Si está afectado, no conduzca ni utilice máquinas.

Trelacid® contiene lactosa

Trelacid® contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar Trelacid®?

El tratamiento con Trelacid® estará supervisado por un médico que posee experiencia en tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de un comprimido de 14 mg al día.

Forma/vía de administración

Trelacid® se administra por vía oral. Trelacid® se toma cada día en una sola dosis diaria en cualquier momento del día.

El comprimido se debe tragar entero con agua.

Trelacid® puede tomarse con o sin comida.

Si toma más Trelacid® que el recomendado

Si ha tomado demasiado Trelacid®, llame a su médico de inmediato. Puede experimentar efectos secundarios similares a los que se describen en la sección de efectos adversos.

Si toma más de la dosis recetada de Trelacid®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Si olvidó tomar Trelacid®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Trelacid®

No interrumpa el tratamiento ni cambie la dosis de Trelacid® sin consultarlo antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Trelacid® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- reacciones alérgicas que podrían incluir síntomas de erupción, ronchas, hinchazón de labios, lengua o cara o dificultad repentina para respirar
- reacciones graves en la piel que podrían incluir síntomas de erupción cutánea, ampollas, o úlceras en su boca
- infecciones graves o sepsis (un tipo de infección que puede resultar potencialmente mortal) que podría incluir síntomas como fiebre alta, temblores, escalofríos, disminución del flujo de orina, o confusión
- enfermedad grave del hígado que podría incluir síntomas como color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, orina más oscura de lo normal, náuseas y vómitos sin explicación, o dolor abdominal
- inflamación de los pulmones que podría incluir síntomas como falta de aire o tos persistente

- inflamación del páncreas que podría incluir síntomas como dolor grave en el área abdominal superior que podría sentirse también en su espalda, náuseas o vómitos

Otros efectos adversos pueden ocurrir con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Diarrea, sensación de enfermedad
- Aumento de ALT (aumento de ciertas enzimas hepáticas en la sangre) en los análisis
- Pelo más fino

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Gripe, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, dolor de garganta y molestias al tragar, cistitis, gastroenteritis viral, herpes oral, infección dental, laringitis, infección por hongos en el pie
- Valores de laboratorio: se ha observado una disminución en el número de glóbulos rojos (anemia), cambios en el hígado y glóbulos blancos en los análisis, así como elevaciones en una enzima muscular (creatinin fosfoquinasa)
- Reacciones alérgicas leves
- Sensación de ansiedad
- Sensación de entumecimiento, sensación de debilidad, cosquilleo o dolor en la parte baja de la espalda o la pierna (ciática); sensación de entumecimiento, ardor, cosquilleo o dolor en manos y dedos (síndrome del túnel carpiano)
- Palpitaciones
- Aumento de la presión arterial
- Sensación de náuseas (vómitos), dolor dental, dolor en la región abdominal superior
- Erupción, acné
- Dolor en tendones, articulaciones, huesos, dolor muscular (dolor musculoesquelético)
- Necesidad de orinar más a menudo de lo normal
- Periodos abundantes
- Dolor
- Falta de energía o debilidad (astenia)
- Pérdida de peso

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia leve)
- Aumento de la sensibilidad, especialmente en la piel; dolor punzante o pulsátil en uno o más nervios; problemas en los nervios de brazos y piernas (neuropatía periférica)
- Alteraciones en las uñas
- Dolor postraumático

Frecuencia no conocida (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles)

- Infecciones graves (incluyendo sepsis)
- Reacciones alérgicas graves (incluyendo anafilaxis)
- Reacción pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, EPI)
- Inflamación del hígado, páncreas, o boca/labios
- Reacciones graves en la piel
- Nivel anómalo de grasas (lípidos) en sangre

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.

5. CONSERVACIÓN DE TRELACID®

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.



6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de TRELACID®

El principio activo es teriflunomida. Cada comprimido contiene 14 mg de teriflunomida.
Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina (Avicel pH 101), Almidón, Glicolato sódico de almidón, Hidroxipropilcelulosa, Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200), Fumarato de estearilo sódico y Opadry 03F205013 AZUL.

PRESENTACIONES

Trelacid® 14mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX.
Elaborado en: TEVA Pharmaceutical Industries LTD., 18 Eli Hurvitz Street, Industrial Zone, Kfar-Saba 4410202, Israel
Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008AAW) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
Para mayor información contactarse al 0800-666-3342. www.teva.com.ar

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES

Fecha de última revisión: / /

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**TRELACID®
TERIFLUNOMIDA 14mg**

Laboratorio IVAX Argentina S.A.

Lote N°:
Vencimiento:



anmat
GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Israelí

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

**TRELACID®
TERIFLUNOMIDA 14mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
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

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:

Vencimiento:

Modo de conservación:

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente hasta 25°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Elaborado en: TEVA Pharmaceutical Industries LTD., 18 Eli Hurvitz Street, Industrial Zone, Kfar-Saba 4410202, Israel

Importado por: IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 -Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs.As.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

[LOGO]



GRANDOSO Jorge Luis
CUIL 20182339483



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 30 DE ENERO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 484

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59155

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: IVAX ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TRELACID

Nombre Genérico (IFA/s): TERIFLUNOMIDA

Concentración: 14 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340 0600 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1064AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
TERIFLUNOMIDA 14 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 72,25 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 10,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON 38 mg NÚCLEO 1
GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 7,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 3,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,15 mg NÚCLEO 1
FUMARATO DE ESTEARILO SODICO 4,1 mg NÚCLEO 1
OPADRY 03F205013 AZUL 5 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 4 BLISTERS
CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA31

Acción terapéutica: Inmunosupresores selectivos.

Vía/s de administración: ORAL

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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ STREET, INDUSTRIAL ZONE	KFAR-SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ STREET, INDUSTRIAL ZONE	KFAR-SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.	18 ELI HURVITZ STREET, INDUSTRIAL ZONE	KFAR-SABA	ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



IVAX ARGENTINA SA	11047/16	JUAN JOSE CASTELLI N°6701	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-------------------	----------	------------------------------	---------------------------------------	------------------------

País de elaboración: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de origen: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

País de procedencia del producto: ISRAEL (ESTADO DE ISRAEL)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

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



LIMERES Manuel Rodolfo
 CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

5 de febrero de 2020

DISPOSICIÓN N° 484

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59155

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000255-19-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
TERIFLUNOMIDA 14 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	659926



SERRESE Fernando Ezequiel
CUIL 20351122480

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 369
(C1084AAD), CABA