

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Teriflunomida Liconsa 14 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 14 mg de teriflunomida.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 72 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos recubiertos con película de color azul, redondos (8,0 mm), biconvexos y lisos en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Teriflunomida Liconsa está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos a partir de los 10 años de edad con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente (ver sección 5.1 para obtener información importante 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 los pacientes pediátricos (10 años de edad y por encima), 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.

Teriflunomida Liconsa 14 mg comprimidos recubiertos con película EFG no es adecuado para pacientes pediátricos con peso corporal ≤40 kg. Hay otros medicamentos disponibles que contienen teriflunomida en una dosis inferior (comprimidos recubiertos con película de 7 mg).

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

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No es 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 que se sometieron a diálisis. Teriflunomida está contraindicada en esta población (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

No es 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 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 vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos.

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 mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con teriflunomida y, a partir de entonces, siempre que los niveles plasmáticos sean superiores a 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 grave, por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

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

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

Pacientes con insuficiencia renal grave que se someten a diálisis, ya que no hay experiencia clínica suficiente en dicho grupo de pacientes.

Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo, en el síndrome nefrótico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Monitorización

Antes del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida, se debe evaluar lo siguiente:

- Presión arterial
- Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico pirúvica sérica (ALT/SGPT)
- Hemograma completo con recuento diferencial 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 glutámico 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 la posibilidad de realizar un control adicional cuando teriflunomida se administre a pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, cuando se administre junto con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o según los signos y síntomas clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia 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.
 - En caso de aumentos de la ALT (SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior de normalidad, debe realizarse 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 del plasma a un ritmo lento. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, tarda una media de 8 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas inferiores a 0,02 mg/l, aunque, debido a la variación individual en el aclaramiento de la sustancia, puede tardar hasta 2 años. El procedimiento de eliminación acelerada puede aplicarse en cualquier momento después la interrupción del tratamiento con teriflunomida (para conocer los detalles del procedimiento ver secciones 4.6 y 5.2).

Efectos hepáticos

Se han observado aumentos 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 medicamentos (DILI), 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.

Hipoproteïnemia

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

Presión arterial

Puede producirse un aumento 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 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 evaluar 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 que se resuelva la infección.

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

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 necesario interrumpir el 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 la médula ósea, aumenta el riesgo de trastornos hematológicos. Si se producen esos efectos, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada (ver anteriormente) para reducir los niveles plasmáticos de teriflunomida.

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, a veces mortales, con teriflunomida, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS).

Si se observan reacciones cutáneas y/o en las mucosas (estomatitis ulcerosa) que aumenten la sospecha de reacciones cutáneas graves, importantes y generalizadas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Lyell, o reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos), debe interrumpirse el tratamiento con teriflunomida y cualquier otro tratamiento que pueda estar asociado e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no deben volver a exponerse a teriflunomida (ver sección 4.3).

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

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 gran variabilidad en el resultado final, es decir, en algunos pacientes, la neuropatía se resolvió y otros tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con teriflunomida desarrolla una neuropatía periférica confirmada, debe considerarse 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 con un 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, por lo que deben evitarse.

Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Debido a que la leflunomida es el compuesto original de la teriflunomida, no se recomienda su administración simultánea.

No se ha evaluado la administración conjunta con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras utilizadas en el tratamiento de la EM. En los estudios de seguridad en los que se administró teriflunomida de forma concomitante con interferón beta o con acetato de glatiramero durante periodos de hasta un año, no revelaron ningún problema de seguridad específico, pero se observó una mayor tasa 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

A partir de los datos clínicos relacionados con la administración concomitante de teriflunomida con interferón beta o con acetato de glatiramero, no es necesario un período de espera cuando se inicia teriflunomida después de interferón beta o de acetato de glatiramero ni cuando se inicia interferón beta o acetato de glatiramero después de teriflunomida.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición concomitante y, por tanto, los efectos inmunitarios concomitantes, podrían producirse hasta 2 o 3 meses después de la interrupción de natalizumab si teriflunomida se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución cuando se cambie a los pacientes de una terapia con natalizumab a una con 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 los valores normales tras la interrupción de fingolimod. El inicio de teriflunomida durante este intervalo produce una exposición concomitante a fingolimod. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y, por tanto, se recomienda precaución.

En pacientes con EM, la mediana de la $t_{1/2z}$ 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 largo en algunos pacientes), comenzar otros tratamientos provocará una exposición simultánea a teriflunomida. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunitario y, por tanto, se recomienda precaución.

Interferencias en la determinación de los niveles de calcio ionizado

La medición de los niveles de calcio ionizado, podrían mostrar falsas disminuciones de los valores durante el tratamiento con leflunomida y/o teriflunomida (el metabolito activo de la leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado utilizado (por ejemplo, analizador de gases en sangre). Por lo tanto, debe cuestionarse la verosimilitud de la disminución de los niveles de calcio ionizado observada en pacientes en tratamiento con leflunomida o teriflunomida. En caso de valores dudosos, se recomienda determinar la concentración sérica total de calcio 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 de la reacción osciló entre unos meses y tres años. Se debe informar a los pacientes acerca de los síntomas característicos de la pancreatitis. Si se sospecha la presencia de pancreatitis, se deben determinar las enzimas pancreáticas y los parámetros de laboratorio relacionados. Si se confirma la pancreatitis, debe interrumpirse la administración de teriflunomida e iniciarse un procedimiento de eliminación acelerada (ver sección 5.2).

Lactosa

Dado que Teriflunomida Liconsa contiene 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 vía de biotransformación de teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una forma menor.

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

La administración conjunta de dosis repetidas (600 mg una vez al día durante 22 días) de rifampicina (inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), así como de un inductor de la P-glicoproteína transportadora de salida [P-gp] y la proteína resistente al cáncer de mama [Breast Cancer Resistant Protein, BCRP] con teriflunomida (dosis única de 70 mg) provocó una disminución 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 y la hierba de San Juan, se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida.

Colestiramina o carbón activado

Se recomienda que los pacientes que estén recibiendo teriflunomida no reciban tratamiento con colestiramina ni carbón activado, ya que esto produce una disminución rápida y significativa de la concentración plasmática, a menos que se desee 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 del CYP2C8: repaglinida

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y del AUC medios de repaglinida (1,7 y 2,4 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida es un inhibidor del CYP2C8 *in vivo*. Por lo tanto, deben utilizarse con precaución los medicamentos metabolizados por el CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, durante el tratamiento con teriflunomida.

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

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y del AUC₀₋₂₄ medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente) y de la $C_{máx}$ y del AUC₀₋₂₄ medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción de la teriflunomida afecte negativamente a la eficacia de los anticonceptivos orales, debe tenerse en cuenta cuando se seleccione o ajuste el tratamiento con el anticonceptivo oral que se vaya a utilizar en combinación con teriflunomida.

Efecto de teriflunomida en el sustrato del CYP1A2: cafeína

Las dosis repetidas de teriflunomida disminuyeron la $C_{máx}$ y el AUC medios de la cafeína (sustrato del CYP1A2) en un 18 % y un 55 %, respectivamente, lo que sugiere que teriflunomida puede ser un inductor débil del CYP1A2 *in vivo*. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (como duloxetine, alosetrón, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de dichos medicamentos.

Efecto de teriflunomida en warfarina

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de S-warfarina, lo que indica que teriflunomida no es un inhibidor ni un inductor del CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25 % en el Cociente Normalizado Internacional (International Normalised Ratio, INR) cuando se administró teriflunomida junto con warfarina, en comparación con la administración de warfarina sola. Por lo tanto, cuando se administra warfarina junto con teriflunomida, se recomienda un seguimiento y una monitorización estrecha del INR.

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

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y del AUC medios del cefaclor (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida es un inhibidor del OAT3 *in vivo*. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administra teriflunomida junto con los sustratos del OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

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

Hubo un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC medios de la rosuvastatina (2,65 y 2,51 veces, respectivamente). Sin embargo, no se observó ningún efecto aparente de este aumento en la exposición plasmática a rosuvastatina en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Para rosuvastatina, se recomienda una reducción de la dosis del 50 % en caso de administración conjunta con teriflunomida. En el caso de otros sustratos de la BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorrubicina, doxorrubicina) y la familia de OATP, en especial los inhibidores de la HMG-Co reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), también se debe tener precaución con la administración concomitante de teriflunomida. Se debe monitorizar a los pacientes estrechamente para detectar signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y se debe considerar la disminución 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

Existen datos 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 un método anticonceptivo eficaz durante y después del tratamiento, siempre que la concentración plasmática de teriflunomida sea superior a 0,02 mg/l. Durante este período, las mujeres deben consultar con el médico cualquier plan que tengan de interrumpir o cambiar el método anticonceptivo. Se debe informar a las niñas y/o a sus padres/cuidadores sobre 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 asesorar a las nuevas pacientes en edad fértil acerca de los métodos anticonceptivos 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 si hay cualquier otra razón para sospechar un embarazo, se debe interrumpir la teriflunomida y avisar al médico de inmediato para que le haga una prueba de embarazo y, en caso de que el resultado sea positivo, el médico y la paciente deben discutir los riesgos del embarazo. Es posible que reducir rápidamente el nivel de teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación, pueda reducir el riesgo para el feto.

En el caso de mujeres que reciben tratamiento con teriflunomida y 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 plasmáticos de teriflunomida pueden ser superiores a 0,02 mg/l durante una media de 8 meses; sin embargo, en algunos pacientes alcanzar a una concentración plasmática inferior a 0,02 mg/l, puede tardar hasta 2 años. Así, deben medirse las concentraciones plasmáticas de teriflunomida antes de que la mujer comience a intentar quedarse embarazada. Una vez que se determine que la concentración plasmática de teriflunomida es inferior a 0,02 mg/l, debe volver a determinarse dicha concentración tras un intervalo de al menos 14 días. Si, en ambas ocasiones, las concentraciones son inferiores a 0,02 mg/l, se espera que no haya riesgo para el feto.

Procedimiento de eliminación acelerada

Después de suspender el tratamiento con teriflunomida:

- se administran 8 g de colestiramina 3 veces al día durante un período de 11 días o, si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar 4 g de colestiramina 3 veces al día;
- como alternativa, se puede administrar 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días.

No obstante, después de realizar cualquiera de los procedimientos de eliminación acelerada, se requiere la verificación mediante dos pruebas separadas por un intervalo de, al menos, 14 días y un período de espera de un mes y medio entre el primer resultado inferior a 0,02 mg/l y la fecundación.

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

Lactancia

En estudios en animales, se observó la excreción de la teriflunomida en la leche materna. La teriflunomida está contraindicada durante la lactancia (consulte la Sección 4.3).

Fertilidad

Los resultados de los estudios en animales, no han mostrado efectos en la fertilidad (ver sección 5.3). Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa efectos 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, puede verse alterada la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar de forma adecuada. 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 la 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 y, en pocos casos, provocaron la interrupción del tratamiento.

Teriflunomida es el metabolito principal de leflunomida. El perfil de seguridad de la 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 dicho compuesto (1.155 con teriflunomida de 7 mg y 1.112 con teriflunomida de 14 mg) una vez al día con una mediana de duración de, aproximadamente, 672 días, en cuatro estudios controlados mediante placebo (1.045 y 1.002 pacientes con dosis de teriflunomida de 7 mg y de 14 mg, respectivamente) y un estudio con comparador activo (110 pacientes en cada grupo de tratamiento con teriflunomida), en pacientes adultos con formas recurrentes de EM (esclerosis múltiple recurrente, EMR).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas con teriflunomida en los ensayos controlados con placebo en pacientes adultos, notificadas para teriflunomida 7 mg o 14 mg en ensayos clínicos en pacientes adultos. Las frecuencias se definieron según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se clasifican las reacciones adversas en orden descendiente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Gripe, Infección de las vías respiratorias superiores Infección de las vías urinarias Bronquitis, Sinusitis, Faringitis, Cistitis, Gastroenteritis viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Pie de atleta	Infecciones graves incluyendo sepsis ^a			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia, ^b Anemia	Trombocitopenia leve (plaquetas < 100 G/l)			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves	Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o retardada), incluyendo anafilaxia y angioedema			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, Ciática, Síndrome del túnel carpiano	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones				
Trastornos vasculares		Hipertensión ^b				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial			Hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Pancreatitis, ^{b,c} Dolor en la zona superior del abdomen, Vómitos,	Estomatitis, Colitis			

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		Dolor dental				
Trastornos hepato biliares	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada ^b	Gamma-glutamil transferasa (GGT) elevada, ^b Aspartato Aminotransferasa elevada ^b		Hepatitis aguda		Daño hepático inducido por medicamentos (DILI)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Dislipidemia			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné	Trastornos en las uñas, Psoriasis (incluida la pustulosa), ^{a,b} Reacciones cutáneas graves ^a			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, Mialgia, Artralgia				
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria				
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama		Menorragia				
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Dolor, Astenia ^a				
Exploraciones complementarias		Disminución del peso, Disminución del recuento de neutrófilos, ^b Disminución del recuento de glóbulos blancos, ^b Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor postraumático			

a: consultar la sección de descripción detallada.

b: ver sección 4.4.

c: la clasificación es «frecuente» en niños, según un estudio clínico controlado en pediatría; la clasificación es «poco frecuente» en adultos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alopecia

Se notificaron casos de alopecia como afinamiento del pelo, disminución de la densidad capilar, caída del pelo, asociada o no a cambios en la textura del pelo, en el 13,9 % de los pacientes tratados con teriflunomida 14 mg 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 informaron pérdidas completas del pelo), y se produjeron con mayor frecuencia durante los 6 primeros meses y se resolvieron en 121 de 139 (87,1 %) pacientes tratados con teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a alopecia fue del 1,3 % en el grupo de teriflunomida 14 mg frente al 0,1 % en el grupo de placebo.

Efectos hepáticos

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

Aumento de ALT (basado en datos de laboratorio) según el estado basal; población de seguridad en ensayos controlados con placebo.		
	Placebo (N = 997)	Teriflunomida 14 mg (N = 1002)
>3 LSN	66/994 (6,6 %)	80/999 (8,0 %)
>5 LSN	37/994 (3,7 %)	31/999 (3,1 %)
>10 LSN	16/994 (1,6 %)	9/999 (0,9 %)
>20 LSN	4/994 (0,4 %)	3/999 (0,3 %)
ALT >3 LSN y bilirrubina total >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 el 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 el LSN y superior fue equilibrada entre los grupos de tratamiento. Estas elevaciones de las transaminasas se produjeron sobre todo 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 en la presión arterial

En los ensayos controlados mediante placebo en pacientes adultos, se estableció lo siguiente:

- La presión arterial sistólica fue >140 mm Hg en el 19,9 % de los pacientes que recibieron 14 mg/día de teriflunomida, en comparación con el 15,5 % que recibieron placebo.
- La presión arterial sistólica fue >160 mm Hg en el 3,8 % de los pacientes que recibieron 14 mg/día de teriflunomida, en comparación con el 2,0 % que recibieron placebo.
- La presión arterial diastólica fue >90 mm Hg en el 21,4 % de los pacientes que recibieron 14 mg/día de teriflunomida, en comparación con el 13,6 % que recibieron placebo.

Infecciones

En ensayos controlados con placebo en pacientes adultos, no se observó ningún aumento en las infecciones graves con teriflunomida 14 mg (2,7 %) en comparación con placebo (2,2 %). Infecciones oportunistas graves ocurrieron en el 0,2 % de cada grupo. Se han notificado infecciones graves, incluyendo sepsis, a veces mortales, después de la comercialización.

Efectos hematológicos

En los ensayos controlados con 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), aunque en algunos pacientes se observó una disminución mayor. La disminución en el recuento medio respecto a los niveles basales ocurrió durante las 6 primeras semanas después se estabilizó con el tiempo mientras duró el tratamiento, pero a niveles reducidos (de menos de un 15 % respecto al valor basal). El efecto en los eritrocitos (<2 %) y en el recuento de plaquetas (<10 %) fue menos pronunciado.

Neuropatía periférica

En los ensayos controlados con placebo en pacientes adultos, se notificaron casos de neuropatía periférica,

incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano), con mayor frecuencia en pacientes que tomaban teriflunomida que en pacientes que tomaban placebo. En los ensayos pivotales controlados con placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada mediante estudios de conducción nerviosa fue del 1,9 % (17 de 898 pacientes) con teriflunomida 14 mg, frente al 0,4 % (4 de 898 pacientes) con el placebo. Se interrumpió el tratamiento en 5 pacientes con neuropatía periférica que tomaban teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación de 4 de estos pacientes tras la interrupción del tratamiento.

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

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

Reacciones cutáneas graves

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

Astenia

En ensayos controlados con placebo en pacientes adultos, las frecuencias de astenia fueron del 2,0 % en el grupo placebo, del 1,6 % en el de teriflunomida 7 mg y del 2,2 % en el de 14 mg, respectivamente.

Psoriasis

En ensayos controlados con placebo, las frecuencias de psoriasis fueron del 0,3 % en el grupo placebo, del 0,3 % en el de teriflunomida 7 mg y del 0,4 % en el de 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 derivar en una 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 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 doble ciego. Uno de estos eventos derivó en 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 2 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 con el tratamiento correctivo.

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

- Se notificó la presencia de alopecia en el 22,0 % de los pacientes tratados con teriflunomida frente al 12,3 % de los pacientes tratados con placebo.
- Se notificó la presencia de 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 la creatina fosfoquinasa (creatine phosphokinase, CPK) en el 5,5 % de los pacientes tratados con teriflunomida frente al 0 % de los pacientes tratados con placebo. La mayoría

- de los casos se asociaron al 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 la presencia de 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

No hay experiencia relacionada con la sobredosis o a la intoxicación en humanos con teriflunomida. Se administraron 70 mg diarios de teriflunomida durante un máximo de 14 días en los sujetos sanos. Las reacciones adversas concordaron con el perfil de seguridad de la 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 8 g de colestiramina 3 veces al día durante 11 días. Si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar 4 g de colestiramina 3 veces al día durante 11 días.

De forma alternativa, en caso de que no hubiera colestiramina disponible, también se pueden utilizar 50 g de carbón activado dos veces al día durante 11 días. Además, si fuera necesario por motivos de tolerabilidad, la administración de colestiramina o carbón activado no necesita hacerse en días consecutivos (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, teriflunomida, código ATC: L04AA31

Mecanismos de acción

Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH), que se conecta funcionalmente con la cadena respiratoria. Como consecuencia de la inhibición, teriflunomida generalmente reduce la proliferación de células que se dividen rápidamente y que dependen de la síntesis *de novo* de pirimidina para expandirse. El mecanismo exacto por el que la 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 inmunitario

Efectos en la cantidad de células inmunitarias en la sangre: en los ensayos controlados con placebo, teriflunomida 14 mg una vez al día produjo una leve reducción media en el recuento de linfocitos, inferior a $0,3 \times 10^9/l$. Esto se produjo en los 3 primeros meses de tratamiento y los niveles se mantuvieron hasta el

final del tratamiento.

Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio de QT exhaustivo, 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 del ácido úrico sérico en un intervalo de 20 al 30 % en los pacientes tratados con teriflunomida en comparación con placebo. El descenso medio del fósforo sérico 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 cambios en las funciones glomerulares.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de teriflunomida quedó demostrada en dos ensayos controlados con placebo, TEMSO y TOWER, en los que se 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 el ensayo 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, una recaída durante el año anterior al ensayo o, al menos, dos recaídas durante los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, todos los pacientes tuvieron una puntuación de $\leq 5,5$ en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

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 recaídas en el año anterior a la inclusión en el ensayo fue de 1,4 con un 36,2 % de los pacientes con lesiones realizadas con Gadolinio en la basal. La mediana de la puntuación de la EDSS en el momento basal fue de 2,50; 249 pacientes (22,9 %) tenían un EDSS $>3,5$ en la basal. La duración media de la enfermedad, desde los primeros síntomas, fue de 8,7 años. Una mayoría de pacientes (73 %) no había recibido tratamiento modificador de la enfermedad durante los 2 años anteriores a la inclusión en el ensayo. Los resultados del ensayo pueden verse 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 de, 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) con una duración variable del tratamiento que finalizaba a las 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, una recaída durante el año anterior al ensayo o, al menos, dos recaídas durante los 2 años anteriores al ensayo. Al inicio, los pacientes tuvieron una puntuación de $\leq 5,5$ en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

La edad media de la población del estudio fue de 37,9 años. La mayoría de los pacientes tenían esclerosis múltiple remitente recurrente (97,5 %), pero un subgrupo de pacientes tenía esclerosis múltiple secundaria progresiva (0,8 %) o recurrente progresiva (1,7 %). La media de recaídas en el 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 una puntuación de la 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 había recibido tratamiento modificador de la enfermedad durante los 2 años anteriores a la inclusión en el ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1. Resultados principales (para la dosis aprobada, población ITT)

	Estudio TEMSO		Estudio TOWER	
	Teriflunomida 14 mg	Placebo	Teriflunomida 14 mg	Placebo
N	358	363	370	388
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recaídas	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Diferencia entre riesgos (IC del 95 %)</i>	-0,17 (-0,26; -0,08)***		-0,18 (-0,27; -0,09)****	
Porcentaje de pacientes sin recaída en la semana 108	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC del 95 %)</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) (IC del 95 %)</i>	0,70 (0,51; 0,97)*		0,68 (0,47; 1,00)□	
Porcentaje de progresión de la discapacidad mantenida durante 6 meses en la semana 108	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>Cociente de riesgos (Hazard ratio) (IC del 95 %)</i>	0,75 (0,50; 1,11)		0,84 (0,53; 1,33)	
Variable clínica de RM				
Cambio (DE) en BOD ⁽¹⁾ semana 108	0,72	2,21	No medido	
<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 al placebo (IC del 95 %)</i>	-0,80 (-1,20; -0,39)****			
Número de lesiones activas únicas por exploración	0,75	2,46		
<i>Cambio relativo al placebo (IC del 95 %)</i>	69 %, (59 %; 77 %)****			

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

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

Eficacia en pacientes con actividad elevada 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 ensayo, la actividad elevada de la enfermedad fue definida como 2 o más recaídas en un año, y con una o más lesiones con captación de Gadolinio en la RM (resonancia magnética) cerebral. No se realizó ningún análisis de subgrupos similar en TOWER, ya que no se obtuvieron datos de RM.

No hay datos disponibles de pacientes que no habían respondido a un ciclo completo y adecuado (normalmente, al menos, un año de tratamiento) de un interferón beta, habiendo tenido, al menos, una

recaída en el año anterior mientras recibían el tratamiento 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 recaída igual o mayor en el año anterior en comparación con los 2 años anteriores.

El ensayo TOPIC fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, que evaluó una dosis diaria de teriflunomida 7 mg y 14 mg durante un máximo de 108 semanas, en pacientes con un primer evento clínico desmielinizante (mediana de edad 32,1 años). La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta un segundo episodio clínico (recaída). Un total de 618 pacientes se asignaron de forma aleatoria 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 del 35,9 % en el grupo controlado con placebo y del 24,0 % en el grupo de teriflunomida 14 mg (cociente de riesgos: 0,57; intervalo de confianza del 95 %: de 0,38 a 0,87; p = 0,0087). Los resultados del ensayo TOPIC confirmaron la eficacia de teriflunomida en la 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 por semana) en 324 pacientes asignados de forma aleatoria en un estudio [TENERE] con una duración mínima de 48 semanas de tratamiento (y 114 semanas máximo). El riesgo de fallo (es decir, una recaída confirmada o una 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 de 14 mg fue de 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 de 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 fracaso del tratamiento a las 96 semanas, utilizando el método de Kaplan-Meier, fue del 41,1 % frente al 44,4 % (teriflunomida 14 mg frente al grupo de interferón beta-1a, p = 0,595).

Población pediátrica

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

El estudio EFC11759/TERIKIDS fue un ensayo internacional doble ciego, controlado con placebo en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con EM remitente recurrente, en el que se evaluó la dosis de teriflunomida una vez al día (que se ajustó para alcanzar una exposición equivalente a la dosis de 14 mg en adultos) hasta 96 semanas seguidas de una extensión abierta. Todos los pacientes habían experimentado, al menos, 1 recaída durante 1 año o, al menos, 2 recaídas durante los 2 años anteriores al ensayo. 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 una actividad intensa según la resonancia magnética 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 garantizar un tratamiento activo. La variable primaria fue el tiempo transcurrido hasta la primera recaída clínica después de la aleatorización. El tiempo transcurrido hasta la primera recaída clínica confirmada o una actividad elevada 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 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 la 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).

La 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 definido previamente, la 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).

La 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 a 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

Población ITT de EFC11759	Teriflunomida (N = 109)	Placebo (N = 57)
Variables clínicas		
Tiempo transcurrido hasta la primera recaída clínica confirmada:		
Probabilidad (IC del 95 %) de recaída confirmada en la semana 96	0,39 (0,29; 0,48)	0,53 (0,36; 0,68)
Probabilidad (IC del 95 %) de recaída confirmada en la semana 48	0,30 (0,21; 0,39)	0,39 (0,30; 0,52)
Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC del 95 %)	0,66 (0,39; 1,11) [^]	
Tiempo hasta la primera recaída clínica confirmada o actividad en RM alta:		
Probabilidad (IC del 95 %) de recaída confirmada o actividad en RM alta en la semana 96	0,51 (0,41; 0,60)	0,72 (0,58; 0,82)
Probabilidad (IC del 95 %) de recaída confirmada o de actividad en RM alta en la semana 48	0,38 (0,29; 0,47)	0,56 (0,42; 0,68)
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0,57 (0,37; 0,87)*	
Variables clave en RM		
Número ajustado de nuevas lesiones T2 o lesiones que han aumentado de tamaño, Estimado (IC del 95 %)	4,74 (2,12; 10,57)	10,52 (4,71; 23,50)
Estimado (IC del 95 %), análisis <i>post hoc</i> también ajustado para recuentos iniciales de T2	3,57 (1,97; 6,46)	5,37 (2,84; 10,16)
Riesgo relativo (IC del 95 %)	0,45 (0,29; 0,71)**	
Riesgo relativo (IC del 95 %), análisis <i>post hoc</i> también ajustado para recuentos iniciales de T2	0,67 (0,45; 0,99)*	
Número ajustado de lesiones T1 realizadas con Gd Estimado (IC del 95 %)	1,90 (0,66; 5,49)	7,51 (2,48; 22,70)
Riesgo relativo (IC del 95 %)	0,25 (0,13; 0,51)***	
[^] $p \geq 0,05$ 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 el final del tratamiento del estudio (end-of-study treatment, EOT).		

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 los niños desde el nacimiento hasta los 10 años en el tratamiento de la 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 transcurrido hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas se produce entre 1 y 4 horas tras la dosis después de la administración oral repetida de teriflunomida, con una alta biodisponibilidad (aproximadamente del 100 %).

La comida no tiene un efecto de relevancia clínica sobre la farmacocinética de la teriflunomida.

A partir de los parámetros farmacocinéticos predictivos medios calculados a partir del análisis farmacocinético poblacional (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 alcanzar el 95 % de las concentraciones estacionarias) y el cociente estimado de acumulación del área bajo la curva (AUC) estimado es de aproximadamente 34 veces.

Distribución

La teriflunomida está ampliamente ligada a las proteínas plasmáticas (>99 %), probablemente a la albúmina y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución es de 11 litros tras una sola administración intravenosa (IV). No obstante, lo más probable es que se trate de una subestimación, ya que se observó una amplia distribución por los órganos en ratas.

Biotransformación

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

Eliminación

La teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal, principalmente a través de la bilis como principio activo inalterado y probablemente por secreción directa. La teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría participar en la secreción directa. Tras 21 días, el 60,1 % de la dosis administrada se excreta por las heces (37,5 %) y la orina (22,6 %). Después del procedimiento de eliminación rápida con colestiramina, se recuperó un 23,1 % adicional (principalmente en las heces). Según la predicción individual de los parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo de farmacocinética poblacional (PopPK) de teriflunomida en voluntarios sanos y pacientes con 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 la teriflunomida de la circulación puede acelerarse mediante la administración de colestiramina o carbón activado, presumiblemente interrumpiendo los procesos de reabsorción a nivel intestinal.

Las concentraciones de teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de la teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, 4 g de colestiramina tres veces al día o 50 g de carbón activado dos veces al día después de suspender el tratamiento con teriflunomida, han mostrado que estas dosificaciones fueron eficaces en cuanto a la hora de acelerar la eliminación de teriflunomida, provocando un descenso de más del 98 % en las concentraciones plasmáticas de teriflunomida, siendo la colestiramina más rápida que el carbón. Tras la interrupción del tratamiento con teriflunomida y administrar 8 g de colestiramina tres veces al día, la concentración plasmática de teriflunomida se reduce un 52 % al final del día 1, un 91 % al final del día 3, un 99,2 % al final del día 7 y un 99,9 % al finalizar el día 11. La elección entre los 3 procedimientos de eliminación debe depender de la tolerabilidad del paciente. Si no se tolera bien la dosis de 8 g de colestiramina tres veces al día, se puede utilizar la dosis de 4 g de colestiramina tres veces al día. Como alternativa, también se puede utilizar carbón activado (no es necesario que los 11 días sean consecutivos, a menos que sea necesario reducir rápidamente la concentración plasmática de teriflunomida).

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica aumenta de forma proporcional a la dosis después de 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 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 tuvo ningún impacto en la farmacocinética de teriflunomida. Por lo tanto, no es necesario anticipar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Sin embargo, 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 los pacientes pediátricos con peso corporal >40 kg tratados con 14 mg una vez al día, las exposiciones en estado estacionario estuvieron dentro del rango observado en pacientes adultos tratados con la misma pauta posológica.

En los 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 dentro del 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 por dosis repetidas

La administración oral repetida de teriflunomida en ratones, ratas y perros durante un máximo de 3, 6 y 12 meses, respectivamente, reveló que la toxicidad afecta principalmente a la médula ósea, los órganos linfoides, la cavidad oral/el tracto gastrointestinal, los órganos reproductores y el páncreas. También, se observaron evidencias de efecto oxidativo en los glóbulos rojos. Anemia, descenso en el recuento de plaquetas y efectos en el sistema inmunitario, incluyendo leucopenia, linfopenia e infecciones secundarias, estuvieron relacionados con los efectos en la médula ósea y/o los órganos linfoides. La mayoría de los efectos reflejan el modo de acción básico 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 en humanos.

Potencial genotóxico y carcinogénico

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

No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas ni en ratones.

Toxicidad reproductiva

La fertilidad no resultó afectada en las ratas a pesar de los efectos adversos de teriflunomida en los órganos reproductivos 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 en machos mediante el tratamiento con teriflunomida es bajo. La exposición estimada del plasma femenino a través del semen de un paciente tratado se espera sea 100 veces menor que la exposición plasmática tras la administración de 14 mg de teriflunomida oral.

Toxicidad juvenil

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 reducidas, 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 diferencia, pero se demostró una reversibilidad completa, tal como ocurre con la mayoría de los demás hallazgos. Debido a la alta sensibilidad de los animales a la teriflunomida, las ratas jóvenes estuvieron expuestas a niveles inferiores a los 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
Hidroxipropilcelulosa
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico de tipo A
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Película de recubrimiento

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Sílice coloidal anhidra
Macrogol (E1521)
Carmín de índigo, azul FD&C 2 (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Teriflunomida Liconsa 14 mg comprimidos recubiertos con película EFG

- Blísteres compuestos por aluminio-aluminio que contienen 28 y 84 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratorios Liconsa, S.A.
C/ Dulcinea S/N,
28805 Alcalá de Henares,
Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.393

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

Febrero 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>