

FUNOMID

Teriflunomida 14 mg
Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ARGENTINA
Vía Oral

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de 14 mg contiene:
Teriflunomida 14 mg, Lactosa monohidrato 76.0 mg, Celulosa microcristalina 10.5 mg, Almidón glicolato de sodio 7.5 mg, Hidroxipropilcelulosa 3.5 mg, Almidón Pregelatinizado 38.0, Estearato de magnesio 0.5 mg, Alcohol Polivinílico 1.8 mg, Dióxido de Titanio 1.125 mg, Polietilenglicol 0.909 mg, Talco 0.666 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo.
Código ATC: L04AA31

INDICACIONES

FUNOMID está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Efectos Farmacodinámicos:

Mecanismo de Acción

Teriflunomida es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidro-orotato-deshidrogenasa (DHO-DH), necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina. Como consecuencia, teriflunomida bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados que necesitan la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse. El mecanismo exacto por el cual teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la EM no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.

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 medicamento inalterado y probablemente por secreción directa. La teriflunomida es un sustrato del transportador de salida BCRP, que podría estar relacionado con la secreción directa. 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 11/2z fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Tras una sola administración IV, 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).

Poblaciones especiales

Sexo, personas de edad avanzada, pacientes pediátricos

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

- 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.

- 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

Posología

La dosis recomendada de FUNOMID es de 14 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Teriflunomida en niños desde los 10 hasta menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para teriflunomida en niños de 0 a 10 años para el tratamiento de esclerosis múltiple. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos se administran vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. FUNOMID puede tomarse con o sin comida.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Mujeres embarazadas o en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con teriflunomida y, a partir de entonces, siempre que los niveles de plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento. Mujeres en período de lactancia.

Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, por ejemplo, SIDA.

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

Pacientes con una infección activa grave, hasta que ésta se resuelva.

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

Pacientes con hipoproteíнемia grave, por ejemplo, síndrome nefrótico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Monitorización:

- Antes del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:

• Presión arterial

• Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)

• Recuento sanguíneo completo incluyendo fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.

- Durante el tratamiento

Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorizar:

• Presión arterial

• Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)

• Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas (por ejemplo, infecciones) durante el tratamiento.

Procedimiento de eliminación acelerada

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, 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

Efectos hepáticos

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con teriflunomida. Este aumento se observa mayoritariamente durante los 6 primeros meses de tratamiento.

Las enzimas hepáticas deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida, cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y cada 8 semanas a partir de entonces o según los síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura. Para elevaciones de ALT (SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar una monitorización semanal. El tratamiento con teriflunomida debe interrumpirse si se sospecha daño hepático; debe considerarse la interrupción del tratamiento con teriflunomida si se confirman enzimas hepáticas aumentadas (más del triple del LSN). Los pacientes con una enfermedad hepática preexistente pueden tener mayor riesgo de desarrollar enzimas hepáticas aumentadas al tomar teriflunomida y deben ser monitorizados estrechamente por si mostraran signos de enfermedad hepática.

El medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol.

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 hipoproteíнемia, por ejemplo, con síndrome nefrótico. Teriflunomida no debe utilizarse en pacientes con situaciones de hipoproteíнемia grave.

Presión arterial

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

Infecciones

En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con teriflunomida se debe retrasar hasta su resolución.

En estudios controlados mediante placebo, no se observó un aumento de las infecciones graves con teriflunomida. No obstante, debido al efecto inmunomodulador de teriflunomida, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con teriflunomida y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos antes de volver a iniciarlo. Debido a su prolongada semivida, se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con teriflunomida que notifiquen a un médico si sufren síntomas de infección. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento con teriflunomida hasta su resolución.

Se desconoce la seguridad de teriflunomida en pacientes con tuberculosis latente, ya que no se realizó de forma sistemática un cribado de tuberculosis en los estudios clínicos. En pacientes con tuberculosis, ya que podría reducir la eficacia de estos productos.

Efecto de teriflunomida en la warfarina

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, lo que indica que teriflunomida no es inhibidora ni inductora del CYP2C9. No obstante, se observó una reducción del 25% en el Cociente Normalizado Internacional (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_{max} y AUC medios del cefalor (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 cefalor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

Efecto de teriflunomida en BCRP y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos B y B3 (OATP1B3): Hubo un incremento de la C_{max} 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, doxorrubicina, doxorrubicina, doxorubicina, 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.

Reacciones respiratorias Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con teriflunomida durante la poscomercialización. Se han notificado casos de EPI y empeoramiento de EPI preexistente durante el tratamiento con FUNOMID, el compuesto original de teriflunomida. El riesgo de padecer EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con FUNOMID.

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 como precaución, debe haber un hemograma completo reciente disponible, que incluya fórmula leucocitaria y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida y se debe valorar el hemograma completo durante el tratamiento con teriflunomida según lo indiquen los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistentes, así como en pacientes con deterioro de la función de la médula ósea o con riesgo de supresión de médula ósea, aumenta el riesgo de alteraciones hematológicas. Si tales efectos se producen, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada 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 con teriflunomida post-comercialización (incluyendo síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica).

En pacientes tratados con Leflunomida, el compuesto original, también se han notificado casos muy raros de reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS). En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson o Necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no deben reexponerse a teriflunomida.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con teriflunomida. La mayoría de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con teriflunomida. Sin embargo, hubo una amplia variabilidad en el desenlace final, es decir, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con teriflunomida desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la interrupción del tratamiento con teriflunomida y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

Vacunación

Dos estudios clínicos publicados han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (reexposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con teriflunomida. El uso de vacunas atenuadas vivas puede conllevar un riesgo de infecciones y, por tanto, se debe evitar.

Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Ya que la Leflunomida es el componente original de la teriflunomida, no se recomienda su administración simultánea.

No se ha evaluado la administración conjunta de tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM. Los estudios de seguridad, en los que la teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatiramer 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 glatiramer, no se requiere un periodo de espera al iniciar teriflunomida tras interferón beta o acetato de glatiramer, o al iniciar interferón beta o acetato de glatiramer tras teriflunomida. Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición simultánea y, por tanto, los efectos inmunes simultáneos, pueden darse hasta 2-3 meses después de la interrupción de natalizumab si teriflunomida se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar pacientes de natalizumab a teriflunomida.

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

En pacientes con EM, la mediana de 11/2z 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.

Lactosa

Ya que los comprimidos de FUNOMID contienen lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben

tomar este medicamento.

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 está tratando con Leflunomida o teriflunomida (el metabolito activo de la Leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado que se utilize (analizador de gases en sangre). Por lo tanto la posibilidad de la disminución observada en los niveles de calcio ionizados se debe cuestionar en pacientes sometidos a tratamiento con Leflunomida o teriflunomida. En el caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero, ajustado a la albúmina.

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 ritampicina (inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19,3A), así como de un inductor de la P-glicoproteína transportadora de salida [P-gp] y la proteína resistente de cáncer de mama [BCRP] con teriflunomida (70 mg una sola dosis) provocó un descenso de aproximadamente el 40% en la exposición a teriflunomida. Rifampicina y otros inductores potentes conocidos del CYP y de los transportadores, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hipérico se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida.

Colestiramina o carbón activado

Se recomienda que los pacientes que estén recibiendo teriflunomida no sean tratados con colestiramina o carbón activado ya que esto produce un descenso rápido y significativo de la concentración en plasma, a menos que se busque una eliminación acelerada. Se cree que el mecanismo reside en la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal de teriflunomida.

Interacciones farmacocinéticas de teriflunomida con otros compuestos

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP2C8 repaglinida:

Hubo un incremento de la C_{max} 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, pacitaxel, pioglitazona orosiglitazona, 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_{max} y el AUC-24 medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la C_{max} y el AUC-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_{max} 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 doxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos productos.

Efecto de teriflunomida en la warfarina

Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, lo que indica que teriflunomida no es inhibidora ni inductora del CYP2C9. No obstante, se observó una reducción del 25% en el Cociente Normalizado Internacional (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_{max} y AUC medios del cefalor (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 cefalor, penicilina G, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

Efecto de teriflunomida en BCRP y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos B y B3 (OATP1B3):

Hubo un incremento de la C_{max} 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, doxorrubicina, doxorrubicina, doxorubicina, 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en varones

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

Embarazo

Existen datos limitados sobre la utilización de teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo.

Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y después del tratamiento siempre que los niveles de teriflunomida en plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Durante este periodo las mujeres deben consultar con el médico cualquier plan que tengan de interrumpir o cambiar de método anticonceptivo.

Se debe avisar a la paciente de que ante cualquier retraso en la menstruación o cualquier otro motivo que haga sospechar un embarazo, se debe avisar al médico de inmediato para que se realicen las pruebas de embarazo y, si fueran positivas, el médico y la paciente debe discutir los riesgos del embarazo. Es posible que 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.

Si 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.

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 colest