

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Teriflunomida Mylan 14 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 14 mg de teriflunomida.

### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 85,4 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos recubiertos con película redondos, biconvexos y de color azul pálido a azul pastel, grabados con “T” en un lado y “1” en el otro y con un diámetro de aproximadamente 7,6 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Teriflunomida Mylan está indicada para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años de edad con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente (ver sección 5.1 para información de interés sobre la población en la que la eficacia ha sido establecida).

### 4.2 Posología y forma de administración

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

#### Posología

##### *Adultos*

En adultos, la dosis recomendada de teriflunomida es de 14 mg una vez al día.

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

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

- pacientes pediátricos con peso corporal > 40 kg: 14 mg una vez al día.
- pacientes pediátricos con peso corporal ≤ 40 kg: 7 mg una vez al día.

Los pacientes pediátricos que alcancen un peso corporal estable superior a 40 kg deben cambiar a 14 mg una vez al día.

Teriflunomida Mylan solo está disponible como comprimidos recubiertos con película de 14 mg. Por tanto, no es posible administrar Teriflunomida Mylan a pacientes que necesitan menos de una dosis completa de 14 mg. Si fuera necesaria otra dosis, deben utilizarse otros productos de teriflunomida que ofrezcan esa opción.

## Poblaciones especiales

### *Población de edad avanzada*

Teriflunomida se debe utilizar con precaución en pacientes de 65 años de edad o mayores 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 (ver sección 4.3).

### *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 (ver sección 4.3).

### *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 se dispone de datos.

## Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película se administran por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. Pueden tomarse con o sin comida.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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 sección 4.6). Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento (ver sección 4.6).

Mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

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

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

Pacientes con una infección activa grave, hasta que esta se resuelva (ver sección 4.4).

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

Pacientes con hipoproteïnemia grave, por ejemplo, síndrome nefrótico.

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Monitorización

#### *Antes del tratamiento*

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:

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

#### *Durante el tratamiento*

Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorizar:

- Presión arterial
  - Controlar de forma periódica
- Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica-pirúvica sérica (ALT/SGPT)
  - Las enzimas hepáticas se deben evaluar al menos cada cuatro semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento y, después, regularmente
  - Se debe considerar realizar monitorización adicional cuando Teriflunomida Mylan 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/u 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.

### Procedimiento de eliminación acelerada

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, tarda una media de 8 meses en alcanzar concentraciones en plasma inferiores a 0,02 mg/l, aunque debido a la variación individual en el aclaramiento de las sustancias, puede tardar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento tras la interrupción del tratamiento con teriflunomida (para detalles del procedimiento ver secciones 4.6 y 5.2).

### Efectos hepáticos

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con teriflunomida (ver sección 4.8). 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

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

### Presión arterial

Puede producirse una elevación de la presión arterial durante el tratamiento con teriflunomida (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8) No obstante, debido al efecto inmunomodulador de teriflunomida, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con teriflunomida y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos antes de volver a iniciarlo. Debido a su prolongada semivida, se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

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 con resultado positivo en las pruebas de diagnóstico de cribado de la tuberculosis, se debe realizar un tratamiento médico estándar antes de empezar el tratamiento.

### Reacciones respiratorias

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) así como casos de hipertensión pulmonar con teriflunomida durante la poscomercialización.

El riesgo puede aumentar en pacientes con antecedentes de EPI.

EPI puede suceder de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento con una presentación clínica variable.

EPI puede resultar mortal. Los síntomas pulmonares de nueva aparición o empeoramiento de los mismos, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploraciones complementarias, según proceda. Si fuera necesaria la interrupción del tratamiento, se debe considerar el inicio de un procedimiento de eliminación acelerada.

### Efectos hematológicos

Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos (< 15 % de los niveles basales (ver sección 4.8). Como precaución, debe haber un hemograma completo reciente disponible, que incluya fórmula leucocitaria y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento y se debe valorar el hemograma completo durante el tratamiento 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

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas veces mortales, con teriflunomida, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y 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 (ver sección 4.3).

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 (ver sección 4.8). 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 debería considerar la interrupción del tratamiento con teriflunomida y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

#### Vacunación

Dos estudios clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación) o antígeno de recuerdo (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 la leflunomida es el componente original de la teriflunomida, no se recomienda su administración simultánea. No se ha evaluado la administración conjunta de tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM. Los estudios de seguridad, en los que la teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatirámico durante periodos de hasta un año, no revelaron ningún problema de seguridad específico, pero se observó un mayor índice de reacciones adversas en comparación con la monoterapia con teriflunomida. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

#### Cambio desde o a teriflunomida

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

interferón beta o acetato de glatirámico, o al iniciar interferón beta o acetato de glatirámico tras teriflunomida.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición simultánea y, por tanto, los efectos inmunes simultáneos, pueden darse hasta 2-3 meses después de la interrupción de natalizumab si teriflunomida se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar pacientes de natalizumab a teriflunomida.

Según la semivida de fingolimod, es necesario un intervalo de 6 semanas sin tratamiento para su eliminación de la circulación y un periodo de 1 a 2 meses para que los linfocitos vuelvan a sus niveles normales tras la interrupción de fingolimod. Si se inicia teriflunomida durante este intervalo se provocará una exposición simultánea al fingolimod. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

En pacientes con EM, la mediana de  $t_{1/2z}$  fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Si se decide interrumpir el tratamiento con teriflunomida, durante el intervalo de 5 semividas (aproximadamente 3,5 meses, aunque puede ser más en 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 podrían 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 5.2).

#### Excipientes con efecto conocido

##### *Lactosa*

Los comprimidos de Teriflunomida Mylan contienen lactosa. Los 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 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con teriflunomida

La principal ruta de biotransformación de teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una forma menor.

#### *Inductores potentes del citocromo P450 (CYP) y de los transportadores*

La administración conjunta de dosis repetidas (600 mg una vez al día durante 22 días) de rifampicina (inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), así como de un inductor de la P-glucoproteína 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<sub>0-24</sub> medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC<sub>0-24</sub> medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar cuando se seleccione o ajuste el tratamiento anticonceptivo oral que se vaya a utilizar en combinación con teriflunomida.

#### *Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP1A2: cafeína*

Las dosis repetidas de teriflunomida redujeron la  $C_{m\acute{a}x}$  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, alosetrón, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos medicamentos.

#### *Efecto de teriflunomida en la warfarina*

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, lo que indica que teriflunomida no es inhibidora ni inductora del CYP2C9. No obstante, se observó una reducción del 25 % en el Cociente Normalizado Internacional (INR) cuando se administró teriflunomida conjuntamente con warfarina, en comparación con warfarina sola. Así, cuando se administre warfarina conjuntamente con teriflunomida, deberán realizarse un seguimiento y una monitorización estrecha del INR.

#### *Efecto de teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT-3)*

Hubo un incremento de la  $C_{m\acute{a}x}$  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, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemda, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

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

Hubo un incremento de la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC medios de la rosuvastatina (2,65 y 2,51 veces respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. No obstante, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición de rosuvastatina en plasma en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Para rosuvastatina, se recomendó una reducción de la dosis del 50 % para la administración conjunta con teriflunomida. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-Co reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración conjunta de teriflunomida también se debe realizar con precaución. Se debe monitorizar a los pacientes estrechamente por si se observaran signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

## **4.6 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 sección 5.3).

### Embarazo

Los datos son limitados relativos al uso de teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3).

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 interrumpir teriflunomida y avisar al médico de inmediato para que se realicen las pruebas de embarazo y, si fueran positivas, el médico y la paciente debe discutir los riesgos del embarazo. Es posible que reducir rápidamente el nivel de teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación, pueda reducir el riesgo para el feto.

En el caso de mujeres en tratamiento con teriflunomida que deseen quedarse embarazadas, el tratamiento debe interrumpirse y se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada para alcanzar más rápidamente una concentración inferior a 0,02 mg/l (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 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. Pueden solicitar más información respecto a las pruebas de muestras dirigiéndose al Titular de la Autorización de Comercialización o a su representante local (ver sección 7).

#### *Procedimiento de eliminación acelerada*

Tras interrumpir el tratamiento con teriflunomida:

- se administra colestiramina 8 g 3 veces al día durante un periodo de 11 días o, si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día;
- alternativamente, se puede utilizar 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días.

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

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

#### Lactancia

Los estudios realizados en animales han mostrado que teriflunomida se excreta en la leche materna. Teriflunomida está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad (ver sección 5.3). Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o femenina.

### **4.7 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.

### **4.8 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 o artritis psoriásica puede ser pertinente a la hora de prescribir teriflunomida en pacientes con EM.

#### Tabla de reacciones adversas

Se evaluó teriflunomida en un total de 2 267 pacientes expuestos a teriflunomida (1 155 con teriflunomida 7 mg y 1 112 con teriflunomida 14 mg) una vez al día durante una mediana de duración

de aproximadamente 672 días en cuatro estudios controlados con placebo (1 045 y 1 002 pacientes para teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente) y un estudio con comparador activo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con teriflunomida) en pacientes adultos con formas recurrentes de EM (esclerosis múltiple recurrente, EMR).

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas con teriflunomida en los estudios controlados mediante placebo, notificadas para teriflunomida 7 mg o 14 mg en estudios clínicos en pacientes adultos. 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Gripe Infección del tracto respiratorio superior Infección del tracto urinario Bronquitis Sinusitis Faringitis Cistitis Gastroenteritis viral Herpes oral Infección dental Laringitis Tiña del pie	Infecciones graves incluyendo sepsis <sup>a</sup>			
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 del metabolismo y de la nutrición			Dislipidemia			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia Ciática Síndrome del túnel carpiano	Hiperestesia Neuralgia Neuropatía periférica			

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión <sup>b</sup>				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial			Hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Pancreatitis <sup>b, c</sup> Dolor en la zona superior del abdomen Vómitos Dolor dental	Estomatitis Colitis			
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada <sup>b</sup>	Gamma glutamiltransferasa (GGT) elevada <sup>b</sup> Aspartato aminotransferasa elevada <sup>b</sup>		Hepatitis aguda		Daño hepático inducido por fármacos (DILI)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné	Trastorno de las uñas Psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa <sup>a, b</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>				

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		Peso disminuido Recuento disminuido de neutrófilos <sup>b</sup> Recuento disminuido de leucocitos <sup>b</sup> Creatina fosfocinasa en sangre elevada				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor postraumático			

<sup>a</sup>: consultar la sección descripción detallada

<sup>b</sup>: ver sección 4.4

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

##### *Efectos hepáticos*

Durante los estudios controlados mediante placebo en pacientes adultos se detectó lo siguiente:

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

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

de tratamiento y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento. El tiempo de recuperación osciló entre meses y años

#### *Efectos de la presión sanguínea*

En los estudios controlados mediante placebo en pacientes adultos 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 en pacientes adultos, no se observaron incrementos en infecciones graves con teriflunomida 14 mg (2,7 %) en comparación con placebo (2,2 %). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0,2 % de cada grupo. Se han notificado poscomercialización infecciones graves incluyendo sepsis, en algunos casos mortales.

#### *Efectos hematológicos*

En los ensayos controlados por placebo 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 % (17 pacientes de 898) con 14 mg de teriflunomida, en comparación con el 0,4 % (4 pacientes de 898) con placebo. El tratamiento se interrumpió en 5 pacientes con neuropatía periférica con teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación, tras interrumpir el tratamiento, de 4 de estos pacientes.

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

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

#### *Reacciones cutáneas graves*

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida poscomercialización (ver sección 4.4).

#### *Astenia*

En estudios controlados con placebo en pacientes adultos, 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 de edad) que recibieron diariamente teriflunomida fue en general similar al observado en pacientes adultos. Sin embargo, en el estudio pediátrico (166 pacientes: 109 en el grupo de teriflunomida y 57 en el grupo de placebo), se notificaron casos de pancreatitis en el 1,8 % (2/109) de los pacientes tratados con teriflunomida en comparación con ninguno en el grupo de placebo, en la fase de doble ciego. Uno de estos acontecimientos 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 (ver sección 4.4) 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.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas

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

### Manejo

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

11 días. Además, si fuera necesario por motivos de tolerabilidad, la administración de colestiramina o carbón activado no necesita hacerse en días consecutivos (ver sección 5.2).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, Inmunosupresor selectivo, código ATC: L04AA31.

#### 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), que se conecta funcionalmente con la cadena respiratoria. Como consecuencia de la inhibición, teriflunomida generalmente reduce la proliferación de células que se dividen rápidamente y que dependen de la síntesis *de novo* de la pirimidina para expandirse. El mecanismo exacto por el cual teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la EM no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Sistema inmunológico*

Efectos en el número de células inmunológicas en la sangre: En los estudios controlados mediante placebo, teriflunomida 14 mg una vez al día provocó una leve reducción media en el recuento de linfocitos, de menos de  $0,3 \times 10^9/l$ . Esto se produjo en los 3 primeros meses de tratamiento y los niveles se mantuvieron hasta el final de este.

##### *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 se demostró en dos estudios controlados con placebo, TEMSO y TOWER, que evaluaron las dosis únicas diarias de teriflunomida 7 mg y 14 mg en pacientes adultos con EMR.

Un total de 1 088 pacientes con EMR fueron aleatorizados en TEMSO para recibir 7 mg (n = 366) o 14 mg (n = 359) de teriflunomida o placebo (n = 363) durante 108 semanas. Todos los pacientes tenían un diagnóstico definitivo de EM (basado en los criterios de McDonald [2001]), mostraron un curso clínico recurrente con o sin progresión, y experimentaron, al menos, 1 recidiva en el año anterior al ensayo o, al menos, 2 recidivas en los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación de  $\leq 5,5$  en la Escala expandida de estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés). La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían esclerosis múltiple remitente recurrente (91,5 %), pero un subgrupo de pacientes cursaban 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.

Los resultados del seguimiento del estudio de extensión TEMSO para valorar la seguridad a largo plazo (mediana global de la duración del tratamiento aproximadamente 5 años, duración máxima del tratamiento aproximadamente 8,5 años) no presentaron ningún problema de seguridad nuevo o inesperado.

Un total de 1 169 pacientes con EMR fueron aleatorizados en TOWER 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 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 esclerosis múltiple secundaria progresiva (0,8 %) o progresiva con recidiva (1,7 %). La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4. No hay datos de número de lesiones realizadas con 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)**

	Estudio TEMSO		Estudio TOWER	
	Teriflunomida 14 mg	Placebo	Teriflunomida 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
<b>Variables clínicas</b>				
Tasa anualizada de recidivas	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Diferencia entre riesgos (95 % IC)</i>	-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 %
<i>Cociente de riesgos (hazard ratio) (95 % IC)</i>	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 %
<i>Cociente de riesgos (hazard ratio) (95 % IC)</i>	0,70 (0,51, 0,97)*		0,68 (0,47, 1,00)*	

	Estudio TEMSO		Estudio TOWER	
	Teriflunomida 14 mg	Placebo	Teriflunomida 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Porcentaje de progresión de la discapacidad mantenida durante 6 meses en la semana 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>Cociente de riesgos (hazard ratio) (95 % IC)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
<b>Variable clínica de RM</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 (IC<sub>95</sub> %)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Número de lesiones activas únicas por exploración	0,75	2,46		
<i>Cambio relativo a placebo (IC<sub>95</sub> %)</i>	69 %, (59 %, 77 %)****			

\*\*\*\*p < 0,0001; \*\*\*p < 0,001; \*\*p < 0,01; \*p < 0,05 comparado con placebo

(1) BOD: 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 TEMSO (n = 127) con elevada actividad de la enfermedad. Debido al diseño del estudio, elevada actividad de la enfermedad fue definida como 2 o más 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 TOWER ya que no se obtuvieron datos de RM. No hay datos disponibles de pacientes que no habían respondido a un curso completo y adecuado (normalmente un año de tratamiento por lo menos) de un interferón beta, habiendo tenido al menos 1 recaída en el año previo mientras recibían la terapia y tener al menos 9 lesiones hiperintensas en la RM craneal o al menos 1 lesión realizada con Gadolinio, o pacientes con una tasa anual de recaídas igual o mayor en el año anterior en comparación con los 2 años previos.

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

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

con una duración mínima de 48 semanas (114 semanas máximo). El riesgo de fallo (recidiva confirmada o interrupción permanente del tratamiento, lo que ocurriera primero) fue la variable principal. El número de pacientes que interrumpieron de forma permanente en el grupo de teriflunomida 14 mg fue 22 de 111 (19,8 %), siendo las razones efectos adversos (10,8 %), falta de eficacia (3,6 %), otras razones (4,5 %) y pérdida de seguimiento (0,9 %). El número de pacientes que interrumpieron de forma permanente en el grupo 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,  $p = 0,595$ ).

### Población pediátrica

#### *Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)*

El estudio EFC11759/TERIKIDS fue un estudio internacional, doble ciego, controlado con placebo en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con EM remitente recurrente que evaluó las dosis de teriflunomida una vez al día (ajustadas para alcanzar una exposición equivalente a la dosis de 14 mg en adultos) hasta 96 semanas seguido de una extensión abierta. Todos los pacientes habían experimentado al menos 1 recaída durante 1 año o al menos 2 recaídas durante 2 años previos al estudio. Se realizaron evaluaciones neurológicas en la selección y cada 24 semanas hasta la finalización, y en visitas no programadas por sospecha de recaída. Los pacientes con una recaída clínica o actividad alta en RM de al menos 5 nuevas lesiones o lesiones que han aumentado de tamaño en T2 en 2 exploraciones consecutivas se cambiaron antes de las 96 semanas a la extensión abierta para asegurar un tratamiento activo. La variable primaria fue el tiempo transcurrido hasta la primera recaída clínica después de la aleatorización. El tiempo hasta la primera recaída clínica confirmada o actividad alta en RM, lo que ocurra primero, se definió previamente como un análisis de sensibilidad porque incluye condiciones clínicas y de RM que califican para el cambio al período abierto.

Un total de 166 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir teriflunomida ( $n = 109$ ) o placebo ( $n = 57$ ). Al entrar, los pacientes del estudio tenían una puntuación EDSS  $\leq 5,5$ ; la edad media fue de 14,6 años; el peso medio fue de 58,1 kg; la duración media de la enfermedad desde el diagnóstico fue de 1,4 años; y la media de las lesiones realizadas con Gd en T1 en la RM fue de 3,9 lesiones al inicio del estudio. Todos los pacientes tenían EM remitente recurrente con una mediana de puntuación EDSS al inicio del estudio de 1,5. El tiempo medio de tratamiento fue de 362 días con placebo y 488 días con teriflunomida. El cambio del tratamiento doble ciego al tratamiento abierto debido a la actividad alta de la RM fue más frecuente de lo previsto, y más frecuente y más temprano en el grupo de placebo que en el grupo de teriflunomida (26 % con placebo, 13 % con teriflunomida).

Teriflunomida redujo el riesgo de recaída clínica en un 34 % en relación con el placebo, sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,29$ ) (Tabla 2). En el análisis de sensibilidad predefinido, teriflunomida logró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo combinado de recaída clínica o actividad alta de RM en un 43 % en relación con el placebo ( $p = 0,04$ ) (Tabla 2).

Teriflunomida redujo significativamente el número de nuevas lesiones y lesiones que han aumentado de tamaño en T2 por escáner en un 55 % ( $p = 0,0006$ ) (el análisis *post hoc* también se ajustó para los recuentos de T2 iniciales: 34 %,  $p = 0,0446$ ) y el número de lesiones T1 realizadas con gadolinio por escáner en un 75 % ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2 – Resultados clínicos y RM de EFC11759/TERIKIDS**

<b>Población EFC11759 ITT</b>	<b>Teriflunomida (N = 109)</b>	<b>Placebo (N = 57)</b>
<b>Variables clínicas</b>		
Tiempo hasta la primera recaída clínica confirmada Probabilidad (95 % IC) de recaída confirmada en la semana 96 <i>Probabilidad (95 % IC) de recaída confirmada en la semana 48</i>	0,39 (0,29, 0,48) <i>0,30 (0,21, 0,39)</i>	0,53 (0,36, 0,68) <i>0,39 (0,30, 0,52)</i>
Cociente de riesgo ( <i>hazard ratio</i> ) (95 % IC)	0,66 (0,39, 1,11) <sup>^</sup>	
Tiempo hasta la primera recaída clínica confirmada o actividad en RM alta Probabilidad (95 % IC) de recaída confirmada o actividad en RM alta en la semana 96 <i>Probabilidad (95% IC) de recaída confirmada o actividad en RM alta en la semana 48</i>	0,51 (0,41, 0,60) <i>0,38 (0,29, 0,47)</i>	0,72 (0,58, 0,82) <i>0,56 (0,42, 0,68)</i>
Cociente de riesgo ( <i>hazard ratio</i> ) (95 % IC)	0,57 (0,37, 0,87)*	
<b>Variables clave en RM</b>		
Número ajustado de nuevas lesiones T2 o lesiones que han aumentado de tamaño Estimado (95 % IC) <i>Estimado (95 % IC), análisis post hoc también ajustado para recuentos iniciales de T2</i>	4,74 (2,12, 10,57) <i>3,57 (1,97, 6,46)</i>	10,52 (4,71, 23,50) <i>5,37 (2,84, 10,16)</i>
Riesgo relativo (95 % IC) Riesgo relativo (95 % IC), <i>análisis post hoc también ajustado para recuentos iniciales T2</i>	0,45 (0,29, 0,71)** <i>0,67 (0,45, 0,99)*</i>	
Número ajustado de lesiones T1 realizadas con Gd Estimado (95 % IC)	1,90 (0,66, 5,49)	7,51 (2,48, 22,70)
Riesgo relativo (95 % IC)	0,25 (0,13, 0,51)***	
<sup>^</sup> p ≥ 0,05 comparado con placebo; *p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001 La probabilidad se basó en la estimación de Kaplan-Meier y la semana 96 fue la finalización del tratamiento del estudio (EOT por sus siglas en inglés).		

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene teriflunomida en niños de 0 a menos de 10 años en el tratamiento de esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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

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

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

## Biotransformación

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

## Eliminación

Teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como principio activo inalterado y probablemente por secreción directa. Teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría estar relacionado con la secreción directa. Tras 21 días, el 60,1 % de la dosis administrada se excreta a través de las heces (37,5 %) y la orina (22,6 %). Tras el procedimiento de eliminación rápida con colestiramina, se recuperó un 23,1 % adicional (principalmente en heces). Según la predicción individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo PopPK de teriflunomida en voluntarios sanos y pacientes de EM, la  $t_{1/2z}$  fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Tras una sola administración intravenosa, la eliminación 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 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 teriflunomida se redujo al 52 % al final del día 1, 91 % al final del día 3, 99,2 % al final del día 7 y 99,9 % al final del día 11. La elección de uno de los 3 procedimientos de eliminación debe depender de la tolerabilidad del paciente. Si no se tolera bien la colestiramina 8 g tres veces al día, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día. De forma alternativa, también se puede utilizar carbón activado (no es necesario que los 11 días sean consecutivos a menos que haya necesidad de reducir la concentración de teriflunomida en plasma rápidamente).

## Linealidad/No linealidad

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

## Características en grupos específicos de pacientes

### *Sexo y personas de edad avanzada*

Se identificaron varias fuentes de variabilidad intrínseca en sujetos sanos y pacientes con EM según el análisis de PopPK: edad, peso corporal, sexo, raza y niveles de albúmina y bilirrubina. No obstante, el impacto sigue siendo limitado ( $\leq 31$  %).

### *Insuficiencia hepática*

La insuficiencia hepática leve y moderada no afectó a la farmacocinética de teriflunomida. 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 secciones 4.2 y 4.3).

### *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.

### *Población pediátrica*

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.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicidad a dosis repetidas

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 la teriflunomida que los humanos. Así, se observó toxicidad en animales a exposiciones equivalentes o inferiores a los niveles terapéuticos humanos.

### Potencial carcinogénico y genotoxicidad

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.

### Toxicidad reproductiva

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.

## Toxicidad en animales jóvenes

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 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).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Celulosa microcristalina (E460i)  
Almidón glicolato sódico (tipo A)  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Estearato de magnesio (E470b)  
Sílice coloidal anhidra

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 6000 (E1521)  
Talco (E553b)  
Laca de aluminio carmín índigo (E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25 °C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envases de 28 u 84 comprimidos en blíster de OPA/aluminio/PVC-aluminio y blíster precortado unidosis de 28 x 1, 84 x 1 o 98 x 1.

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de rosca de polipropileno (PP) en envases de 84 o 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublín  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1698/001  
EU/1/22/1698/002  
EU/1/22/1698/003  
EU/1/22/1698/004  
EU/1/22/1698/005  
EU/1/22/1698/006  
EU/1/22/1698/007

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 09/noviembre/2022

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom  
H-2900  
Hungria

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad  
Homburg Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Höhe  
61352  
Alemania

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES SOBRE EL SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de la comercialización en cada Estado Miembro, el TAC deberá acordar con la Autoridad Nacional Competente un programa informativo.

El TAC deberá asegurar que, tras la discusión y el acuerdo con la Autoridad Nacional Competente en cada Estado Miembro donde teriflunomida se comercialice, en el momento del lanzamiento y tras el lanzamiento, todos los profesionales sanitarios que puedan utilizar teriflunomida reciban lo siguiente:

- Resumen de las Características del Producto (Ficha Técnica)
- Guía para los Profesionales Sanitarios (PS)
- Tarjeta de información para el paciente

La guía para los PS incluirá los siguientes elementos clave:

1. Los PS deberán tratar con sus pacientes las precauciones de seguridad de teriflunomida detalladas abajo, incluyendo los análisis y precauciones necesarias para el uso seguro en la primera prescripción, y regularmente durante el tratamiento, tal como sigue:
  - Riesgo de efectos hepáticos
    - Tests de función hepática son necesarios antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento.
    - Educar al paciente sobre los signos y síntomas de enfermedad hepática y la necesidad de que informen a su PS si experimentan alguno de estos.
  - Riesgo potencial de teratogenicidad
    - Recordar a las mujeres en edad fértil (WOCP por sus siglas en inglés), incluidas las adolescentes/sus padres-cuidadores, que teriflunomida está contraindicado en mujeres embarazadas y en WOCP que no utilizan un método anticonceptivo eficaz durante y después del tratamiento.
    - Evaluar periódicamente en las pacientes mujer la posibilidad de quedarse embarazada, incluidas las pacientes menores de 18 años.
    - 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 métodos anticonceptivos y el riesgo potencial para el feto.
    - Realizar prueba de embarazo antes de iniciar tratamiento.
    - Educar a las pacientes en edad fértil de la necesidad de una anticoncepción eficaz durante y después del tratamiento con teriflunomida.
    - Recordar a los pacientes que informen a su médico inmediatamente si suspenden la terapia anticonceptiva, o antes de cambiar de métodos anticonceptivos.
    - Si una paciente se queda embarazada a pesar del uso de métodos anticonceptivos, deben suspender el tratamiento con teriflunomida y contactar con su médico inmediatamente. El médico debe:
      - Considerar y tratar con la paciente el uso de un procedimiento de eliminación acelerado.
      - Notifique cualquier caso de embarazo a Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U. llamando al +34 913 939 100 o visitando <https://www.notificaram.es>, independientemente de los resultados adversos observados.
  - Riesgo de hipertensión
    - Revisar por historia clínica de hipertensión y asegurar que la presión arterial está controlada de forma adecuada durante el tratamiento.
    - La necesidad de revisiones de la presión arterial antes de iniciar tratamiento y durante el tratamiento.
  - Riesgo de efectos hematológicos
    - Tratar el riesgo de disminución de los recuentos sanguíneos (que afectan principalmente a los glóbulos blancos) y a la necesidad de recuentos sanguíneos completos antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento según los signos y síntomas.
  - Riesgo de infecciones/infecciones graves
    - Tratar la necesidad de que el paciente contacte con su médico en caso de signos y/o síntomas de infección, o si el paciente está en tratamiento con otros medicamentos

que afecten al sistema inmunitario. Si se produce una infección grave, considerar el procedimiento de eliminación acelerada.

2. Un recordatorio de proporcionar al paciente/representante legal una Tarjeta para Pacientes, incluyendo que rellenen sus datos de contacto, y proporcionar tarjetas de reemplazo según sea necesario.
3. Un recordatorio para discutir el contenido de la Tarjeta para Pacientes con el paciente/representante legal regularmente en cada consulta al menos una vez al año durante el tratamiento.
4. Pedir a los pacientes que contacten con su médico especialista en EM y/o Médico de Familia si el paciente experimenta alguno de los signos y síntomas que aparecen en su Tarjeta para Pacientes.
5. En la renovación de la prescripción, se verifican los acontecimientos adversos, se tratan los riesgos que están apareciendo y su prevención, y se realizan verificaciones para garantizar que se esté llevando a cabo un control adecuado.

La Tarjeta para Pacientes está alineada con la información del producto e incluye los siguientes elementos clave:

1. Un recordatorio tanto a pacientes como a los PS involucrados en su tratamiento, de que los pacientes están siendo tratados con teriflunomida, un medicamento que:
  - No se debe utilizar en mujeres embarazadas.
  - Requiere el uso concomitante de métodos anticonceptivos eficaces en mujeres en edad fértil.
  - Requiere un test de embarazo antes del inicio de tratamiento.
  - Afecta a la función hepática.
  - Afecta el recuento de células sanguíneas y al sistema inmunitario.
2. Información para la educación del paciente acerca de efectos adversos importantes:
  - Prestar atención a ciertos signos y síntomas que sean indicativos de enfermedad hepática o infección, y de que si alguno de estos ocurre, contacten con su médico inmediatamente.
  - Recordar a las pacientes que deben avisar a su médico si están en periodo de lactancia.
  - Un recordatorio para las mujeres en edad fértil incluyendo chicas y sus padres/cuidadores:
    - usar métodos anticonceptivos eficaces durante y después el tratamiento con teriflunomida.
    - que su médico le asesore sobre los riesgos potenciales para el feto y sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz.
    - suspender el tratamiento con teriflunomida inmediatamente si sospechan que pueden estar embarazadas, así como que deben avisar a su médico inmediatamente.
  - Si la mujer en edad fértil se quedara embarazada:
    - recordar a los pacientes y a los PS el procedimiento de eliminación acelerada.
  - Recordar a los pacientes que deben mostrar su Tarjeta para Pacientes a su médico/PS, especialmente en caso de urgencias médicas o si son tratados por nuevos médicos/PS.
  - El anotar la fecha de la primera prescripción y los datos de contacto de su médico.
3. Recordar al paciente que debe leer el prospecto detenidamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Teriflunomida Mylan 14 mg comprimidos recubiertos con película  
teriflunomida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 14 mg de teriflunomida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos  
84 comprimidos  
28 x 1 comprimidos  
84 x 1 comprimidos  
98 x 1 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1698/001  
EU/1/22/1698/002  
EU/1/22/1698/003  
EU/1/22/1698/004  
EU/1/22/1698/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Teriflunomida Mylan 14 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**FRASCO (CON O SIN EMBALAJE)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Teriflunomida Mylan 14 mg comprimidos recubiertos con película teriflunomida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 14 mg de teriflunomida.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

84 comprimidos  
98 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/22/1698/006  
EU/1/22/1698/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Teriflunomida Mylan

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Teriflunomida Mylan 14 mg comprimidos  
teriflunomida

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Vía oral

*Data matrix*

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Teriflunomida Mylan 14 mg comprimidos recubiertos con película teriflunomida

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Teriflunomida Mylan y para qué se utiliza

##### Qué es Teriflunomida Mylan

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

##### Para qué se utiliza Teriflunomida Mylan

Teriflunomida se utiliza en adultos y en niños y adolescentes (a partir de 10 años de edad) 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

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 Teriflunomida Mylan

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

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Teriflunomida Mylan

### No tome Teriflunomida Mylan

- si es alérgico a la teriflunomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- 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 sufre problemas hepáticos graves
- si está embarazada, cree que puede estarlo o está en periodo de lactancia
- si sufre un problema grave que afecte al sistema inmunológico por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- si tiene problemas graves con la médula ósea o si tiene un número bajo de leucocitos o hematíes en la sangre o un número reducido de plaquetas
- si sufre una infección grave
- si tiene problemas renales graves que requieran diálisis
- si tiene un número demasiado bajo de proteínas en sangre (hipoproteinemia)

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

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Teriflunomida Mylan si:

- sufre 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 Teriflunomida Mylan. Ver sección 4.
- tiene la presión arterial alta (hipertensión), esté o no en tratamiento para controlarla. Teriflunomida Mylan puede causar un aumento de la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial antes de empezar el tratamiento y de forma regular durante el mismo. Ver sección 4.
- tiene una infección. Antes de que empiece a tomar Teriflunomida Mylan, su médico se asegurará de que tiene suficientes leucocitos y plaquetas en la sangre. Dado que Teriflunomida Mylan 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. Ver sección 4.
- tiene reacciones graves en la piel
- tiene síntomas respiratorios
- tiene debilidad, entumecimiento y dolor en manos y pies
- va a vacunarse
- toma leflunomida con Teriflunomida Mylan
- le están cambiando la medicación desde o a Teriflunomida Mylan
- 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

Teriflunomida Mylan no está indicada 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.

## Otros medicamentos y Teriflunomida Mylan

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

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

- leflunomida, metotrexato y otros medicamentos que afectan al sistema inmunológico (a menudo denominados inmunodepresores o inmunomoduladores)
- rifampicina (medicamento utilizado para tratar la tuberculosis y otras infecciones)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína para la epilepsia
- hipérico (un medicamento a base de plantas para la depresión)
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida o rosiglitazona para la diabetes
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel o topotecán para el cáncer
- duloxetina para la depresión, incontinencia urinaria o en enfermedad del riñón en diabéticos
- alosetrón para los casos graves de diarrea
- teofilina para el asma
- tizanidina, un relajante muscular
- warfarina, un anticoagulante para diluir la sangre (hacerla más fluida) y evitar los coágulos
- anticonceptivos orales (etinilestradiol, levonorgestrel)
- cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacino para infecciones
- indometacina, ketoprofeno para el dolor o las inflamaciones
- furosemida para la enfermedad cardíaca
- cimetidina para reducir el ácido gástrico
- zidovudina para el SIDA
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para la hipercolesterolemia (colesterol alto)
- sulfasalazina para enfermedad inflamatoria del intestino o artritis reumatoide
- colestiramina para colesterol alto o alivio de picores en enfermedad hepática
- carbón activo para reducir la absorción de medicamentos u otras sustancias

## Embarazo y lactancia

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

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

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

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

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

Si sospecha que está embarazada mientras toma Teriflunomida Mylan o en los dos años siguientes a finalizar el tratamiento, debe interrumpir Teriflunomida Mylan y ponerse en contacto con su médico **de forma inmediata** para realizar una prueba de embarazo. Si la prueba confirma el embarazo, puede que su médico le sugiera un tratamiento con determinados medicamentos para eliminar Teriflunomida Mylan 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 Teriflunomida Mylan. La teriflunomida permanece en la sangre durante un largo periodo tras dejar de tomarla. Siga tomando medidas anticonceptivas tras interrumpir el tratamiento.

- Siga haciéndolo hasta que los niveles de Teriflunomida Mylan 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 Teriflunomida Mylan durante el periodo de lactancia ya que la teriflunomida pasa a la leche materna.

## **Conducción y uso de máquinas**

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

## **Teriflunomida Mylan contiene lactosa**

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

## **Teriflunomida Mylan contiene sodio**

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

## **3. Cómo tomar Teriflunomida Mylan**

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

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

### **Adultos**

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

### **Niños y adolescentes (10 años de edad y mayores)**

La dosis depende del peso corporal:

- niños con peso corporal mayor de 40 kg: 14 mg una vez al día.
- niños con peso corporal menor o igual a 40 kg: 7 mg una vez al día.

Mylan Pharmaceuticals Limited no comercializa la concentración de 7 mg de teriflunomida, pero puede estar disponible por otros titulares de la autorización de comercialización.

Su médico indicará a los niños y adolescentes que alcancen un peso corporal estable superior a 40 kg que cambien a un comprimido de 14 mg al día.

### Forma/vía de administración

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

El comprimido se debe tragar entero con agua.

Teriflunomida Mylan puede tomarse con o sin comida.

### **Si toma más Teriflunomida Mylan del que debe**

Si ha tomado demasiado Teriflunomida Mylan, llame a su médico inmediatamente. Puede ser que experimente efectos adversos similares a los descritos en la sección 4 (a continuación).

### **Si olvidó tomar Teriflunomida Mylan**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la dosis a la hora prevista.

### **Si interrumpe el tratamiento con Teriflunomida Mylan**

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

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

## **4. Posibles efectos adversos**

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

Con este medicamento pueden producirse los siguientes efectos adversos.

### **Efectos adversos graves**

Algunos efectos adversos pueden ser o pueden llegar a ser graves, si experimenta alguno de estos, **informe inmediatamente a su médico:**

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

- Inflamación del páncreas que puede incluir síntomas de dolor en la zona abdominal, náuseas o vómitos (frecuentes en pacientes pediátricos y poco frecuentes en pacientes adultos).

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

- Reacciones alérgicas que podrían incluir síntomas de erupción, habones, hinchazón de labios, lengua o cara o dificultad repentina para respirar.
- Reacciones graves en la piel que podrían incluir síntomas de erupción cutánea, ampollas, fiebre, 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Enfermedad del hígado que puede incluir síntomas como color amarillento de la piel o del blanco de los ojos, orina más oscura de lo normal, náuseas y vómitos sin explicación, o dolor abdominal.

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

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

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

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

- Gripe, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, bronquitis, sinusitis, dolor de garganta y molestias al tragar, cistitis, gastroenteritis viral, herpes oral, infección dental, laringitis, infección por hongos en el pie
- Valores de laboratorio: se ha observado una disminución en el número de glóbulos rojos (anemia), cambios en el hígado y glóbulos blancos en los análisis (ver sección 2), así como elevaciones en una enzima muscular (creatinin fosfoquinasa)

- Reacciones alérgicas leves
- Sensación de ansiedad
- Agujetas, sensación de debilidad, entumecimiento, cosquilleo o dolor en la parte baja de la espalda o la pierna (ciática); sensación de entumecimiento, ardor, cosquilleo o dolor en manos y dedos (síndrome del túnel carpiano)
- Palpitaciones
- Aumento de la presión arterial
- Sensación de enfermedad (vómitos), dolor dental, dolor en la región abdominal superior
- Erupción, acné
- Dolor en tendones, articulaciones, huesos, dolor muscular (dolor musculoesquelético)
- Necesidad de orinar más a menudo de lo normal
- Periodos abundantes
- Dolor
- 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 boca/labios
- Niveles anómalos de grasas (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 experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Teriflunomida Mylan

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

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

Conservar por debajo de 25 °C.

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.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Teriflunomida Mylan

- El principio activo es teriflunomida. Cada comprimido contiene 14 mg de teriflunomida.
- Los demás componentes son:  
*Núcleo del comprimido:* lactosa monohidrato, almidón de maíz, celulosa microcristalina (E460i), almidón glicolato sódico (tipo A), hidroxipropilcelulosa (E463), estearato de magnesio (E470b), sílice coloidal anhidra.  
*Recubrimiento del comprimido:* hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), macrogol 6000 (E1521), laca de aluminio carmín índigo (E132).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Redondos, biconvexos (superficie curvada hacia fuera en ambos lados) y de color azul pálido a azul pastel, grabados con “T” en un lado y “1” en el otro y con un diámetro de aproximadamente 7,6 mm.

Teriflunomida Mylan está disponible en envases de blíster con 28 u 84 comprimidos, blísteres precortados unidos de 28 x 1, 84 x 1 o 98 x 1 comprimidos y frascos con 84 o 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublín 15  
Irlanda

### Responsable de la fabricación

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1  
Komárom  
H-2900  
Hungria

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad  
Homburg Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Höhe  
61352  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### Lietuva

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**България**  
Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**  
Viatrix CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**  
Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viatrix Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**  
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**  
Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 210 0 100 002

**España**  
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France\***  
Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**  
Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland\***  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Viatrix Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Luxembourg/Luxemburg**  
Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**  
Viatrix Healthcare Kft  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**  
V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**  
Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**  
Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**  
Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**  
Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**  
Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**  
Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**  
Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**  
Viatrix AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.