



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-5914-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Julio de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000265-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000265-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA 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 GENERAL 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 los Decretos Nros. 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 VARIFARMA 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 FUNOMID 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 VARIFARMA 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_VERSION02.PDF / 0 - 25/06/2019 15:49:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 25/06/2019 15:49:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 25/06/2019 15:49:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 25/06/2019 15:49:39 .

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 VARIFARMA 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 - 25/06/2019 15:49:39 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. Inscríbese 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° 1-0047-2000-000265-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.07.23 08:54:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.23 08:55:17 -03'00'



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta

Lea todo esto prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Guarde este prospecto. Puede que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado para usted. No lo pase a otras personas. Puede dañarlos, incluso si los síntomas de enfermedad son iguales a los suyos.
- Si tiene efectos secundarios, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto.

Qué es lo que contiene este prospecto:

1. Qué es FUNOMID y para que se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar FUNOMID
3. Cómo tomar FUNOMID
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar FUNOMID
6. Contenido del envase y otra información

1. Qué es FUNOMID y para que se utiliza

Se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 FUNOMID

La Teriflunomida 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 FUNOMID

No tome FUNOMID:

- si es alérgico al principio activo 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, 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 (hipoproteïnemia),

En caso de duda pregunte a su médico antes de tomar teriflunomida.

Advertencias y precauciones



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Consulte a su médico antes de empezar a tomar FUNOMID 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 FUNOMID.
- tiene la presión arterial alta (hipertensión), esté o no en tratamiento para controlarla. FUNOMID 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 FUNOMID, su médico se asegurará de que tiene suficientes leucocitos y plaquetas en la sangre. Dado que FUNOMID 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, FUNOMID puede provocar algunos problemas con los pulmones o los nervios de brazos o piernas.

Niños y adolescentes

FUNOMID 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.

Uso de FUNOMID con otros medicamentos

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

En especial, informe a su médico 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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- 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 cardiaca
- 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 FUNOMID si está embarazada o cree que podría estar embarazada. Si está embarazada o se queda embarazada mientras toma FUNOMID, aumentará el riesgo de tener un bebé con defectos de nacimiento.

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

Informe a su médico si planea quedarse embarazada tras interrumpir el tratamiento con FUNOMID, ya que antes necesita asegurarse de que la mayor parte de la teriflunomida se ha eliminado de su cuerpo antes de intentar quedarse 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 teriflunomida del cuerpo.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En cualquier caso, necesita que su médico confirme, a partir de un análisis de sangre, que el nivel de teriflunomida 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 FUNOMID 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 teriflunomida 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 FUNOMID. 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 teriflunomida 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 FUNOMID durante el periodo de lactancia ya que la teriflunomida pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

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

FUNOMID contiene lactosa.

FUNOMID contiene lactosa (un tipo de azúcar). Consulte con su médico antes de tomar este medicamento, si le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3. Cómo tomar FUNOMID

Un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple supervisará el tratamiento con FUNOMID.

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

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

Si toma más FUNOMID del que debe

Si ha tomado demasiado FUNOMID, llame a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar FUNOMID

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con FUNOMID

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

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

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento 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:

- reacciones alérgicas que podrían incluir síntomas de erupción, habones, 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



FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- 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 incluyen

Efectos adversos 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
- 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
- Agujetas, 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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- Aumento de la presión arterial
- Sensación de enfermedad (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)

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

- Alteraciones en las uñas
- Falta de energía o sensación de debilidad (astenia)

Se han comunicado casos de reacciones alérgicas, reacciones cutáneas graves, úlceras bucales, inflamación del páncreas (pancreatitis), e infecciones graves incluyendo sepsis con teriflunomida

Informe de efectos adversos

Si tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso que no figura en este prospecto. Usted también puede reportar efectos adversos directamente. Con este reporte usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“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”



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

5. Cómo almacenar FUNOMID

Conservar a temperatura ambiente entre 15° - 30°C, dentro de 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.

6. Contenido del envase y otra información

Que contiene FUNOMID

- El principio activo es teriflunomida. Cada comprimido contiene 14 mg de teriflunomida.

- Los demás componentes son Lactosa monohidrato, Almidón pregelatinizado, Hidroxipropilcelulosa, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos FUNOMID 14 mg son de color blanco, tienen forma redonda biconvexa. FUNOMID está disponible en frascos que contienen 28 Comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 3698, Beccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica



GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322



LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE PROSPECTO

**FUNOMID
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos Recubiertos**

Venta bajo receta

Vía Oral

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 14 mg contiene:

Teriflunomida 14 mg, Lactosa monohidrato 76.0 mg, Celulosa microcristalina 10.5 mg, Almidón glicolato de sodio 7.5 mg, Hidroxipropilcelulosa 3.5 mg, Almidón Pregelatinizado 38.0, Estearato de magnesio 0.5 mg, Alcohol Polivinílico 1.8 mg, Dióxido de Titanio 1.125 mg, Polietilenglicol 0.909 mg, Talco 0.666 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo

Código ATC: L04AA31

INDICACIONES

FUNOMID está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Efectos Farmacodinámicos:

Mecanismo de Acción

Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidro-ototato-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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

por el cual teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la EM no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

Propiedades 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 AUC es de aproximadamente 34 veces.

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). No obstante, esto parece ser una subestimación, ya que se observó una distribución amplia por los órganos en ratas.

Biotransformación:

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 excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como medicamento inalterado y probablemente por secreción directa. La



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 $t_{1/2z}$ 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 la 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 y administrar colestiramina 8 g tres veces al día, la concentración en plasma de la 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).

Poblaciones especiales

Sexo, personas de edad avanzada, pacientes pediátricos



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 renal

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

- Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática leve y moderada no afectó a la farmacocinética de teriflunomida. Así, 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.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

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

Posología

La dosis recomendada de FUNOMID es de 14 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No será necesario ajustar 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.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 Teriflunomida en niños desde los 10 hasta menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para teriflunomida en niños de 0 a 10 años para el tratamiento de esclerosis múltiple.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos se administran vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. FUNOMID puede tomarse con o sin comida.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

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

Mujeres en periodo de lactancia.

Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, por ejemplo, SIDA.

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

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

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

Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo, síndrome nefrótico.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Monitorización:

- Antes del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:

- Presión arterial
- Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)
- Recuento sanguíneo completo incluyendo fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.

- Durante el tratamiento

Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorizar:

- Presión arterial
- Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)
- Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas (por ejemplo, infecciones) durante el tratamiento.

Procedimiento 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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

oscura. Para elevaciones de ALT (SGPT) 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 LSN). Los pacientes con una enfermedad hepática preexistente 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 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.

Presión arterial

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

Infecciones

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

En estudios controlados mediante placebo, no se observó un aumento de las infecciones graves con teriflunomida. No obstante, debido al efecto inmunomodulador de teriflunomida, 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.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Se desconoce la seguridad de teriflunomida en pacientes con tuberculosis latente, ya que no se realizó de forma sistemática un cribado de 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.

Reacciones respiratorias

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.

Efectos hematológicos

Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos (<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 teriflunomida y se debe valorar el hemograma completo durante el tratamiento con teriflunomida según lo indiquen los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

producen, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada 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.

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

Vacunación

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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 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 glatiramer 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.

Cambio desde o a TERIFLUNOMIDA

Según los datos clínicos relacionados con la administración simultánea de teriflunomida con interferón beta o acetato de glatiramer, no se requiere un periodo 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 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 vida media 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 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 $t_{1/2z}$ 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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

algunos pacientes), comenzar otros tratamientos provocará una exposición simultánea a teriflunomida. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

Lactosa

Ya que los comprimidos de FUNOMID contienen lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Interferencia con la determinación de niveles de calcio ionizado

La medición de los niveles de calcio ionizado podrían mostrar falsas disminuciones de los valores cuando un paciente se está tratando con Leflunomida o teriflunomida (el metabolito activo de la Leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado que se utilice (analizador de gases en sangre). Por lo tanto la posibilidad de la disminución observada en los niveles de calcio ionizados se debe cuestionar en pacientes sometidos a tratamiento con Leflunomida o teriflunomida. En el caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero, ajustado a la albúmina.

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 resistente de 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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

Interacciones farmacocinéticas de teriflunomida con otros compuestos

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP2C8 repaglinida:

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y AUC medios de repaglinida (1,7 y 2,4-veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida inhibe el CYP2C8 in vivo. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP2C8, como repaglinida, 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 AUC₀₋₂₄ medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ medios del Levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar 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 AUC medios de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y un 55%, respectivamente, lo que sugiere que teriflunomida puede ser un inductor débil del CYP1A2 in vivo. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos productos.

Efecto de teriflunomida en la warfarina



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, lo que indica que teriflunomida no es inhibidora ni inductora del CYP2C9. No obstante, se observó una reducción del 25% en el Cociente Normalizado Internacional (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 AUC medios del cefaclor (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida inhibe el OAT3 in vivo.

Por tanto, se recomienda tener precaución a la hora de administrar teriflunomida conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

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

Hubo un incremento de la C_{máx} y el AUC medios de la Rosuvastatina (2,65 y 2,51 veces respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. No obstante, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición de Rosuvastatina en plasma en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Para Rosuvastatina, se recomendó una reducción de la dosis del 50% para la administración conjunta con teriflunomida. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, 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.



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en varones

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

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo.


Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo.

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

Se debe avisar a la paciente de 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 debe discutir los riesgos del embarazo. Es posible que reducir rápidamente el nivel de teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación, pueda reducir el riesgo para el feto.

En el caso de mujeres en tratamiento con teriflunomida que deseen quedarse 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 puede tardar hasta 2 años. Así, deben medirse las concentraciones de teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedarse 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,

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.
FUNOMID
TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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 periodo 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 el 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 la anticoncepción fiable de los anticonceptivos orales durante el procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos alternativos.

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

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

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.

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.

Las reacciones adversas notificadas con teriflunomida 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				Infecciones graves incluyendo sepsis



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Tiña del pie				
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 región abdominal superior, Vómitos, Dolor dental				Pancreatitis, estomatitis



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Trastornos hepatobiliares	Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)	Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT) Elevación de la aspartato aminotransferasa				Hepatitis aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné				Reacciones Cutáneas graves. Trastorno de las uñas
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		Disminución de peso, Recuento disminuido de neutrófilos,				



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

		Recuento disminuido de leucocitos Elevación de la creatin fosfoquinasa sérica				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor postraumático			


SOBREDOSIS

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación en humanos con teriflunomida. 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 pueden 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: (011) 4962-6666/2247

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

 LABORATORIO VARIFARMA S.A.	FUNOMID
TERIFLUNOMIDA 14 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15° - 30°C, dentro de su envase original.

PRESENTACIÓN

Frasco conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:


Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 3698 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.


anmat
 GOSIS Silvina Ana
 CUIL 27179981322


anmat
 LABORATORIO VARIFARMA S.A.
 CUIT 30682667709
 PRESIDENCIA


 CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Vía Oral

Cada comprimido de 14 mg contiene:

Teriflunomida 14 mg, Lactosa monohidrato 76.0 mg, Celulosa microcristalina 10.5 mg, Almidón glicolato de sodio 7.5 mg, Hidroxipropilcelulosa 3.5 mg, Almidón pregelatinizado 38.0 mg, Estearato de magnesio 0.5 mg, Alcohol Polivinílico 1.8 mg, Dióxido de Titanio 1.125 mg, Polietilenglicol 0.909 mg, Talco 0.666 mg.

Presentación

Frasco conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Lote:

Vencimiento:

Condición de almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente entre 15° - 30°C, dentro de su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No:

Este medicamento debe expendirse bajo receta médica y no puede repetirse sin una nueva receta.

Elaborado en:

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 3698 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica.


GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LABORATORIO
VARIFARMA
S.A.

FUNOMID

**TERIFLUNOMIDA 14 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**FUNOMID
TERIFLUNOMIDA 14 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: Frasco conteniendo 28 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene:

Teriflunomida 14 mg, Lactosa monohidrato 76.0 mg, Celulosa microcristalina 10.5 mg, Almidón glicolato de sodio 7.5 mg, Hidroxipropilcelulosa 3.5 mg, Almidón pregelatinizado 38.0 mg, Estearato de magnesio 0.5 mg, Alcohol Polivinílico 1.8 mg, Dióxido de Titanio 1.125 mg, Polietilenglicol 0.909 mg, Talco 0.666 mg.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Advertencias y contraindicaciones: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Oral.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° - 30°C, dentro de su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y vigilancia médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 3698 (B1643AVK) Béccar, Buenos

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


GOSIS Silvina Ana
CUIL 27179981322


LABORATORIO VARIFARMA S.A.
CUIT 30682667709
PRESIDENCIA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

26 de julio de 2019

DISPOSICIÓN N° 5914

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

CERTIFICADO N° 59006

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000265-18-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TERIFLUNOMIDA 14 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

657142



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 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 23 DE JULIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 5914

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59006

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 VARIFARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7216

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: FUNOMID

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 76 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 10,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 7,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 3,5 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 38 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,8 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,909 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,666 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,125 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA SILICAGEL Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: TAPA CON DESECANTE

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15° - 30°C, DENTRO DE SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: 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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA31

Acción terapéutica: Inmunosupresor selectivo

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: FUNOMID está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente.

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 VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	239/18	ERNESTO DE LAS CARRERAS 2469	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000265-18-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

