

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Theditrax 14 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 14 mg de teriflunomida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 66,87 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Los comprimidos recubiertos con película son de color amarillo claro o amarillo pastel, de forma pentagonal de $7,3 \pm 0,2$ mm de diámetro y $3,8 \pm 0,5$ mm de grosor, grabados con “14” en un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Theditrax está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores 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 (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: otros medicamentos que contienen teriflunomida a diferentes concentraciones son adecuados para niños y adolescentes a partir de 10 años de edad con un peso corporal igual o inferior a 40 kg; pregunte a su médico o farmacéutico por la disponibilidad de teriflunomida comprimidos en otras concentraciones.

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

Este medicamento no está indicado para pacientes pediátricos con peso corporal ≤ 40 kg.

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

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

Teriflunomida se debe utilizar con precaución en pacientes de 65 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 vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.

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

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.

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 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).

Se han notificado casos de infecciones por virus herpes, incluyendo herpes oral y herpes zóster (ver sección 4.8), algunos de ellos graves, como meningoencefalitis herpética y diseminación del herpes con teriflunomida. Pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Debido al efecto inmunomodulador de teriflunomida, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con teriflunomida y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos antes de volver a iniciarlo. Debido a su prolongada semivida, se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado. Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con teriflunomida que notifiquen a un médico si sufren síntomas de infección. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento con teriflunomida hasta su resolución.

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

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 con teriflunomida según lo indiquen los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).

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

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

Reacciones cutáneas

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 con 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).

Lactosa

Ya que los comprimidos de este medicamento 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 1mmol 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-glicoproteína transportadora de salida [P-gp] y la proteína resistente de cáncer de mama [BCRP] con teriflunomida (70 mg una sola dosis) provocó un descenso de aproximadamente el 40% en la exposición a teriflunomida. Rifampicina y otros inductores potentes conocidos del CYP y de los transportadores, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y 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 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 $C_{\text{máx}}$ y AUC medios de repaglinida (1,7 y 2,4-veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida inhibe el CYP2C8 *in vivo*. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosuglitazona, 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 $C_{\text{máx}}$ y el AUC₀₋₂₄ medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC₀₋₂₄ medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar cuando se seleccione o ajuste el tratamiento anticonceptivo oral que se vaya a utilizar en combinación con teriflunomida.

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP1A2: cafeína

Las dosis repetidas de teriflunomida redujeron la $C_{\text{máx}}$ y el AUC medios de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y un 55%, respectivamente, lo que sugiere que teriflunomida puede ser un inductor débil del CYP1A2 *in vivo*. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos 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 $C_{\text{máx}}$ y AUC medios del cefaclor (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida inhibe el OAT3 *in vivo*. Por tanto, se recomienda tener precaución a la hora de administrar teriflunomida conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

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

Hubo un incremento de la $C_{\text{máx}}$ 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, topotecano, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-Co reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración conjunta de teriflunomida también se debe realizar con precaución. Se debe monitorizar a los pacientes estrechamente por si se observaran signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

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 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. Teriflunomida está contraindicada durante la lactancia materna (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 en pacientes adultos, 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 se puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de gravedad.

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, Infecciones por virus herpes ^b , Infección dental, Laringitis, Tiña del pie	Infecciones graves incluyendo sepsis ^a			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ^b , Anemia	Trombocitopenia leve (plaquetas $< 100G/l$)			
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves	Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angioedema			
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, Ciática, Síndrome del túnel carpiano	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica			
Trastornos 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, Dolor dental	Estomatitis, Colitis			
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa (ALT)	Gamma glutamiltransferasa (GGT) elevada ^b .		Hepatitis aguda		Daño hepático inducido por

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
	elevada ^b	Apartato aminotransferasa elevada ^b				fármacos (DILI)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Dislipemia			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné	Trastorno de las uñas, Psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa) ^{a,b} , Reacciones cutáneas graves ^a			
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 ^a				
Exploraciones complementarias		Peso disminuido, Recuento de neutrófilos ^b , Recuento disminuido de leucocitos ^b , Creatin fosfoquinasa en sangre elevada				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor post-traumático			

a: consultar la sección descripción detallada

b: ver sección 4.4

c: 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:

Aumentos de ALT (basados en datos de laboratorio) según estatus basal – Seguridad en los pacientes de los estudios controlados con placebo		
	Placebo (N=997)	Teriflunomida 14 mg (N=1 002)
> 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 placebo-control con teriflunomida en pacientes adultos, se observó una disminución media que afectaba al recuento de glóbulos blancos (< 15 % respecto a los niveles basales, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos), a pesar de que en algunos pacientes se observó una mayor disminución. La disminución en el recuento medio respecto a los niveles basales ocurrió durante las 6 primeras semanas, después se estabilizó con el tiempo durante el tratamiento, pero a niveles disminuidos (disminución de menos de un 15 % respecto al basal). El efecto en los eritrocitos (< 2%) y en el recuento de plaquetas (<10 %) fue menos pronunciado.

Neuropatía periférica

En los estudios controlados mediante placebo en pacientes adultos, se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. En los estudios pivotaes controlados mediante placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 1,9% (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 post-comercialización (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) 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 eventos provocó la hospitalización y requirió tratamiento correctivo. En pacientes pediátricos tratados con teriflunomida en la fase abierta del estudio, se notificaron 2 casos adicionales de pancreatitis (uno se notificó como un evento grave, el otro fue un evento no grave de intensidad leve) y un caso de pancreatitis aguda grave (con pseudo papiloma). En dos de estos 3 pacientes, la pancreatitis condujo a la hospitalización. Los síntomas clínicos incluyeron dolor abdominal, náuseas y/o vómitos y la amilasa y lipasa séricas estaban elevadas en estos pacientes. Todos los pacientes se recuperaron tras la interrupción del tratamiento y el procedimiento de eliminación acelerada (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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

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: L04AK02.

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 éste.

Potencial para prolongar el intervalo QT

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

Efecto en las funciones tubulares renales

En estudios controlados mediante placebo, se observaron descensos medios en el ácido úrico en suero en un intervalo de 20 a 30% en pacientes tratados con teriflunomida en comparación con placebo. El descenso medio de fósforo en suero fue de alrededor del 10% en el grupo de teriflunomida en comparación con placebo. Se considera que estos efectos están relacionados con un aumento de la excreción tubular renal y no están relacionados con los cambios en las funciones glomerulares.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de teriflunomida 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 secundaria progresiva (0,8%) esclerosis progresiva con recidiva (1,7%). La media del número de recidivas dentro del año anterior a la inclusión en el estudio fue de 1,4. No hay datos 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
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recidivas	0,37	0,54	0,32	0,50
<i>Diferencia entre riesgos (IC₉₅ %)</i>	-0,17 (-0,26, -0,08)***		-0,18 (-0,27, -0,09)****	
Porcentaje de pacientes sin recidivas en la <small>semana 108</small>	56,5 %	45,6 %	57,1 %	46,8 %
<i>Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC₉₅ %)</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 <small>semana 108</small>	20,2 %	27,3 %	15,8 %	19,7 %
<i>Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC₉₅ %)</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 <small>semana 108</small>	13,8 %	18,7 %	11,7 %	11,9 %
<i>Cociente de riesgos (Hazard Ratio) (IC₉₅ %)</i>	0,75 (0,50, 1,11)		0,84 (0,53, 1,33)	
Variable clínica de RM			No medido	
Cambio (DE) en BOD ¹ <small>semana 108</small>	0,72	2,21		
<i>Cambio relativo a placebo</i>	67 % ***			
Valor medio del número de lesiones realizadas con Gd <small>semana 108</small>	0,38	1,18		
<i>Cambio relativo a placebo (IC₉₅ %)</i>	-0,80 (-1,20, -0,39)****			
Número de lesiones activas	0,75	2,46		

únicas por exploración		
<i>Cambio relativo a placebo (IC₉₅ %)</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 recidivas 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 recidivas 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 recidiva 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 recidivas 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 principal 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 24,0% en el grupo de teriflunomida 14 mg (hazard ratio: 0,57, intervalo de confianza 95%: 0,38 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 en 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).

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 predefinido, 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 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

Población EFC11759 ITT	Teriflunomida (N=109)	Placebo (N=57)
Variables clínicas		
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 (hazard ratio) (95 % IC)	0,66 (0,39, 1,11) [^]	
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 (hazard ratio) (95 % IC)	0,57 (0,37, 0,87) [*]	
Variables clave en RM		

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) 3,57 (1,97, 6,46)	10,52 (4,71, 23,50) 5,37 (2,84, 10,16)
Riesgo relativo (95 % IC) <i>Riesgo relativo (95 % IC), análisis post-hoc también ajustado para recuentos iniciales T2</i>	0,45 (0,29, 0,71)** 0,67 (0,45, 0,99)*	
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)***	
[^] 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 teriflunomida en niños desde el nacimiento 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 la teriflunomida.

De los parámetros farmacocinéticos predictivos medios calculados a partir del análisis de la farmacocinética de la población (PopPK) utilizando datos de voluntarios sanos y pacientes con EM, surge una lenta aproximación a la concentración estacionaria (es decir, aproximadamente 100 días (3,5 meses) para obtener el 95% de las concentraciones estacionarias) y el cociente estimado de acumulación del AUC es de aproximadamente 34 veces.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La teriflunomida se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis como principio activo inalterado y probablemente por secreción directa. La 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 mediana $t_{1/2z}$ 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 se puede acelerar mediante la administración de colestiramina y carbón activado, presumiblemente mediante la interrupción de los procesos de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de la teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, 4 g de colestiramina tres veces al día o 50 g de carbón activado dos veces al día tras el cese del tratamiento, han mostrado que estas dosificaciones fueron eficaces a la hora de acelerar la eliminación de la teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en las concentraciones de teriflunomida en plasma, siendo la colestiramina más rápida que el carbón. Tras la interrupción del tratamiento con teriflunomida y administrar colestiramina 8 g tres veces al día, la concentración en plasma de la teriflunomida se redujo al 52% al final del día 1, 91% al final del día 3, 99,2% al final del día 7, y 99,9% al final del día 11. La elección de uno de los 3 procedimientos de eliminación debe depender de la tolerabilidad del paciente. Si no se tolera bien la colestiramina 8 g tres veces al día, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día. De forma alternativa, también se puede utilizar carbón activado (no es necesario que los 11 días sean consecutivos a menos que haya necesidad de reducir la concentración de teriflunomida en plasma rápidamente).

Linealidad/No linealidad

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

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.

Pacientes pediátricos

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

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

Las concentraciones mínimas 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-trifluorometilanilina) 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 la teriflunomida, las ratas jóvenes estuvieron expuestas a niveles más bajos que la de los niños y adolescentes a la dosis máxima recomendada en seres humanos (DMRH).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

lactosa monohidrato
almidón de maíz
celulosa microcristalina 102
carboximetilalmidón sódico (tipo A)
hidroxipropilcelulosa
estearato de magnesio
sílice coloidal anhidra

Material de recubrimiento

Recubrimiento Opadry 03F220186 amarillo
[Compuesto por:
HPMC 2910/hipromelosa (E464),
dióxido de titanio (E171),
talco (E553b),
macrogol/PEG (E1521),
óxido de hierro amarillo (E172)]

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Theditrax 14 mg comprimidos recubiertos con película se envasan en una caja de cartón que contiene blísteres de OPA/AL/PVC-AL.

Tamaño de envase de 28, 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

Pharmathen S.A.
Dervenakion 6Str
15351 Pallini, Attiki
Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.843

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

Septiembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

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/>).