



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 2881

BUENOS AIRES, 28 DE MARZO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000356-14-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 2881

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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 2881

medicinal de nombre comercial TERFLIMIDA y nombre/s genérico/s TERIFLUNOMIDA , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 12/01/2016 13:37:54, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 12/01/2016 13:37:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 12/01/2016 13:37:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 12/01/2016 13:37:54 .

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- Con carácter previo a la comercialización dela 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.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ASVMAT

## DISPOSICIÓN N° 2881

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 - 12/01/2016 13:37:54 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- 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° 1-0047-2000-000356-14-6



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos Recubiertos

Industria argentina

Venta bajo receta

### **COMPOSICIÓN**

**TERFLIMIDA® 14 mg. Comprimidos recubiertos.**

Cada comprimido recubierto de **TERFLIMIDA®** contiene: *Teriflunomida 14 mg.*  
Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II white.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresor selectivo. Clasificación ATC: L04AA31.

### **INDICACIONES**

**TERFLIMIDA®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

#### **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 la síntesis *de novo* de la pirimidina para expandirse. El mecanismo exacto por el cual Teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la esclerosis múltiple no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

#### **Propiedades farmacodinámicas**

#### **Sistema inmunológico**



**TERFLIMIDA<sup>®</sup>**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

#### **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 ha sido demostrada en dos estudios controlados con placebo, que evaluaron las dosis únicas diarias de Teriflunomida 7 mg y 14 mg en pacientes con EMR.

Un total de 1088 pacientes con EMR fueron aleatorizados en el estudio 1 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; 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 gadolinio en la basal. La mediana de EDSS en el momento basal fue de 2,50; 249 pacientes (22,9%), tenían un EDSS  $> 3,5$  en la 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 en el estudio. Los resultados del estudio se muestran en la **Tabla 1**.

Un total de 1169 pacientes con EMR fueron aleatorizados en el estudio 2 para 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



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

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 (97,5%), pero un subgrupo de pacientes cursaban 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 del número de lesiones realizadas con gadolinio 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 la 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 1**.

**Tabla 1 – Principales resultados (para la dosis aprobadas, población ITT)**

N	Estudio 1		Estudio 2	
	Teriflunomida 14 mg 358	Placebo 363	Teriflunomida 14 mg 370	Placebo 388
<b>Variables clínicas</b>				
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)	
<b>Variable clínica de RMN</b>			No medido	
Cambio (DE) en BOD <sup>1</sup> Semana 108	0,72	2,21	-	-
<i>Cambio relativo a placebo</i>	67%***		-	-
Valor medio del número de lesiones realizadas con Gd semana 108	0,38	1,18	-	-
<i>Cambio relativo a placebo (CI 95%)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****		-	-
Número de lesiones activas únicas por exploración	0,75	2,46	-	-
<i>Cambio relativo a placebo (CI 95%)</i>	69%, (59%; 77%)****		-	-

\*\*\*\* p<0.0001, \*\*\* p<0.001, \*\* p<0.01\*, p<0.05 comparado con placebo



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

(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 recaídas y la progresión de la discapacidad mantenida durante 3 meses en un subgrupo de pacientes en el estudio 1 (n=127) con elevada actividad de la enfermedad.

Debido al diseño del estudio, elevada actividad de la enfermedad fue definida como 2 o más recaídas en un año y con una o más lesiones realizadas con gadolinio en la RM cerebral. No fue realizado un análisis de subgrupo similar en el estudio 2 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 recaída en el año previo mientras recibían la terapia y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en la RM cerebral o al menos 1 lesión realizada con gadolinio, o pacientes con una tasa anual de recaídas igual o mayor en el año anterior en comparación con los 2 años previos.

La eficacia de Teriflunomida se comparó con la de un interferón beta-1a subcutáneo (en la dosis recomendada de 44µg tres veces a la semana) en 324 pacientes aleatorizados en un tercer estudio con una duración mínima de 48 semanas (114 semanas máximo). El riesgo de fallo (recaída 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 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 de interferón beta-1a subcutáneo fue 30 de 104 (28,8%), 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 de Kaplan-Meier fue del 41,1% frente al 44,4% (Teriflunomida 14 mg frente al grupo interferón beta-1a, p=0,595).

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 1 a 4 horas después de la dosis, luego de una administración oral repetida de Teriflunomida, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).

Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de 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





**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

estacionarias) y el cociente estimado de acumulación del AUC 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 luego de una única administración intravenosa (IV). No obstante, esto parece ser una subestimación, ya que se observó una distribución amplia por los órganos en ratas.

#### **Metabolismo**

Teriflunomida se metaboliza de forma moderada y es la principal parte circulante detectada en el plasma. La principal forma de biotransformación 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 medicamento inalterado y probablemente por secreción directa. Teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría estar relacionado con la secreción directa. En un plazo de 21 días, el 60,1% de la dosis administrada se excreta mediante las heces (37,5%) y la orina (22,6%). Luego de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en las heces). Según la predicción individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo PopPK de Teriflunomida en voluntarios sanos y pacientes de EM, la  $t_{1/2z}$  (vida media de eliminación terminal) fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de Teriflunomida del cuerpo es de 30,5 ml/h.

#### **Procedimiento de eliminación acelerada: colestiramina y carbón activado**

La eliminación de 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 Teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en sus concentraciones 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 Teriflunomida se redujo el 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).



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

**Linealidad/No linealidad**

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

**Poblaciones especiales**

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. (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **CONTRAINDICACIONES**)

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.

Sexo, raza, personas de edad avanzada y 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 ( $\leq 31\%$ ).

**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 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 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* ni 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-trifluorometilaminilina) provocó mutagenicidad y clastogenicidad *in vitro*, pero no *in vivo*.

No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

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 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**

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

#### **Posología**

La dosis recomendada de **TERFLIMIDA®** es de 14 mg una vez al día.

#### **Modo de administración**

**TERFLIMIDA®** comprimidos recubiertos se administran por vía oral. Se deben tragar enteros con agua. Puede tomarse con o sin alimentos.

### **Uso en poblaciones especiales**

#### **Uso pediátrico**

No se ha establecido 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.

#### **Uso geriátrico**

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

#### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis de pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

#### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis de 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 (Ver **CONTRAINDICACIONES**).



## 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 (Ver **PRECAUCIONES**).
- Mujeres en período de lactancia (Ver **PRECAUCIONES**).
- 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.

## ADVERTENCIAS

### Efectos hepáticos

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con Teriflunomida (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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 ALT (SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar un monitoreo semanal. El tratamiento con Teriflunomida debe interrumpirse 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 monitoreados 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 situaciones de hipoproteinemia grave.

### Presión arterial

Puede producirse una elevación de la presión arterial durante el tratamiento con Teriflunomida (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Debe comprobarse la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con Teriflunomida y, de forma periódica, a partir de



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

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 (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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.

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**

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 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 (<15% de los niveles basales, Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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 producen, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada (ver anteriormente) para reducir los niveles de Teriflunomida en plasma.

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

### **Reacciones cutáneas**



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

No se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con Teriflunomida en los ensayos clínicos. En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, se han notificado casos muy raros de síndrome de Stevens Johnson (necrólisis epidérmica tóxica).

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 - 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 (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

#### **Neuropatía periférica**

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con Teriflunomida (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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.

### **PRECAUCIONES**

#### Monitoreo:

##### *Antes del tratamiento*

Antes del inicio del tratamiento con Teriflunomida se debe evaluar:

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

##### *Durante el tratamiento*

Durante el tratamiento con Teriflunomida se debe monitorear:

- Presión arterial.
- Niveles de 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, en promedio tarda 8 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores a 0,02 mg/l. Sin embargo, debido a variaciones individuales en la depuración del fármaco, puede demorar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento después de la interrupción de la administración de Teriflunomida. (Ver **FARMACOCINÉTICA**)

#### **Vacunación**



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

Dos estudios clínicos 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.

**Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores**

Ya que leflunomida es el componente original de 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 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 Teriflunomida**

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 el 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 semivida 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 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 aproximadamente de 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Si se decide interrumpir el tratamiento con Teriflunomida, durante el intervalo de 5 semividas (aproximadamente 3,5 meses aunque puede ser más en algunos pacientes), comenzar otros tratamientos provocará una exposición simultánea a Teriflunomida. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

**Lactosa**

Ya que los comprimidos 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.

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con Teriflunomida**



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

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:*

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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-24}$  medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-24}$  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 el tipo o la dosis de anticonceptivos orales que se administren en combinación con Teriflunomida.

*Efecto de Teriflunomida en el sustrato CYP1A2: cafeína*

Las dosis repetidas de Teriflunomida redujeron la  $C_{m\acute{a}x}$  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*

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





**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

(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 monitoreo estrecho del INR.

*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 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, metotrexate 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  $C_{m\acute{a}x}$  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, metotrexate, topotecan, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-Co reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexate, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración conjunta de Teriflunomida también se debe realizar con precaución. Se debe monitorear 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 (Ver **FARMACOCINÉTICA, Datos preclínicos sobre seguridad**).

### **Embarazo**

Existen datos limitados sobre la utilización de Teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (Ver **FARMACOCINÉTICA, Datos preclínicos sobre seguridad**).

Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo. Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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.



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

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 deben 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 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 (ver a continuación):

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 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 periodo de 11 días o, si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g, 3 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 período de lactancia.

**Fertilidad**

Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad (Ver **FARMACOCINÉTICA, Datos preclínicos sobre seguridad**). Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o femenina.



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Teriflunomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En el caso de reacciones adversas como mareo, que se han notificado con leflunomida, el compuesto original, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar 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 1064 pacientes fueron expuestos a Teriflunomida (539 a Teriflunomida 7 mg y 525 a Teriflunomida 14 mg) una vez al día durante un período medio de unos 2 años en dos estudios controlados mediante placebo (429 y 415 pacientes para Teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente) y un estudio comparativo activo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con Teriflunomida) en pacientes con formas recurrentes de EM (EMR).

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 844 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: síntomas pseudogripales, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, parestesia, diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia. En general, 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 en los estudios controlados mediante 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 ( $< 1/10000$ ); frecuencia no conocida (no se puede estimar 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	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones (Ver <b>ADVERTENCIAS</b> )	Síntomas pseudogripales, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario.	Bronquitis, Sinusitis, Faringitis, Cistitis, Gastroenteritis viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Tifia del pie			
Trastornos de la sangre y del		Neutropenia (Ver <b>ADVERTENCIAS</b> )	Anemia, Tromboci-		



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
 Comprimidos recubiertos

sistema linfático			topenia leve (plaquetas <100G/l)		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia	Ciática, Síndrome del túnel carpiano, Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica			
Trastornos vasculares		Hipertensión (Ver <b>ADVERTENCIAS</b> )			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Enfermedad pulmonar intersticial*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos, Dolor dental			Pancreatitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético Mialgia			
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 alanina aminotransferasa (ALT) (Ver <b>ADVERTENCIA</b> )	Glutamilttransferasa gamma (GGT) elevada. Aspartato aminotransferasa elevada. Disminución de peso, recuento disminuido de neutrófilos. Recuento disminuido de leucocitos (Ver <b>ADVERTENCIAS</b> )			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		Dolor post-traumático			



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

terapéuticos

\*Basado solo en datos de leflunomida.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Alopecia*

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento de pelo, pérdida de densidad, pérdida del pelo, asociados o no al cambio en la textura del pelo, en el 15,2% de los pacientes tratados con 14 mg de Teriflunomida frente al 4,3% 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 57 de 63 pacientes (90%) tratados con Teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a la alopecia fue del 1,4% en los grupos de Teriflunomida 14 mg, respectivamente, frente al 0% del grupo de placebo.

#### *Efectos hepáticos*

Durante los estudios controlados mediante placebo se detectó lo siguiente:

	Placebo (N=420)	Teriflunomida 14 mg (N=413)
	124/420 (29,5%)	205/413 (49,6%)
>1 - ≤3 LSN	15/420 (3,6%)	16/413 (3,9%)
>3 - ≤5 LSN	26/420 (6,2%)	25/413 (6,1%)
>3 LSN	11/420 (2,6%)	9/413 (2,2%)
>5 LSN	6/420 (1,4%)	4/413 (1,0%)
>10 LSN	9/420 (2,1%)	7/413 (1,7%)
>5 - ≤20 LSN	2/420 (0,5%)	2/413 (0,5%)
>20 LSN	1	1
ALT > 3 LSN y TBILI >2 LSN		

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

#### *Efectos de la presión sanguínea*

En los estudios controlados mediante placebo se estableció lo siguiente:

- La presión arterial sistólica fue de >140 mm Hg en el 18,6% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación el 17,8% de los pacientes que recibieron placebo;
- La presión arterial sistólica fue de >160 mm Hg en el 4,1% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 2,6% de los pacientes que recibieron placebo;
- La presión arterial diastólica fue de >90 mm Hg en el 20,3% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 17,1% de los pacientes que recibieron placebo.



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

#### *Infecciones*

En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en infecciones graves con Teriflunomida 14 mg (2,2%) en comparación con placebo (2,1%). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0,2% de cada grupo.

#### *Efectos hematológicos*

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

#### *Neuropatía periférica*

En los estudios controlados mediante placebo, se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían Teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. En los estudios pivotaes controlados mediante placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 2,2% (15 pacientes de 685) y 14 mg de Teriflunomida, en comparación con el 0,6% (4 pacientes de 708) con placebo. El tratamiento se interrumpió en 7 pacientes con neuropatía periférica, 4 con Teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación, tras interrumpir el tratamiento, de 2 de estos pacientes.

#### *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)*

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

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o intoxicación con Teriflunomida en humanos. 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 3 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 (Ver **FARMACOCINÉTICA**)



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel. 011-4962-2247/ 6666
- Hospital A. Posadas Tel. 011-4658-3001 al 20; 4658-7777; 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández Tel. 011-4801-7767; 4808-2600/2650/2655

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura menor a 25°C.

**PRESENTACIÓN**

**TERFLIMIDA® / Teriflunomida 14 mg, Comprimidos recubiertos:** Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**Elaborado en:** Santa Rosa N° 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Acondicionado en:** Azcuénaga 3944/54 y Monteagudo 365/71, Villa Lynch, Partido de San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**CASTAGNA** Edgardo Dario  
Apoderado y Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
30-58986464-2



**FERRINI** Jorgelina María De Los Ángeles  
DU 25021772  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642



**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos Recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO - BLÍSTER**

**TUTEUR**

**TERIFLUNOMIDA 14 mg**

Lote:

Vto:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



CASTAGNA Edgardo Dario  
Apoderado y Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
30-58986464-2



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
DU 25021772  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642





**TERFLIMIDA®**  
**TERIFLUNOMIDA 14 mg**  
Comprimidos Recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE TERFLIMIDA® 14 mg**

**TERFLIMIDA®**

**TERIFLUNOMIDA 14 mg**

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

28 comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene: Teriflunomida 14 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Opadry II White.

Conservar a temperatura menor a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

***Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.***

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**Elaborado en:** Santa Rosa N°3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Acondicionado en:** Azcuénaga 3944/54 y Monteagudo 29577, Lynch Partido de San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina. **CUIL 20120911113**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de S:

Certificado N°:



**CASTAGNA Edgardo Dario**  
Apoderado y Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
30-58986464-2

Vto:



**FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles**  
DU 25021772  
**CO-DIRECTORA TÉCNICA**  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642



**TERFLIMIDA®**  
**Teriflunomida 14 mg**  
Comprimidos Recubiertos

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**TERFLIMIDA®**  
**Teriflunomida 14 mg**  
Comprimidos Recubiertos

**Venta bajo receta**  
**Industria Argentina**

**Lea detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.**

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido recetado solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarlos, ni lo utilice para tratar otra enfermedad.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

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

**TERFLIMIDA®** contiene el principio activo Teriflunomida.

**TERFLIMIDA®** se utiliza en adultos para tratar la Esclerosis Múltiple (EM) remitente recurrente.

#### **¿Qué es la Esclerosis Múltiple?**

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

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

- Dificultad para caminar
- Problemas de visión
- Problemas de equilibrio



**TERFLIMIDA®**  
**Teriflunomida 14 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

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 TERFLIMIDA®?**

**TERFLIMIDA®** 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 utilizar TERFLIMIDA®?**

Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre cómo actúa **TERFLIMIDA®** o por qué se le ha recetado este medicamento.

**Antes de usar TERFLIMIDA®**

Lea las siguientes instrucciones antes de utilizar **TERFLIMIDA®**.

**No debe usar TERFLIMIDA®:**

- Si es alérgico (hipersensible) a Teriflunomida o a cualquiera de los demás componentes de **TERFLIMIDA®**, detallados en la sección 7.
- Si padece problemas hepáticos graves.
- Si usted está embarazada o cree que pudiera estarlo, o está en período 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).

**Tenga especial cuidado con TERFLIMIDA®:**

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



**TERFLIMIDA®**  
**Teriflunomida 14 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

que **TERFLIMIDA®** 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 **TERFLIMIDA®** puede provocar algunos problemas con los pulmones o los nervios de brazos o piernas. Si alguno de los casos anteriores le aplica a usted o no está seguro, pregunte a su médico antes de tomar **TERFLIMIDA®**.

### **Niños y adolescentes**

**TERFLIMIDA®** 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 **TERFLIMIDA®** con otros medicamentos**

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

En particular, informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Leflunomida, metotrexate 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
- Daunorrubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecan para el cáncer
- Duloxetina para la depresión, incontinencia urinaria o en enfermedad del riñón en diabéticos
- Alosetrón para los casos graves de diarrea
- Teofilina para el asma
- Tizanidina, un relajante muscular
- Warfarina, un anticoagulante para diluir la sangre (hacerla más fluida) y evitar los coágulos
- Anticonceptivos orales (etinilestradiol, levonorgestrel)
- Cefactor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacina 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 activado para reducir la absorción de medicamentos u otras sustancias.



**TERFLIMIDA®**  
**Teriflunomida 14 mg**  
Comprimidos Recubiertos

### **Embarazo y lactancia**

No tome **TERFLIMIDA®** si está embarazada o cree que podría estarlo. Si está embarazada o queda embarazada mientras toma **TERFLIMIDA®**, aumentará el riesgo de tener un bebé con defectos de nacimiento. Las mujeres en edad fértil no deben tomar **TERFLIMIDA®** si no están utilizando métodos anticonceptivos fiables.

Informe a su médico si planea quedar embarazada tras interrumpir el tratamiento con **TERFLIMIDA®**, ya que antes necesita asegurarse de que la mayor parte de **TERFLIMIDA®** se ha eliminado de su cuerpo antes de intentar quedar embarazada. Esta eliminación del fármaco de manera natural puede tardar hasta 2 años. Este período de tiempo se puede reducir a unas pocas semanas tomando determinados medicamentos para acelerar la eliminación de **TERFLIMIDA®** del cuerpo.

En cualquier caso, necesita que su médico confirme, a partir de un análisis de sangre, que el nivel de **TERFLIMIDA®** 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 **TERFLIMIDA®** 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 **TERFLIMIDA®** 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 **TERFLIMIDA®**. Teriflunomida permanece en la sangre durante un largo período tras dejar de tomarla. Siga tomando medidas anticonceptivas tras interrumpir el tratamiento.

- Siga haciéndolo hasta que los niveles de **TERFLIMIDA®** 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 **TERFLIMIDA®** durante el período de lactancia ya que Teriflunomida pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

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



**TERFLIMIDA®**  
**Teriflunomida 14 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

**Información importante sobre algunos componentes de TERFLIMIDA®**

**TERFLIMIDA®** 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.

**3. ¿Cómo utilizar TERFLIMIDA®?**

Un médico con experiencia en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple supervisará el tratamiento con **TERFLIMIDA®**.

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

Forma/vía de administración

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

El comprimido se debe tragar entero con agua.

**TERFLIMIDA®** puede tomarse con o sin alimentos.

**Si utiliza más TERFLIMIDA® del que debiera**

Si ha tomado demasiado **TERFLIMIDA®** llame a su médico inmediatamente. Puede ser que experimente efectos adversos similares a los descritos en la Sección 4.

**Si olvidó tomar TERFLIMIDA®**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con TERFLIMIDA®**

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

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

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

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

Su médico le informará de los posibles efectos adversos, y le explicará los riesgos y beneficios de su tratamiento.

Con este medicamento pueden producirse los siguientes efectos adversos:



**TERFLIMIDA®**  
**Teriflunomida 14 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

**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 urinaria (cistitis); infección de las vías respiratorias (bronquitis); diarrea o sensación de enfermedad (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):**

- Gripe, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario
- Pinchazos
- 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):**

- Bronquitis, sinusitis, dolor de garganta y molestias al tragar, cistitis, gastroenteritis viral, herpes oral, infección dental, laringitis, infección por hongos en el pie
- Recuento bajo de leucocitos en los análisis
- 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); 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)
- Aumento de la presión arterial
- Sensación de enfermedad (vómitos), dolor dental
- Erupción, acné
- Dolor en tendones, articulaciones, huesos, dolor muscular (dolor musculoesquelético)
- Necesidad de orinar más a menudo de lo normal
- Menstruaciones abundantes
- Dolor
- Cambios en el hígado y los leucocitos en los análisis (ver Sección 2)
- Pérdida de peso



**TERFLIMIDA®**  
**Teriflunomida 14 mg**  
Comprimidos Recubiertos

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

- Disminución del número de hematíes (anemia) y de plaquetas (trombocitopenia)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas):

- Inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial)
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)

#### **5. Sobredosificación con TERFLIMIDA®**

En caso de toxicidad o sobredosis clínicamente significativa, consulte urgente a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de Toxicología:

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

-Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 4658-3001 al 20

-Hospital Fernández: (011) 4801-7767 / 4808-2600/2650/2655

#### **6. Conservación de TERFLIMIDA®**

Conservar a temperatura menor a 25°C.

No usar **TERFLIMIDA®** después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Conservar **TERFLIMIDA®** en el envase original.

No utilizar ningún envase de **TERFLIMIDA®** si se observara que estuviera dañado o mostrara signos de deterioro.

#### **7. Información adicional de TERFLIMIDA®**

##### **Composición de TERFLIMIDA®**

El principio activo es Teriflunomida. Cada comprimido contiene 14 mg de Teriflunomida. Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, Opadry II white.

##### **Presentaciones de TERFLIMIDA®**

**TERFLIMIDA® / Teriflunomida 14 mg**, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.





**TERFLIMIDA®**  
Teriflunomida 14 mg  
Comprimidos Recubiertos

**Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofvgtuteur.com.ar](mailto:infofvgtuteur.com.ar) o 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**

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

**Tuteur S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**Elaborado en:** Santa Rosa N°3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Acondicionado en:** Azcuénaga 3944/54 y Monteagudo 365/71, Villa Lynch, Partido de San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**CASTAGNA** Edgardo Dario  
Apoderado y Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
30-58986464-2



**FERRINI** Jorgelina María De Los Angeles  
DU 25021772  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642

Página 8 de 8



29 de marzo de 2016

**DISPOSICIÓN N° 2881**

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

**CERTIFICADO N° 57887**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000356-14-6**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TERIFLUNOMIDA 14 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

638384

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 2142

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798

Buenos Aires, 28 DE MARZO DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 2881**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 57887**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: TERFLIMIDA

Nombre Genérico (IFA/s): TERIFLUNOMIDA

Concentración: 14 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161.  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

TERIFLUNOMIDA 14 mg

**Excipiente (s)**

LACTOSA MONOHIDRATO 93,425 mg NÚCLEO 1  
ALMIDON DE MAIZ 20 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA 10,5 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILCELULOSA 3,5 mg NÚCLEO 1  
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 8 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,075 mg NÚCLEO 1  
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1  
OPADRY II BLANCO 2,25 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: L04AA31

Clasificación farmacológica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

Indicaciones: TERFLIMIDA® está indicado para 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
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS ARGENPACK S.A.	3145/07	AZCUENAGA 3944/54 Y MONTEAGUDO 365/71	VILLA LYNCH (PDO. GRAL. SAN MA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS ARGENPACK S.A.	3145/07	AZCUENAGA 3944/54 Y MONTEAGUDO 365/71	VILLA LYNCH (PDO. GRAL. SAN MA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	2833/09	AV. JUAN DE GARAY 842	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Céspedes 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA



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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000356-14-6



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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