



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número: DI-2022-484-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 17 de Enero de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000594-20-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000594-20-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial FLUNITRAM® y nombre/s genérico/s TERIFLUNOMIDA, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 03/11/2020 09:26:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 03/11/2020 09:26:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 03/11/2020 09:26:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 03/11/2020 09:26:39 .

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

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/07/2021 09:58:04 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000594-20-4

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.01.17 12:59:25 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
Date: 2022.01.17 12:59:27 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FLUNITRAM®

TERIFLUNAMIDA 14 mg

Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta Bajo Receta

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hacerlo saber a su médico.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **Flunitram**® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar **Flunitram**®.
3. ¿Cómo utilizar **Flunitram**®?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **Flunitram**®?
5. Conservación de **Flunitram**®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es **Flunitram**® y para qué se utiliza?

Flunitram® contiene el principio activo teriflunomida. **Flunitram**® se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente.

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 actúa Flunitram®

Flunitram® 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. Antes de usar Flunitram®

No debe utilizar Flunitram®:

- si es alérgico 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, 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 antes de tomar **Flunitram®**.

Tenga cuidado especial con Flunitram® 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 **Flunitram®**.
- tiene la presión arterial alta (hipertensión), esté o no en tratamiento para controlarla. **Flunitram®** puede causar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial de forma regular durante el tratamiento.
- va a vacunarse.
- tiene una infección. Antes de que empiece a tomar **Flunitram®**, su médico se asegurará de que tiene suficientes leucocitos y plaquetas en la sangre. Dado que **Flunitram®** 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.

En ocasiones, **Flunitram®** puede provocar algunos problemas en los pulmones o los nervios del brazos o piernas (ver “posibles efectos adversos”).

Ante las situaciones anteriores, consulte con su médico antes de tomar **Flunitram®**.

Niños y adolescentes

La administración de **Flunitram®** no está recomendada 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.

Uso de Flunitram® con otros medicamentos

Consulte con su médico o con un farmacéutico si está tomando o deberá tomar otro medicamento simultáneamente con **Flunitram®**, incluso los adquiridos 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 or 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).
- cefaclor, 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.

Si ingresa en un hospital, informe a su médico que está tomando **Flunitram®**.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

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

Las mujeres en edad fértil no deben tomar Flunitram® si no están utilizando métodos anticonceptivos fiables.

Informe a su médico si planea quedarse embarazada tras interrumpir el tratamiento con Flunitram®, ya que antes necesita asegurarse de que la mayor parte de Flunitram® se ha eliminado de su cuerpo antes de intentar quedar embarazada. Esta eliminación del fármaco 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 Flunitram® del cuerpo.

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

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

Si sospecha que está embarazada mientras toma Flunitram® o en los dos años siguientes a finalizar el tratamiento, deberá ponerse 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 Flunitram® del cuerpo 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 Flunitram®. 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 Flunitram® 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 Flunitram® durante el periodo de lactancia ya que Teriflunomida pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

3. ¿Cómo utilizar Flunitram®?

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

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

Tome siempre **Flunitram®** tal y como le ha indicado su médico.

Cómo tomar Flunitram®

Flunitram® se administra por vía oral. Flunitram® se toma cada día en una sola dosis diaria en cualquier momento del día. El comprimido se debe tragar entero con agua. Flunitram® puede tomarse con o sin comida.

Duración del tratamiento con Flunitram®

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

Si olvidó tomar Flunitram®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si toma más Flunitram® del que debe (sobredosis)

Si ha tomado más cantidad de **Flunitram®**, o si otra persona ha tomado su medicamento, **consulte a su médico inmediatamente**. Puede necesitar atención médica. Si ha de visitar a un médico o ir al hospital más próximo, lleve consigo el envase.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel. 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Flunitram®?

Al igual que todos los medicamentos, **Flunitram®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Con este medicamento pueden producirse los siguientes efectos adversos.

Efectos adversos graves

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

- color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, orina más oscura de lo normal o náuseas y vómitos sin explicación; estos signos pueden indicar un problema hepático y necesitará un análisis de sangre.
- infección: esto puede incluir gripe (fiebre o síntomas similares a los de la gripe); infección de senos nasales o garganta; infección de orina (infección del tracto urinario o cistitis); infección de las vías respiratorias (bronquitis); diarrea o malestar gastrointestinal (signos de gastroenteritis); úlceras bucales (herpes oral); infección dental; laringitis o infección en los pies por hongos.

Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los anteriores efectos adversos.

Otros efectos adversos incluyen

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza.
- Diarrea, malestar gastrointestinal.
- Aumento de ALT (aumento de ciertas enzimas hepáticas en la sangre) en los análisis.
- Afinamiento del pelo.

Efectos adversos 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 incrementos en una enzima muscular (creatinin fosfoquinasa).
- Reacciones alérgicas leves.
- Sensación de ansiedad.
- Sensación de debilidad, entumecimiento, 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.
- 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.
- Pérdida de peso.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia).
- 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).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):

- Inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial).

Frecuencia no conocida (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponibles): Se han comunicado casos de reacciones alérgicas, reacciones cutáneas graves, úlceras bucales, inflamación del páncreas (pancreatitis), e infecciones graves incluyendo sepsis con Teriflunomida.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de Flunitram®

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

Conservar en su envase original.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Flunitram® contiene lactosa

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

Composición de Flunitram®

Cada comprimido contiene:

Principio activo: Flunitram 14 mg.

Principios inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, colorante índigo carmín laca, hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco.

Presentaciones de Flunitram®

Flunitram® 14 mg: Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 blister por 14 comprimidos recubiertos ó 4 blisters por 7 comprimidos recubiertos).

**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL**

Este medicamento ha sido prescrito para su problema actual. No lo recomiende a otras personas.

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Director Técnico: Alfredo Boccardo – Farmacéutico.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Para más información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Fecha de última revisión:/.....



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

FLUNITRAM®
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido de Flunitram® 14 mg contiene: Teriflunomida 14 mg, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, colorante índigo carmín laca, hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo.

Código ATC: L04AA31

INDICACIONES

Flunitram® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

Sistema inmunológico

Efectos en el número de células inmunológicas en la sangre: en los estudios controlados mediante placebo, Teriflunomida 14 mg una vez al día provocó una leve reducción media en el recuento de

linfocitos, de menos de $0,3 \times 10^9 /l$. Esto se produjo en los 3 primeros meses de tratamiento y los niveles se mantuvieron hasta el final de éste.

Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio realizado en sujetos sanos se comparó con placebo la prolongación del intervalo QT. 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.

Efecto en las funciones tubulares renales

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

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Teriflunomida se demostró en dos estudios controlados con placebo, TEMSO y TOWER, que evaluaron las dosis únicas diarias de Teriflunomida 7 mg y 14 mg en pacientes con EMRR. Un total de 1088 pacientes con EMRR fueron aleatorizados en TEMSO para recibir 7 mg (n=366) o 14 mg (n=359) de Teriflunomida o placebo (n= 363) durante 108 semanas. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM (basado en los criterios de McDonald (2001)), mostraron un curso clínico recurrente con o sin progresión, y experimentaron, al menos, 1 recidiva en el año anterior al ensayo o, al menos, 2 recidivas en los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación de $\leq 5,5$ en la escala expandida de estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés). La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían esclerosis múltiple remitente -recurrente (91,5%), pero un subgrupo de pacientes cursaba con secundaria progresiva (4,7%) o esclerosis progresiva con recidiva (3,9%). La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4 con un 36,2% de los pacientes con lesiones realizadas con gadolino en basal. La mediana de EDSS en el momento basal fue de 2,50; 249 pacientes (22,9%), tenían un EDSS $> 3,5$ en basal. La media de la duración de la enfermedad, desde los primeros síntomas fue de 8,7 años. La mayoría de los pacientes (73%) no habían recibido medicación modificadora del curso de la enfermedad durante los dos años previos de entrar al estudio. Los resultados del estudio se muestran en la tabla debajo.

Un total de 1169 pacientes con EMRR fueron aleatorizados en TOWER por recibir 7 mg (n=408) o 14 mg (n=372) de Teriflunomida o placebo (n= 389) para una duración de tratamiento variable que finalizaba 48 semanas después del último paciente aleatorizado. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM (basado en los criterios de McDonald (2005)), mostraron un curso clínico recurrente con o sin

progresión y experimentaron al menos, 1 recidiva en el año anterior al ensayo o, al menos 2 recidivas en los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación de < 5,5 en la EDSS. La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían esclerosis múltiple remitente - recurrente (97,5%), pero un subgrupo de pacientes cursaba con secundaria progresiva (0,8%) esclerosis progresiva con recidiva (1,7%). La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4. No hay datos de número de lesiones realizadas con gadoleno en el momento basal. La mediana de EDSS en el momento basal fue de 2,50; 298 pacientes (25,5%) tenían un EDSS > 3,5 en basal. La media de la duración de la enfermedad, desde los primeros síntomas fue de 8,0 años. La mayoría de los pacientes (67,2%) no habían recibido medicación modificadora del curso de la enfermedad durante los dos años previos de entrar en el estudio. Los resultados se muestran en la tabla debajo.

Tabla - Principales resultados (para las dosis aprobadas, análisis por intención de tratar)

	Teriflunomida 14 mg	Placebo	Teriflunomida 14 mg	Placebo
n	358	363	370	388
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recidivas	0,37	0,54	0,32	0,50
Diferencia entre riesgos (95% CI)	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la semana 108	56,5%	45,6%	57,1%	46,8%
Cociente de riesgos (hazard ratio) (95% CI)	0,72, (0,58, 0,89)**		0,63, (0,50, 0,79)****	
Porcentaje de progresión de la discapacidad mantenida durante 3 meses en la semana 108	20,2%	27,3%	15,8%	19,7%
Cociente de riesgos (hazard ratio) (95% CI)	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47%, 1,00)*	
Porcentaje de progresión de la discapacidad mantenida durante 6 meses en la semana 108	13,8%	18,7%	11,7%	11,9%
Cociente de riesgos (hazard ratio) (95% CI)	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	

ratio) (95% CI)			
Variable clínica de RMN Cambio (DE) en BOD(1) semana 108	0,72	2,21	
Cambio relativo a placebo	67%***		No medido
Valor medido del número de lesiones realizadas con gadolino semana 108	0,38	1,18	
Cambio relativo a placebo (95% CI)	-0,80 (-1,20, -,39)***		No medido
Número de lesiones activas únicas por exploración	0,75	2,46	
Cambio relativo a placebo (95% CI)	69%,(59%;77%)***		

**** p<0,0001 ***p<0,01 *p<0,05 comparado con placebo.

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

Eficacia en pacientes con elevada actividad de la enfermedad

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

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

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

La eficacia de Teriflunomida se comparó con la de un interferón beta-1a subcutáneo (en la dosis recomendada de 44 mcg tres veces a la semana) en 324 pacientes aleatorizados en un estudio (TENERE)

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana de tiempo en que las concentraciones en plasma alcanzan el punto máximo está entre 1 y 4 horas después de la dosis tras la administración oral repetida de Teriflunomida, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).

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

De los parámetros farmacocinéticos predictivos medios calculados a partir del análisis de la farmacocinética de la población (PopPK) utilizando datos de voluntarios sanos y pacientes con EM, surge una lenta aproximación a la concentración estacionaria (es decir, aproximadamente 100 días (3,5 meses) para obtener el 95% de las concentraciones estacionarias) y el cociente estimado de acumulación del área bajo la curva (ABC) es de aproximadamente 34 veces.

Distribución

Teriflunomida está ampliamente ligada a las proteínas plasmáticas (>99%), probablemente albúmina, y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución es de 11 l tras una sola administración intravenosa (IV). No obstante, esto parece ser una subestimación, ya que se observó una distribución amplia por los órganos en ratas.

Biotransformación

Teriflunomida se metaboliza de forma moderada y es el único componente detectado en el plasma. La principal forma de biotransformación de Teriflunomida es la hidrólisis, siendo la oxidación una forma menor. Las formas secundarias implican oxidación, N-acetilación y la conjugación de sulfatos.

Eliminación

Teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como fármaco inalterado y probablemente por secreción directa. Teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría estar relacionado con la secreción directa. Tras 21 días el 60,1% de la dosis

administrada se excreta a través de las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Tras el procedimiento de eliminación rápida con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en heces). Según la predicción individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo PopPK de Teriflunomida en voluntarios sanos y pacientes de EM, la vida media fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Tras una sola administración IV, la eliminación total de Teriflunomida del cuerpo es de 30,5 ml/h.

Procedimiento de eliminación acelerada: colestiramina y carbón activado

La eliminación de la Teriflunomida de la circulación se puede acelerar mediante la administración de colestiramina y carbón activado, presumiblemente mediante la interrupción de los procesos de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de Teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de Teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, 4 g de colestiramina tres veces al día o 50 g de carbón activado dos veces al día tras el cese del tratamiento, han mostrado que estas dosificaciones fueron eficaces a la hora de acelerar la eliminación de la Teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en las concentraciones de Teriflunomida en plasma, siendo la colestiramina más rápida que el carbón. Tras la interrupción del tratamiento con Teriflunomida se redujo al 52% al final del día 1; 91% al final del día 3; 99,2% al final del día 7 y 99,9% al final del día 11. La elección de uno de los 3 procedimientos de eliminación debe depender de la tolerabilidad del paciente. Si no se tolera bien la colestiramina 8 g tres veces al día, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día. De forma alternativa, también se puede utilizar carbón activado (no es necesario que los 11 días sean consecutivos a menos que haya necesidad de reducir la concentración de Teriflunomida en plasma rápidamente).

Linealidad / no linealidad

La exposición sistémica aumenta de forma proporcional a la dosis tras la administración oral de Teriflunomida de 7 a 14 mg.

Características en grupos específicos de pacientes

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 ($\leq 31\%$).

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente. La dosis recomendada de Flunitram® es de 14 mg (1 comprimido recubierto) por vía oral una vez al día. Flunitram® puede tomarse con o sin comida.

Uso en poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No será necesario ajustar a la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave que no estén en diálisis. No se evaluó a los pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis. Teriflunomida está contraindicada en esta población.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Flunitram® en niños de 10 a 18 años. No existe una recomendación de uso específico para Teriflunomida en niños de 0 a 10 años para el tratamiento de esclerosis múltiple.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Mujeres embarazadas o en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Teriflunomida y, a partir de entonces, siempre que los niveles plasmáticos estén por encima de 0,02 mg/l. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Mujeres en período de lactancia.

Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Pacientes con un importante deterioro de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas.

Pacientes con una infección activa grave, hasta que ésta se resuelva.

Pacientes con insuficiencia renal grave en tratamiento con diálisis, ya que no hay experiencia clínica suficiente en este grupo de pacientes.

Pacientes con hipoproteïnemia grave, por ejemplo, síndrome nefrótico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Procedimientos de eliminación acelerada

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, tarda una media de 8 meses en alcanzar concentraciones en plasma inferiores a 0,02 mg/l, aunque debido a la variación individual en el aclaramiento de las sustancias, puede tardar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento tras la interrupción del tratamiento con Teriflunomida.

Efectos hepáticos

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con Teriflunomida. Este aumento se observa mayoritariamente durante los 6 primeros meses de tratamiento.

Las enzimas hepáticas deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con Teriflunomida, cada dos semanas durante los primeros seis 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 alanina aminotransferasa (ALT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar una monitorización semanal. El tratamiento con Teriflunomida debe interrumpirse si se sospecha daño hepático; debe considerarse la interrupción del tratamiento con Teriflunomida si se confirman enzimas hepáticas aumentadas (más del triple del límite superior normal - LSN-). Los pacientes con una enfermedad hepática pre-existente pueden tener mayor riesgo de desarrollar enzimas hepáticas aumentadas al tomar Teriflunomida y deben ser monitorizados estrechamente por si mostraran signos de enfermedad hepática.

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

Ya que Teriflunomida está altamente ligada a las proteínas y su unión depende de las concentraciones de albúmina, se espera que las concentraciones de Teriflunomida libre en plasma aumenten en pacientes con hipoproteinemia, por ejemplo, con síndrome nefrótico. Teriflunomida no debe utilizarse en pacientes con situaciones de hipoproteinemia grave.

Presión arterial

Puede producirse una elevación de la presión arterial durante el tratamiento con Teriflunomida. Debe comprobarse la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con Teriflunomida y, de forma periódica, a partir de entonces. Se debe tratar adecuadamente el aumento de la presión arterial antes y durante el tratamiento con Teriflunomida.

Infecciones

En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con Flunitram® se debe retrasar hasta su resolución.

En estudios controlados mediante placebo, no se observó un aumento de las infecciones graves con Teriflunomida. No obstante, debido al efecto inmunomodulador de Flunitram®, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos antes de reiniciarlo. Debido a su prolongada vida media, se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con Flunitram® que notifiquen a su médico si sufren síntomas de infección. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento con Flunitram® hasta su resolución.

Se desconoce la seguridad de Flunitram® en pacientes con tuberculosis latente, ya que no se realizó de forma sistemática un screening de tuberculosis en los estudios clínicos. En pacientes positivos en las pruebas de diagnóstico de screening de la tuberculosis, se debe realizar un tratamiento médico estándar antes de empezar el tratamiento con Flunitram®.

Reacciones respiratorias

No se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con Teriflunomida en los ensayos clínicos. Sin embargo, se han notificado casos de EPI, que es un trastorno potencialmente mortal, durante el tratamiento con leflunomida, el compuesto original. EPI puede ocurrir de forma aguda durante el tratamiento; el riesgo de padecer el EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con leflunomida. Los síntomas pulmonares, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploraciones complementarias, según proceda.

Efectos hematológicos

Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos aproximadamente < 15% de los niveles basales. Como precaución, debe haber un hemograma completo reciente disponible, que incluya fórmula leucocitaria y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con Flunitram® y se debe valorar el hemograma completo durante el tratamiento con Flunitram® según lo indiquen los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).

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

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

Reacciones cutáneas

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 ha 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

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 con neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con Flunitram® desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Flunitram® y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

Vacunación

Dos estudios clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (re-exposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con Teriflunomida. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infecciones y, por tanto, se debe evitar.

Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

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 fármacos 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 glatiramer durante períodos 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.

Cambio desde o a Flunitram®

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

Debido a la larga vida media 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 Flunitram® se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar pacientes de natalizumab a Flunitram®.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con Teriflunomida

La principal ruta de biotransformación de Teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una forma menor. *Inductores potentes del citocromo P450 (CYP) y de los transportadores:* la administración conjunta de dosis repetidas (600 mg una vez al día durante 22 días) de rifampicina (inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), así como de un inductor de la P-glicoproteína transportadora de salida (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) con Teriflunomida (70 mg una sola dosis) provocó un descenso de aproximadamente el 40% en la exposición a Teriflunomida. Rifampicina y otros inductores potentes conocidos del CYP y de los transportadores, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hipérico se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con Teriflunomida.

Colestiramina o carbón activado: se recomienda que los pacientes que estén recibiendo Teriflunomida no sean tratados con colestiramina o carbón activado ya que esto produce un descenso rápido y significativo de la concentración en plasma, a menos que se busque una eliminación acelerada. Se cree que el mecanismo reside en la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal de Teriflunomida.

Interacciones farmacocinéticas de Teriflunomida con otros compuestos

Efectos de Teriflunomida en el sustrato CYP2C8: hubo un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ 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: hubo un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC_{0-24} medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC_{0-24} 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: Las dosis repetidas de Teriflunomida redujeron la $C_{m\acute{a}x}$ 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 duloxetine, alosetron, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con Teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos productos.

Efecto de Teriflunomida en la warfarina: las dosis repetidas de Teriflunomida no tuvieron efectos en la farmacocinética de warfarina, lo que indica que Teriflunomida no es inhibidora ni inductora del CYP2C9. No obstante, se observó una reducción del 25% en la razón internacional normalizada (RIN) cuando se administró Teriflunomida juntamente con warfarina, en comparación con warfarina sola. Así, cuando se administre warfarina juntamente con Teriflunomida, deberán realizarse un seguimiento y una monitorización estrecha de la RIN.

Efecto de Teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT-3): hubo un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ 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 juntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

Efecto de Teriflunomida en el transportador de salida BCRP y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 y B3 (OATP1B1/B3): hubo un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC medios de rosuvastatina (2,65 y 2,51 veces respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de Teriflunomida. No obstante, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición de rosuvastatina en plasma en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Para rosuvastatina, se recomendó una reducción de la dosis del 50% para la administración conjunta con Teriflunomida. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecano, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-Co reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en hombres

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

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de Teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo.

Teriflunomida está contraindicado durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y después del tratamiento siempre que los niveles de Teriflunomida en plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Durante este período las mujeres deben consultar con el médico cualquier plan que tengan de interrumpir o cambiar de método anticonceptivo.

Se debe avisar a la paciente que ante cualquier retraso en la menstruación o cualquier otro motivo que haga sospechar un embarazo, se debe avisar al médico de inmediato para que se realicen las pruebas de embarazo y, si fueran positivas, el médico y la paciente deben discutir los riesgos de embarazo. Es posible que reducir rápidamente el nivel de Teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descrito a continuación, ante el primer retraso de menstruación, pueda reducir el riesgo para el feto.

En el caso de mujeres en tratamiento con Teriflunomida que deseen quedar embarazadas, el tratamiento debe interrumpirse y se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada para alcanzar más rápidamente una concentración inferior a 0,02 mg/l.

Sin un procedimiento de eliminación acelerada, los niveles de Teriflunomida en plasma pueden ser superiores a 0,02 mg/l durante una media de 8 meses, sin embargo, en algunos pacientes alcanzar una concentración inferior a 0,02 mg/l pueden tardar hasta 2 años. Así, deben medirse las concentraciones de Teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedar embarazada. Cuando se determine que la concentración de Teriflunomida en plasma es inferior a 0,02 mg/l, se deberá volver a determinar de nuevo tras un intervalo de, al menos, 14 días. Si, en ambas ocasiones, las concentraciones son inferiores a 0,02 mg/l, se espera que no haya riesgo para el feto.

Procedimiento de eliminación acelerada

Tras interrumpir el tratamiento con Teriflunomida:

- Se administra colestiramina 8 g 3 veces al día durante un período de 11 días o, si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día.

- Alternativamente se puede utilizar 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días.

No obstante, después de realizar los procedimientos de eliminación acelerada, es necesario verificar mediante 2 pruebas separadas por un intervalo de, al menos 14 días y esperar un mes y medio entre su primer resultado inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden afectar a la absorción de estrógenos y progestágenos, de forma que no se puede garantizar un efecto fiable de los anticonceptivos orales durante el procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos alternativos.

Lactancia

Los estudios realizados en animales han mostrado que Teriflunomida se excreta en la leche materna. Por ello, no se debe administrar Teriflunomida a las mujeres en períodos de lactancia.

Fertilidad

Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad. Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias

La influencia de Teriflunomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En el caso de reacciones adversas como mareo, que se han notificado con leflunomida, el compuesto original, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar adecuadamente puede verse alterada. En tales casos, los pacientes deben evitar conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 2267 pacientes fueron expuestos a Teriflunomida (1155 a Teriflunomida 7 mg y 1112 a Teriflunomida 14 mg) una vez al día durante un período medio de unos 672 días en cuatro estudios controlados mediante placebo (1045 y 1002 pacientes para Teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente) y un estudio comparativo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con Teriflunomida) en pacientes con EMRR.

Teriflunomida es el metabolito principal de leflunomida. El perfil de seguridad de leflunomida en pacientes que sufren de artritis reumatoide y artritis psoriásica puede ser pertinente a la hora de prescribir Teriflunomida en pacientes con EM.

El análisis combinado controlado mediante placebo se basó en 2047 pacientes con esclerosis múltiple recurrente tratados con Teriflunomida una vez al día. Con esta población de seguridad, las reacciones

adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Teriflunomida fueron: cefalea, diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia. En general, la cefalea, la diarrea, las náuseas y la alopecia fueron de leves a moderadas, transitorias e infrecuentemente condujeron a la interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con Teriflunomida 7 mg o 14 mg en los estudios controlados mediante placebo, en un rango > 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); 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 descendiente de gravedad.

Clasificación por sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Gripe, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, faringitis, cistitis, gastroenteritis viral, herpes oral, infección dental, laringitis, tiña del pie.				Infecciones graves incluyendo sepsis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.		Neutropenia, anemia.	Trombocitopenia leve (plaquetas < 100.000).			
Trastornos del sistema inmunológico.		Reacciones alérgicas leves				Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angiodema.
Trastornos psiquiátricos.		Ansiedad.				
Trastornos del	Cefalea.	Parestesia, ciática,	Hiperestesia,			

sistema nervioso.		síndrome del túnel carpiano.	neuralgia, neuropatía periférica.			
Trastornos cardíacos.		Palpitaciones.				
Trastornos vasculares.		Hipertensión.				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.					Enfermedad pulmonar intersticial(*).	
Trastornos gastrointestinales.	Diarrea, náuseas.	Dolor en la región abdominal superior, vómitos, dolor dental.				Pancreatitis, estomatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	Alopecia.	Erupción, acné.				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.				
Exploraciones complementarias.	Elevación de ALT.	Glutamilttransferasa gamma (GGT) elevada, aspartato aminotransferasa elevada, disminución de peso, recuento disminuido de neutrófilos. Recuento de leucocitos, elevación de la creatina				

		fosfoquinasa sérica.				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.			Dolor postraumático			

(*) Basado solo en datos de leflunomida.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alopecia

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento de pelo y 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 con respecto al estado basal 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%)
>19 LSN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 LSN	4/994 (0,4%)	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 > 140 mmHg 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 > 160 mmHg 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 > 90 mmHg 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 post-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 de 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 con placebo, se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían Teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. En los estudios pivotaes controlados con placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 1,9% (17 pacientes de 898) con 14 mg de Teriflunomida, en comparación con el 0,4% (4 pacientes de 898) con placebo. El tratamiento se interrumpió en 5 pacientes con neuropatía periférica con Teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación, tras interrumpir el tratamiento, de 4 de estos pacientes.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo 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 otras sustancias que afectan el sistema inmunológico (efecto de clase).

Reacciones cutáneas graves

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

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación en humanos con Teriflunomida. Se administraron 70 mg al día de Teriflunomida hasta 14 días en sujetos sanos. Las reacciones adversas concordaron con el perfil de seguridad para Teriflunomida en pacientes con EM.

En caso de toxicidad o sobredosis importante, se recomienda el tratamiento con colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. El procedimiento de eliminación recomendado es colestiramina 8 g tres veces al día durante 11 días. Si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día durante 11 días. De forma alternativa, en caso de que no hubiera colestiramina disponible, también se puede utilizar 50 g de carbón activado dos veces al día durante 11 días. Además, si fuera necesario por motivos de tolerabilidad, la administración de colestiramina o carbón activado no necesita hacerse en días consecutivos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247.
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRESENTACIONES

FLUNITRAM® 14 mg: envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 blister por 14 comprimidos recubiertos ó 4 blisters por 7 comprimidos recubiertos).

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para más información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Fecha de última revisión:



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

FLUNITRAM®
TERIFLUNOMIDA 14 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lote: Vencimiento:


anmat

TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821


anmat

MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

FLUNITRAM® TERIFLUNOMIDA 14 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de Flunitram® 14 mg contiene: Teriflunomida 14 mg, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, colorante índigo carmín laca, hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

FLUNITRAM®: envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos (2 blister por 14 comprimidos recubiertos ó 4 blisters por 7 comprimidos recubiertos).

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Alfredo Boccardo, Farmacéutico.

Laboratorio ELEA PHOENIX S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Lote:

Vencimiento:



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

18 de enero de 2022

DISPOSICIÓN N° 484

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

CERTIFICADO N° 59582

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000594-20-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TERIFLUNOMIDA 14 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

668742



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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
(C1070AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1



Buenos Aires, 18 DE ENERO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 484

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59582**

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

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: FLUNITRAM®

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) 4340-0800 - <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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TERIFLUNOMIDA 14 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 94 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 30,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 7,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 3,5 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 0,843 mg CUBIERTA 1
HIPROMELOSA 2,951 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,577 mg CUBIERTA 1
COLORANTE INDIGO CARMIN LACA 0,062 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,067 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: BLISTER POR 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.
BLISTER POR 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTER POR 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS Ó 4 BLISTER POR 7 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

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

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: Inmunosupresor selectivo.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Flunitram® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/18	AV. GRAL LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000594-20-4



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