



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-69890104-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-69890104-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de una nueva indicación con sus nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TENOMID / TERIFLUNOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TERIFLUNOMIDA 14 mg; aprobado por Certificado N° 58.785.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TENOMID / TERIFLUNOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TERIFLUNOMIDA 14 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario: IF-2023-125760978-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2023-125761100-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-125760936-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-125760872-APN-DERM#ANMAT; con la actualización de las indicaciones como se detallan a continuación: Teriflunomida 14 mg está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores, con un peso corporal > 40 Kg, con esclerosis múltiple remitente recurrente.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.785, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-69890104-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp



Laboratorios  
**RICHMOND**

**TENOMID®**

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**TENOMID®  
TERIFLUNOMIDA 14 mg  
Comprimidos recubiertos.**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-69890104-RICHMOND - Rotulo primario - Certificado N58.785

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 18:14:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 18:14:20 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE  
SECUNDARIO**

**TENOMID®  
TERIFLUNOMIDA 14 mg  
Comprimidos recubiertos  
Vía oral**

Venta Bajo Receta  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido recubierto de Tenomid® contiene:**

Teriflunomida	14,00 mg
Lactosa monohidrato	76,00 mg
Almidón de maíz	38,00 mg
Celulosa microcristalina	10,485 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,015 mg
Almidón glicolato de sodio	7,50 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,50 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg
Hipromelosa 2910/5	1,65 mg
Talco	1,65 mg
Lactosa monohidrato micronizada	0,80 mg
Polietilenglicol 8000	0,45 mg
Indigotina (Laca)	0,03 mg
Dióxido de titanio	0,42 mg

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Tenomid® se administra por vía oral

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**CONSERVACIÓN**

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

**ADVERTENCIA DE USO**

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo

**PRESENTACION**

Estuche conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD DE LA NACIÓN**

**CERTIFICADO N° 58785**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

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





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-69890104-RICHMOND - Rotulo secundario - Certificado N58.785

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 18:14:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 18:14:38 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**TENOMID®  
TERIFLUNOMIDA 14 mg  
Comprimidos recubiertos  
Vía oral**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto de Tenomid® contiene:

Teriflunomida	14,00 mg
Lactosa monohidrato	76,00 mg
Almidón de maíz	38,00 mg
Celulosa microcristalina	10,485 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,015 mg
Almidón glicolato de sodio	7,50 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,50 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg
Hipromelosa 2910/5	1,65 mg
Talco	1,65 mg
Lactosa monohidrato micronizada	0,80 mg
Polietilenglicol 8000	0,45 mg
Indigotina (Laca)	0,03 mg
Dióxido de titanio	0,42 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inmunosupresor selectivo  
Código ATC: L04AA31.

**INDICACIONES**

Teriflunomida está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores, con un peso corporal > 40 Kg, con esclerosis múltiple remitente recurrente.



## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

### ***Mecanismo de acción:***

La teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dihidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH) que se conecta funcionalmente con la cadena respiratoria. Como consecuencia de la inhibición, la teriflunomida generalmente reduce la proliferación de células que se dividen rápidamente y que dependen de la síntesis de novo de pirimidinas para expandirse. El mecanismo exacto por el cual teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la EM no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

## FARMACODINAMIA

### *Sistema inmunitario*

#### *Efectos en el número de células inmunológicas en la sangre*

En los estudios controlados con placebo, los 14 mg de teriflunomida administrados una vez al día ocasionaron una disminución media leve en el recuento de linfocitos, de menos de  $0,3 \times 10^9/l$ , que se produjo en los primeros 3 meses de tratamiento, y los niveles se mantuvieron hasta el final del tratamiento.

#### *Potencial para prolongar el intervalo QT*

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

## FARMACOCINÉTICA

### ***Absorción***

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

teriflunomida por vía oral, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente 100%).

Los alimentos no presentan un efecto clínico 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 se une en gran medida a proteínas plasmáticas (>99 %), probablemente albúmina, y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución es de 11 l después de una sola administración intravenosa (IV). No obstante, esto parece ser una subestimación, ya que se observó una distribución amplia por los órganos en ratas.

### ***Metabolismo***

La teriflunomida se metaboliza de forma moderada y es el único componente detectado en el plasma. La principal vía de biotransformación de la teriflunomida es la hidrólisis, siendo la oxidación una vía menor. Las vías secundarias incluyen la oxidación, la 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 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 %). Después de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23,1% adicional (principalmente en la materia fecal). 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. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de la teriflunomida 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).

#### **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**

##### *Género, ancianos:*

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

##### *Insuficiencia hepática:*

La insuficiencia hepática leve y moderada no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de la 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.

##### *Insuficiencia renal:*

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



Laboratorios  
RICHMOND

TENOMID®

#### *Pacientes pediátricos*

En pacientes pediátricos con peso corporal >40 kg tratados con 14 mg una vez al día, las exposiciones en estado estacionario estuvieron en el rango observado en pacientes adultos tratados con la misma pauta posológica.

En pacientes pediátricos con peso corporal ≤40 kg, el tratamiento con 7 mg una vez al día (basado en simulaciones y datos clínicos limitados) condujo a exposiciones en estado estacionario en el rango observado en pacientes adultos tratados con 14 mg una vez al día.

Las concentraciones observadas en el estado estacionario fueron muy variables entre individuos, como se observó en pacientes adultos con EM.

### **POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con teriflunomida debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de esclerosis múltiple.

#### Adultos

La dosis recomendada de teriflunomida es de 14 mg por vía oral una vez al día.

#### Población pediátrica (10 años de edad y mayores)

En pacientes pediátricos (10 años de edad y mayores), la dosis recomendada depende del peso corporal:

- Pacientes pediátricos con peso corporal > 40 Kg: 14 mg una vez al día

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. Teriflunomida puede tomarse acompañado de alimentos o no.

#### Monitoreo:

##### *Antes del tratamiento*

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:

- Presión arterial
- Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico-pirúvica sérica (ALT/SGPT)
- Recuento sanguíneo completo incluyendo recuento de leucocitos y recuento de plaquetas.

##### *Durante el tratamiento*

Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorizar:

- Presión arterial
  - Controlar de forma periódica
- Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica-pirúvica sérica (ALT/SGPT)
  - Las enzimas hepáticas se deben evaluar al menos cada

cuatro semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y después regularmente

- Se debe considerar realizar monitorización adicional cuando Teriflunomida se administra en pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, junto con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, o según los síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura. En estos pacientes, las enzimas hepáticas se deberían evaluar cada dos semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y a partir de entonces, al menos cada 8 semanas durante al menos 2 años desde el inicio del tratamiento.
- Para elevaciones de ALT (SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar un control semanal.
- Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones) durante el tratamiento.
- Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida, realice una prueba cutánea de tuberculina a los pacientes para determinar si presentan infección latente de tuberculosis.

#### Posología en poblaciones especiales

##### *Ancianos*

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

##### *Insuficiencia renal*

No será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave que no estén en diálisis.

No se evaluó a los pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis. Teriflunomida está contraindicada en esta población.

##### *Insuficiencia hepática*

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

##### *Población pediátrica (menos de 10 años de edad)*

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de teriflunomida en niños menores de 10 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.

## CONTRAINDICACIONES

Teriflunomida está contraindicada en pacientes que padezcan lo siguiente:

- Hipersensibilidad conocida a la teriflunomida o cualquier otro de los ingredientes activos de la formulación
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C)
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con teriflunomida y, en lo sucesivo, mientras los niveles plasmáticos 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 estado de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- Pacientes con un importante deterioro de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas.
- Pacientes con una infección activa grave, hasta que ésta se.
- 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

### Procedimiento para la eliminación acelerada de la teriflunomida

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, se tarda un promedio de 8 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores o iguales a 0,02 mg/l. Sin embargo, debido a variaciones individuales en la depuración del fármaco, puede demorar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento después de haber interrumpido la administración de 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.

Se han observado casos de daño hepático inducido por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con teriflunomida, a veces potencialmente mortales. La mayoría de los casos de DILI se produjeron con un tiempo de aparición de varias semanas o varios meses después del inicio del tratamiento con teriflunomida, pero DILI también puede ocurrir con el uso prolongado.

El riesgo de aumento de las enzimas hepáticas y DILI con teriflunomida podría ser mayor en pacientes con trastorno hepático preexistente, tratamiento concomitante con otros medicamentos hepatotóxicos, y/o consumo de cantidades importantes de alcohol. Los pacientes deben ser por tanto monitorizados estrechamente por si mostraran signos y síntomas de daño hepático.

Si se sospecha daño hepático, se debe suspender el tratamiento con teriflunomida y considerar el procedimiento de eliminación acelerada. Se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida si se confirma un aumento de las enzimas hepáticas (más de 3 veces el LSN).

En caso de interrupción del tratamiento, se deben realizar pruebas hepáticas hasta la normalización de los niveles de transaminasas.

#### Hipoproteinemia

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

#### Presión arterial

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

#### Infecciones

En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con 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 vida media, 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

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) así como casos de hipertensión pulmonar con teriflunomida durante la poscomercialización. El riesgo de padecer EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI. La EPI puede suceder de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento con una presentación clínica variable.

La 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.

#### Eventos hematológicos

Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos (<15% de los niveles basales). Como precaución, se debe disponer de un hemograma completo reciente, que incluya fórmula leucocitaria y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con Teriflunomida, y se debe considerar realizar hemogramas completos durante el tratamiento con Teriflunomida según lo indiquen los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).

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

En 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, algunas veces mortales, con Teriflunomida incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).



Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas (estomatitis ulcerosa) que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica- síndrome de Lyell, o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos), 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.

Se han notificado casos nuevos de psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa) y empeoramiento de la psoriasis preexistente durante el uso de teriflunomida. Se podría considerar la retirada del tratamiento y el inicio de un método de eliminación acelerada teniendo en cuenta la enfermedad y los antecedentes médicos del paciente.

#### Neuropatía periférica

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

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

#### Vacunación

Dos estudios clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de reexposición (segunda vacunación) 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

Dado que la leflunomida es el compuesto principal de la teriflunomida, no se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida.

No se ha evaluado la administración conjunta de tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM.

Los estudios de seguridad, en los que la teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatirámico durante periodos de hasta un año, no revelaron ningún problema de seguridad específico, pero se observó un mayor índice de reacciones adversas en comparación con la monoterapia con teriflunomida. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.



#### Cambio desde o a teriflunomida

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

Debido a la larga vida media de natalizumab, la exposición simultánea y, por tanto, los efectos inmunes simultáneos, pueden darse hasta 2-3 meses después de la interrupción de natalizumab si 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 vida medias (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.

#### Interferencia con la determinación de niveles de calcio ionizado

La medición de los niveles de calcio ionizado podría mostrar falsas disminuciones de los valores cuando un paciente se esté tratando con leflunomida y/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 plausibilidad de la disminución observada en los niveles de calcio ionizados se debe cuestionar en pacientes sometidos a tratamiento con leflunomida o teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero ajustado a la albúmina.

#### Población Pediátrica

##### Pancreatitis

En el ensayo clínico pediátrico, se han observado casos de pancreatitis, algunos agudos, en pacientes que recibieron teriflunomida. Los síntomas clínicos

incluyeron dolor abdominal, náuseas y/o vómitos. La amilasa y la lipasa séricas estaban elevadas en estos pacientes. El tiempo de aparición osciló entre unos meses y tres años. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis, se deben determinar las enzimas pancreáticas y los parámetros de laboratorio relacionados. Si se confirma pancreatitis, se debe interrumpir teriflunomida y se debe iniciar un procedimiento de eliminación acelerada.

## PRECAUCIONES

### Lactosa

Los comprimidos de Teriflunomida contienen lactosa, por lo que pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con teriflunomida

La principal vía de transformación de la teriflunomida es la hidrólisis; y la oxidación representa una vía secundaria.

### *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 la teriflunomida en sustratos de CYP2C8: repaglinida*

Hubo un aumento en la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) media y en el área bajo la curva (AUC) de la repaglinida (1,7 y 2,4 veces, respectivamente) luego de la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo cual sugiere que la teriflunomida es un inhibidor de 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 la 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 disminución del 25 % en el cociente internacional normalizado (INR) cuando la teriflunomida se administró de manera conjunta con warfarina en comparación con la warfarina sola.

Por lo tanto, cuando la warfarina se administra de manera conjunta con teriflunomida, se deberá realizar un seguimiento y un control estrechos del INR.

#### *Efecto de la teriflunomida en los anticonceptivos orales: 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel*

Hubo un aumento en la  $C_{m\acute{a}x}$  media y el AUC<sub>0-24</sub> del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente), y en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC<sub>0-24</sub> de levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) luego de dosis repetidas de teriflunomida.

Aunque no se espera que esta interacción con teriflunomida tenga un efecto adverso en la eficacia de los anticonceptivos orales, debe considerarse el tipo o la dosis de anticonceptivo oral usado en combinación con la teriflunomida.

#### *Efecto de la teriflunomida en sustratos de CYP1A2: cafeína*

Las dosis repetidas de teriflunomida disminuyeron la  $C_{m\acute{a}x}$  media y el AUC de la cafeína (sustrato de CYP1A2) en un 18% y un 55%, respectivamente, lo cual sugiere que, *in vivo*, la teriflunomida es un inductor débil de CYP1A2.

Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados cuando reciban conjuntamente teriflunomida con fármacos metabolizados por CYP1A2 (como duloxetina, alosetrón, teofilina y tizanidina), ya que podría disminuir la eficacia de estos fármacos.

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

Se observó un incremento del valor medio de  $C_{m\acute{a}x}$  media y AUC (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) para el cefaclor tras dosis repetidas de teriflunomida, lo cual sugiere que la teriflunomida es un inhibidor de OAT3 *in vivo*.



Laboratorios  
RICHMOND

TENOMID®

Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar teriflunomida conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

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

Se observó un aumento en el valor medio de  $C_{máx}$  y AUC (2,65 y 2,51 veces, respectivamente) para la rosuvastatina tras dosis repetidas de teriflunomida. No obstante, este aumento en la exposición plasmática de rosuvastatina no produjo un impacto evidente en la actividad de la HMG - CoA reductasa.

Para la administración conjunta de rosuvastatina con teriflunomida se recomienda una reducción de la dosis de rosuvastatina del 50%.

En el caso de otros sustratos de la BCRP (p. ej., metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorrubicina, doxorrubicina) y la familia de OATP, en especial los inhibidores de la HMG-Co reductasa (p. ej., simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración concomitante de teriflunomida también debe realizarse con precaución. Controle estrechamente a los pacientes para detectar si presentan signos y síntomas de exposición excesiva a los fármacos y considere la reducción de la dosis de estos fármacos.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Uso en hombres

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

##### Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso 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 informar a las niñas y/o padres/cuidadores de las niñas acerca de la necesidad de contactar con el médico que prescribe el tratamiento una vez que la niña tenga la menstruación cuando esté en tratamiento con teriflunomida. Se debe proporcionar asesoramiento a las nuevas pacientes en edad fértil sobre la

anticoncepción y el riesgo potencial para el feto. Se debe considerar la derivación a un ginecólogo.

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 al reducir rápidamente el nivel de teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación, se 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 algunas mujeres alcanzar una concentración inferior a 0,02 mg/l puede tardar hasta 2 años. Por lo tanto, 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, 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 la teriflunomida se excreta en la leche. Está contraindicado amamantar durante el tratamiento con Teriflunomida.

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

### **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA:**

#### ***Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad***

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

No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.



La fertilidad no resultó afectada en las ratas a pesar de los efectos adversos de teriflunomida en los órganos reproductores masculinos, incluyendo el descenso del recuento de espermatozoides. No hubo malformaciones en la descendencia de las ratas macho a las que se administró teriflunomida antes de su apareamiento con ratas hembra sin tratar.

Teriflunomida fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis que están dentro del intervalo terapéutico humano. También se observaron efectos adversos en la descendencia tras la administración de teriflunomida a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia. Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el varón a través del tratamiento con teriflunomida es bajo.

La exposición estimada del plasma femenino a través del semen de un paciente tratado se espera que sea 100 veces menor que la exposición del plasma tras 14 mg de teriflunomida oral.

Ratas jóvenes que recibieron teriflunomida oral durante 7 semanas desde el destete hasta la madurez sexual no revelaron efectos adversos sobre el crecimiento, el desarrollo físico o neurológico, el aprendizaje y la memoria, la actividad locomotora, el desarrollo sexual o la fertilidad. Los efectos adversos incluyeron anemia, reducción de la respuesta linfoide, respuesta dosis dependiente disminuida de anticuerpos dependiente de células T y concentraciones de IgM e IgG muy disminuidas, que generalmente coincidieron con las observaciones en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas adultas. Sin embargo, el aumento de células B observado en ratas jóvenes no se observó en ratas adultas. Se desconoce la importancia de esta significación, pero se demostró una reversibilidad completa, así como para la mayoría de los otros hallazgos. Debido a la alta sensibilidad de los animales a la teriflunomida, las ratas jóvenes estuvieron expuestas a niveles más bajos que la de los niños y adolescentes a la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH).

### Poblaciones especiales

#### *Empleo en pediatría*

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de teriflunomida en niños menores de 10 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.

#### *Empleo en ancianos*

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

#### *Empleo en insuficiencia hepática*

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



*Empleo en insuficiencia renal*

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

**REACCIONES ADVERSAS**

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con teriflunomida (7 mg y 14 mg) fueron respectivamente: cefalea (17,8%, 15,7%), diarrea (13,1%, 13,6%), aumento de ALT (13%, 15%), náuseas (8%, 10,7%) y alopecia (9,8%, 13,5%). 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.

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 importante a la hora de prescribir teriflunomida en pacientes con EM.

Tabla de reacciones adversas

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

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Gripe, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Bronquitis, Sinusitis, Faringitis, Cistitis, Gastroenteriti	Infecciones graves incluyendo sepsis <sup>a</sup>			

		s viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Tiña del pie				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia <sup>b</sup> , 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	Dolor de cabeza	Parestesia, Ciática, Síndrome del túnel carpiano	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica			
Trastornos cardiacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión <sup>b</sup>				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial			Hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas	Pancreatitis <sup>bc</sup> Dolor en la zona superior del abdomen, Vómitos, Dolor dental	Estomatitis Colitis			
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada <sup>b</sup>	Gamma glutamil transferasa (GGT) elevada <sup>b</sup> , Aspartato aminotransferasa elevada <sup>b</sup>		Hepatitis aguda		Daño hepático inducido por fármacos (DILI)
Trastornos del metabolismo y			Dislipemia			

de la nutrición						
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné	Trastorno de las uñas, Psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa) <sup>ab</sup> Reacciones cutáneas graves <sup>a</sup>			
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 <sup>a</sup>				
Exploraciones complementarias		Peso disminuido, Recuento disminuido de neutrófilos <sup>b</sup> , Recuento disminuido de leucocitos <sup>b</sup> , Creatinina fosfoquinasa en sangre elevada				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Dolor post-traumático		

<sup>a</sup>: consultar la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas

<sup>b</sup>: ver sección Precauciones

<sup>b</sup>: ver sección Advertencias

<sup>c</sup>: la frecuencia es "frecuente" en niños según un estudio clínico controlado en pediatría, la frecuencia es "poco frecuente" en adultos

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Alopecia*

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

#### *Efectos hepáticos*

Durante los estudios controlados mediante placebo se detectó lo siguiente:

Aumentos de ALT (basados en datos de laboratorio) según estatus basal – Seguridad en los pacientes de los estudios controlados con placebo		
	placebo	teriflunomida 14 mg
>3 LSN	(6,6%)	(8,0%)
>5 LSN	(3,7%)	(3,1%)
>10 LSN	(1,6%)	(0,9%)
>20 LSN	(0,4%)	(0,3%)
ALT >3 LSN y TBILI >2 LSN	(0,5%)	(0,3%)

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

#### *Efectos de la presión sanguínea*

En los estudios controlados mediante placebo se estableció lo siguiente:

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

que recibieron placebo;

- la presión arterial diastólica fue de >90 mm Hg en el 21,4% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 13,6% de los pacientes que recibieron placebo.

#### *Infecciones*

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

#### *Efectos hematológicos*

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

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

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

#### *Reacciones cutáneas graves*

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

#### *Astenia*

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

#### *Psoriasis*

En estudios controlados con placebo, las frecuencias de psoriasis fueron del 0,3%, 0,3% y 0,4% en el grupo placebo, teriflunomida 7 mg y teriflunomida 14 mg, respectivamente.

#### *Trastornos gastrointestinales*

Se han notificado con baja frecuencia casos de pancreatitis en el entorno poscomercialización con teriflunomida en adultos, incluidos casos de pancreatitis necrotizante y pseudoquiste pancreático. Los eventos pancreáticos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con teriflunomida, lo que puede llevar a la hospitalización y/o requerir un tratamiento correctivo.

#### Población pediátrica

El perfil de seguridad observado en pacientes pediátricos (de 10 a 17 años) que recibieron diariamente teriflunomida fue en general similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, en un estudio pediátrico, se notificaron casos de pancreatitis en el 1,8% de los pacientes tratados con teriflunomida en comparación con ninguno en el grupo de placebo, en la fase de doble ciego. Uno de estos eventos provocó la hospitalización y requirió tratamiento correctivo. En pacientes pediátricos tratados con teriflunomida en la fase abierta del estudio, se notificaron 2 casos adicionales de pancreatitis (uno se notificó como un evento grave, el otro fue un evento no grave de intensidad leve) y un caso de pancreatitis aguda grave (con pseudo papiloma). En dos de estos 3 pacientes, la pancreatitis condujo a la hospitalización. Los síntomas clínicos incluyeron dolor abdominal, náuseas y/o vómitos y la amilasa y lipasa séricas estaban elevadas en estos pacientes. Todos los pacientes se recuperaron tras la interrupción del tratamiento y el procedimiento de eliminación acelerada y el tratamiento correctivo.

Las siguientes reacciones adversas se notificaron con más frecuencia en la población pediátrica que en la población adulta:

- Se notificó alopecia en el 22,0% de los pacientes tratados con teriflunomida frente al 12,3% de los pacientes tratados con placebo.
- Se notificaron infecciones en el 66,1% de los pacientes tratados con teriflunomida frente al 45,6% de los pacientes tratados con placebo. Entre ellos, se notificaron con mayor frecuencia con teriflunomida la nasofaringitis y las infecciones del tracto respiratorio superior.
- Se notificó un aumento de CPK en el 5,5% de los pacientes tratados con teriflunomida frente al 0% en los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se asociaron con ejercicio físico documentado.

- Se notificó parestesia en el 11,0% de los pacientes tratados con teriflunomida frente al 1,8% de los pacientes tratados con placebo.
- Se notificó dolor abdominal en el 11,0% de los pacientes tratados con teriflunomida frente al 1,8% de los pacientes tratados con placebo.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### Síntomas

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

### Manejo

En caso de toxicidad o sobredosificación 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 GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.  
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

## **CONSERVACIÓN**

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

## **PRESENTACIÓN**

Tenomid® se presenta en estuches conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

## **ADVERTENCIA DE USO**

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

Laboratorios Richmond cuenta con el programa llamado **Empaticemos** dirigido a pacientes de esclerosis múltiple.

Datos de contacto:  
0800-777-7224  
[empaticemos@richmondlab.com](mailto:empaticemos@richmondlab.com)

***Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas.***

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD DE LA NACIÓN**

**“Este medicamento es libre de Gluten”**

**CERTIFICADO N° 58785**

Ante cualquier inconveniente con el producto comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (011) 5555-1600 o al correo [farmacovigilancia@richmondlab.com](mailto:farmacovigilancia@richmondlab.com)

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

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

*“Fecha de revisión última...”*







República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-69890104-RICHMOND - Prospecto- Certificado N58.785

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 18:14:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 18:14:12 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**TENOMID®  
TERIFLUNOMIDA 14 mg  
Comprimidos recubiertos  
Vía oral**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Teriflunomida	14,00 mg
Lactosa monohidrato	76,00 mg
Almidón de maíz	38,00 mg
Celulosa microcristalina	10,485 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,015 mg
Almidón glicolato de sodio	7,50 mg
Hidroxipropilcelulosa	3,50 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg
Hipromelosa 2910/5	1,65 mg
Talco	1,65 mg
Lactosa monohidrato micronizada	0,80 mg
Polietilenglicol 8000	0,45 mg
Indigotina (Laca)	0,03 mg
Dióxido de titanio	0,42 mg

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar Tenomid®, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el diálogo con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Tenomid® debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **1. ¿QUÉ ES TENOMID® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

Tenomid® contiene el principio activo teriflunomida que es un agente que actúa sobre el sistema inmunológico para limitar su ataque al sistema nervioso.

Tenomid® se utiliza para el tratamiento de personas adultas y en niños y adolescentes (de 10 años o mayores), con un peso de más de 40 Kg para tratar la esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente.

La Esclerosis múltiple es una enfermedad a largo plazo que afecta el sistema nervioso central (SNC). El SNC está formado por el cerebro y la medula espinal. En la esclerosis múltiple, la inflamación destruye la capa protectora que recubre los nervios (llamada mielina) del SNC. Esta pérdida de mielina se denomina desmielinización y evita que los nervios funcionen correctamente.

Las personas con esclerosis múltiple recurrente experimentarán ataques repetidos (recaídas) de los síntomas físicos provocados por el funcionamiento inadecuado de sus nervios. Esos síntomas varían de un paciente a otro, pero generalmente incluyen los siguientes:

- Dificultad para caminar
- Problemas de la vista
- Problemas de equilibrio

Tenomid® ayuda a proteger al sistema nervioso central contra los ataques del sistema inmunológico, al limitar el incremento de algunos glóbulos blancos (linfocitos). Esto limita la inflamación que genera el daño nervioso en la esclerosis múltiple.

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

## 2. ¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR TENOMID® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

### ¿Quiénes no deben tomar Tenomid®?

No debe tomar Tenomid® en los siguientes casos:

- Si es alérgico al principio activo o a cualquier otro ingrediente de este medicamento
- si alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea grave o descamación de la piel, ampollas y / o úlceras en la boca después de tomar teriflunomida o leflunomida,
- Si padece problemas hepáticos graves.
- Si está **embarazada**, cree que puede estarlo o está en periodo de lactancia
- Si está en edad fértil y no utiliza un método anticonceptivo confiable
- Si sufre un problema grave que afecte al sistema inmunológico, por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),
- Si tiene problemas graves con la médula ósea o si tiene un número bajo de leucocitos o hematíes en la sangre o un número reducido de plaquetas,
- Si sufre una infección grave
- Si tiene problemas renales graves que requieran diálisis,
- Si tiene un número demasiado bajo de proteínas en sangre (hipoproteinemia)

Si no está seguro, consulte a su médico antes de tomar Tenomid®.

### ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Tenomid®?

Antes de tomar Tenomid®, informe a su médico:

- Si tiene problemas hepáticos y/o si bebe grandes cantidades de alcohol. 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 Tenomid®.
- Si tiene presión arterial alta (hipertensión), ya sea que esté controlada con medicamentos o no. Tenomid® puede provocar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial antes y durante el tratamiento en forma regular.
- Si se está por colocar una vacuna.
- Si tiene una infección. Antes de tomar Tenomid®, su médico se asegurará de que tenga suficientes glóbulos blancos y plaquetas en la sangre, y le realizará una prueba cutánea de tuberculina para determinar si presenta infección latente de tuberculosis. Dado que Tenomid® disminuye el recuento de glóbulos blancos en la sangre, esto podría afectar su capacidad de combatir la infección. Su médico puede realizar

análisis de sangre para verificar sus glóbulos blancos si cree que tiene una infección.

- Si tiene reacciones graves en la piel.
- Si tiene síntomas respiratorios.
- Si tiene debilidad, entumecimiento y dolor en manos y pies.
- Si toma leflunomida con Tenomid®.
- Si le están cambiando la medicación desde o a Tenomid®.
- Si es intolerante a la lactosa.
- Si está previsto que le realicen un análisis específico de sangre (nivel de calcio). Podrá detectarse una falsa disminución de los niveles de calcio.

#### Reacciones respiratorias

Informe a su médico si tiene tos y disnea (falta de aire) sin explicación. Su médico puede realizar pruebas adicionales.

#### Niños y adolescentes

Tenomid® no está indicado para su uso en niños menores de 10 años, ya que no se ha estudiado en pacientes con EM en este grupo de edad.

Las advertencias y precauciones enumeradas anteriormente también se aplican a los niños. La siguiente información es importante para los niños y sus cuidadores:

- se ha observado inflamación del páncreas en pacientes que reciben teriflunomida. El médico de su hijo puede realizar análisis de sangre si sospecha una inflamación del páncreas.

Si se identifica con alguno de las condiciones del listado anterior (o no está seguro), consulte a su médico antes de tomar Tenomid®.

#### **¿Puedo tomar Tenomid® con otros medicamentos?**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, esto incluye:

- Medicamentos bajo receta
- Medicamentos de venta libre (como paracetamol)
- Suplementos a base de hierbas/ plantas medicinales (como Hierba de San Juan)

Algunos medicamentos pueden interferir con el efecto de Tenomid® cuando se administran conjuntamente. Éstos pueden aumentar o disminuir el efecto de Tenomid®, conduciendo a un aumento de los efectos adversos o haciendo que Tenomid® sea menos efectivo. Tenomid® puede producir el mismo efecto a otros medicamentos.

En especial, indíquelo a su médico si está tomando alguno 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
- hierba de San Juan (un medicamento a base de plantas para la depresión)
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida o rosiglitazona para la diabetes
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecan para el cáncer
- duloxetina para la depresión, incontinencia urinaria o para la 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), 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 tratamiento del 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

### **Advertencias y precauciones**

#### **Embarazo**

No tome Tenomid® si está o piensa que puede estar embarazada. Si está embarazada o queda embarazada durante la administración de Tenomid®, aumenta el riesgo de tener un bebé con defectos congénitos. Antes de comenzar a tomar Tenomid®, debe realizarse una prueba de embarazo. Las mujeres en edad fértil no deben tomar Tenomid® sin utilizar un método anticonceptivo confiable.

Si su hija tiene la primera menstruación mientras toma Tenomid®, debe informar al médico, quien le dará asesoramiento especializado sobre métodos anticonceptivos y los posibles riesgos en caso de embarazo.

Consulte a su médico si está pensando en quedar embarazada una vez que finalice el tratamiento con Tenomid®, ya que deberá asegurarse de haber eliminado de su cuerpo la mayor parte del medicamento antes de intentar quedar embarazada. La eliminación natural de esta droga puede demorar hasta dos años. Ese tiempo se puede reducir a unas pocas semanas, mediante la administración de determinados medicamentos que aceleran la eliminación de Tenomid® de su cuerpo.

En cualquier caso, se debe confirmar mediante un análisis de sangre que se ha eliminado la suficiente cantidad de Tenomid® de su cuerpo, y es necesario que su médico confirme que el nivel de Tenomid® en sangre es lo suficientemente bajo como para permitirle quedar embarazada.

Para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio, consulte a su médico.

Si sospecha que está embarazada mientras toma Tenomid® o durante los dos años posteriores a haber finalizado el tratamiento, debe comunicarse con su médico de inmediato para realizar una prueba de embarazo.

Si la prueba confirma que está embarazada, su médico puede recomendar un tratamiento con determinados fármacos que permitirán eliminar de forma rápida y suficiente el medicamento de su cuerpo, ya que esto podría reducir los riesgos para su bebé.

### **Anticoncepción**

Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante y después del tratamiento con Tenomid®. La teriflunomida permanece en su cuerpo durante un período prolongado una vez que deja de tomarla. Continúe utilizando un método anticonceptivo eficaz cuando finalice el tratamiento, hasta que los niveles de Tenomid® en la sangre sean lo suficientemente bajos, su médico controlará esto.

Hable con su médico acerca del mejor método anticonceptivo para usted y sobre la posible necesidad de cambiar el método que esté utilizando.

Si queda embarazada durante la administración de Tenomid® o durante los 2 años posteriores a haber finalizado el tratamiento, hable con su médico para que él pueda brindarle información acerca de su salud y la salud de su bebe.

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

### **Uso en hombres**

Tenomid® se detecta en el semen humano. A fin de reducir cualquier riesgo posible, los hombres que no deseen concebir un hijo y sus parejas deben usar un método anticonceptivo confiable. Los hombres que deseen concebir un hijo deberán interrumpir el uso de Tenomid® y consultar a su médico, que puede recomendar un tratamiento con determinados fármacos para eliminar de forma rápida Tenomid® de su cuerpo.

### **Niños y adolescentes**

Tenomid® no se debe utilizar en niños menores de 10 años. Esto se debe a que se desconocen los efectos del medicamento en ese grupo etario.

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

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

### **3. ¿CÓMO DEBO TOMAR TENOMID®?**

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

Tenomid® es de uso oral (por boca). Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

#### Adultos

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

#### Niños y adolescentes (10 años de edad y por encima)

*La dosis depende del peso corporal:*

- niños con peso corporal mayor de 40 kg: 14 mg una vez al día.

Debe tragar el comprimido entero con agua. Tenomid® se puede tomar con o sin alimentos.

### **¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN?**

Si ha tomado demasiado Tenomid® puede experimentar efectos secundarios similares a los que se describen en la sección “¿Cuáles son los posibles efectos adversos que puede tener Tenomid®?”.



Consulte inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el blíster de comprimidos para que pueda mostrar qué ha tomado.

***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, (011) 4658 7777***

**¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis de Tenomid®?**

Si deja de tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Si no se acuerda hasta que llega el momento en que debe tomar la siguiente dosis, saltee la dosis omitida y vuelva a su programa de dosificación habitual. No duplique la dosis de Tenomid®. Siempre consulte a su médico.

**Si está pensando dejar de tomar Tenomid®**

No deje de tomar Tenomid® ni modifique su dosis sin consultarle primero a su médico.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

**4. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER TENOMID®?**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos graves**

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

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- 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

**Poco Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- reacciones alérgicas que podrían incluir síntomas de erupción, ronchas, hinchazón de labios, lengua o cara o dificultad repentina para respirar
- reacciones graves en la piel que podrían incluir síntomas de erupción

- cutánea, ampollas, o úlceras en su boca
- infecciones graves o sepsis (un tipo de infección que puede resultar potencialmente mortal) que podría incluir síntomas como fiebre alta, temblores, escalofríos, disminución del flujo de orina, o confusión
- inflamación de los pulmones que podría incluir síntomas como falta de aire o tos persistente

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

- enfermedad grave del hígado que podría incluir síntomas como coloración amarillenta de la piel o de los ojos, orina más oscura de lo normal, náuseas y vómitos sin explicación, o dolor abdominal

**Otros efectos adversos** pueden ocurrir con las siguientes frecuencias:

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

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

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Gripe, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, dolor de garganta y molestias al tragar, cistitis, gastroenteritis viral, herpes oral, infección dental, laringitis, infección por hongos en el pie
- Valores de laboratorio: se ha observado una disminución en el número de glóbulos rojos (anemia), cambios en el hígado y glóbulos blancos en los análisis (ver sección “¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Tenomid®?”), así como elevaciones en una enzima muscular (creatinina fosfoquinasa)
- Reacciones alérgicas leves
- Sensación de ansiedad
- Dolor y sensibilidad en los músculos, sensación de debilidad, entumecimiento, cosquilleo o dolor en la parte baja de la espalda o la pierna (ciática); sensación de entumecimiento, ardor, cosquilleo o dolor en manos y dedos (síndrome del túnel carpiano)
- Palpitaciones
- Aumento de la presión arterial
- Sensación de estar enfermo (vómitos), dolor dental, dolor en la región abdominal superior
- Erupción, acné

- Dolor en tendones, articulaciones, huesos, dolor muscular
- Necesidad de orinar más a menudo de lo normal
- Periodo menstrual con abundante sangrado
- Dolor
- Falta de energía o debilidad (astenia)
- Pérdida de peso

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

- Disminución del número de plaquetas (trombocitopenia leve)
- Aumento de la sensibilidad, especialmente en la piel; dolor punzante o pulsátil en uno o más nervios; problemas en los nervios de brazos y piernas (neuropatía periférica)
- Alteraciones en las uñas, reacciones graves en la piel
- Dolor postraumático
- Psoriasis
- Inflamación de la boca/labios
- Niveles anómalos de grasa (lípidos) en sangre
- Inflamación del colon (colitis)

**Raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- Inflamación o daño hepático

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

- Hipertensión respiratoria

Niños (10 años de edad y mayores) y adolescentes

Los efectos adversos enumerados anteriormente también aplican a niños y adolescentes. La siguiente información adicional es importante para los niños, adolescentes y sus cuidadores:

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Inflamación del páncreas

**Comunicación de efectos adversos**

Si tiene efectos secundarios, tome contacto con su médico de inmediato. Esto incluye los posibles efectos secundarios que no figuran en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente comunicándose con Laboratorios Richmond, o ANMAT (datos de contacto ubicados al final del prospecto). Al informar sobre los efectos secundarios, puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. ¿CÓMO DEBO CONSERVAR TENOMID®?

- Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes
- No utilice ningún envase si observa que está estropeado o muestra signos de manipulación.

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

#### 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Tenomid® contiene lactosa (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactosa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

#### ADVERTENCIA DE USO

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Laboratorios Richmond cuenta con el programa llamado **Empaticemos** dirigido a pacientes de esclerosis múltiple.

Datos de contacto:

0800-777-7224

[empaticemos@richmondlab.com](mailto:empaticemos@richmondlab.com)

#### 7. PRESENTACIÓN

Tenomid® se presenta en estuches conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

“Este folleto resume la información más importante de Tenomid®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO. Mantenga

este medicamento fuera del alcance de los niños”.

“No use este medicamento si el envase está dañado”.

Usted puede tomar/usar Tenomid® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Tenomid® luego de la fecha de vencimiento.

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 o bien comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo [farmacovigilancia@richmondlab.com](mailto:farmacovigilancia@richmondlab.com)

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN**

**“Este medicamento es libre de Gluten”**

**CERTIFICADO N° 58785**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico  
Elaborado y acondicionado en:  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su proli  
lo recomiende a otras personas”.*

“Fecha de revisión última....”

**RODRÍGUEZ**  
Mariana  
Cynthia

Firmado digitalmente  
por RODRÍGUEZ  
Mariana Cynthia  
Fecha: 2023.06.16  
11:44:07 -03'00'



Firmado digitalmente por:  
LABORATORIOS RICHMOND  
SACIF

Apoderada  
Elvira Beatriz Zini  
16-06-2023 11:11:57

**Este Medicamento  
es Libre de Gluten**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-69890104-RICHMOND - inf pacientes - Certificado N58.785

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 18:14:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.23 18:14:01 -03:00