LODERIX
TERIFLUNOMIDA 14 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:
Teriflunomida 14.00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrata 72.70 mg; Celulosa microcristalina 30.00 mg; Almidón pregelatinizado 20.00 mg; Croscarmelosa sódica 12.00 mg; Almidón Pregelatinizado 29.50 mg; Estearato de magnesio 0.75 mg; Opadry II Blanco 42.00 mg (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado 1.800 mg; Dióxido de titanio 1.050 mg; Polietilenglicol 3000 0.500 mg; Talco 0.650 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresor selectivo. Clasificación ATC: L04AA31.

INDICACIONES

LODERIX (Teriflunomida) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Esclerosis Múltiple (EM) recurrente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción
La teriflunomida actúa por un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dihidroorotato-dehidrogenasa (DHO-DH), necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina. Como consecuencia, esta inhibición bloquea la proliferación de los linfocitos T activados que necesitan la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse. El efecto farmacológico de la teriflunomida, que se cree que es el efecto terapéutico en la Esclerosis Múltiple no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.
Propiedades farmacodinámicas
Sistema inmunológico: Efectos en el número de células inmunológicas en la sangre periférica: La teriflunomida reduce el recuento de linfocitos de manera dosis-dependiente y el recuperado de linfocitos en el recuento de linfocitos de menos del 40 % 1.065. Esto se produjo en los 3 primeros meses de tratamiento y los niveles se mantuvieron durante el tratamiento.
Potencial para prolongar el intervalo QT: En un estudio QT controlado mediante placebo y positivo en 264 pacientes con EM recurrente que recibieron teriflunomida administrada en forma diaria por un período de hasta aproximadamente el intervalo QTcF en comparación con placebo; la mayor diferencia en el tiempo entre teriflunomida y placebo fue de 8,0 ms, con límites inferiores de 6,45 ms en el 90 % de los casos.
Efecto en las funciones hepáticas renales: En estudios controlados mediante placebo en pacientes con EM recurrente, se observó un aumento de la ALT mayor del 3x y 5x en pacientes tratados con teriflunomida en comparación con placebo. El descenso medio de tiolforo 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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción
El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 1 a 4 horas después de la administración de comprimidos de teriflunomida. La ingesta de teriflunomida con una dieta hipocalórica apenas influye en su absorción (alrededor 10%). Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de LODERIX (Teriflunomida).
De los parámetros farmacocinéticos predichos medidos calculados a partir del estudio de dosis múltiples, se prevé que la exposición a la teriflunomida en estado estacionario varía aproximadamente 2 veces entre los individuos con una absorción sistémica (ej. área), aproximadamente 100 días - 3,5 meses para obtener el 50% de las concentraciones estacionarias y el volumen aparente de distribución del AUC es de aproximadamente 34 veces.
Distribución
LODERIX (Teriflunomida) se distribuye principalmente Ligada a las proteínas plasmáticas (>99%), probablemente albúmina, y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución de en 11 litros que da una cinética aproximadamente lineal (1%). No obstante, esto parece ser una substitución, ya que se observó una disminución de la concentración de teriflunomida.
Metabolismo
LODERIX (Teriflunomida) se metabiliza de forma moderada y es la principal parte circulante derivada de la forma activa. La principal forma de biotransformación en humanos, sendo la oxidación una forma menos. Las formas secundarias implican hidrolisis y glucuronidación.
Eliminación
LODERIX (Teriflunomida) se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis y en menor medida por la orina. Después de una dosis oral de dieta, LODERIX (Teriflunomida) es un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) en humanos. Se ha excretado el 60.1% de la dosis administrada en las heces (37.2% y la otra 22.8%). Luego de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23.1% adicional (principalmente en las heces). Según la pendiente individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo Popcfm de teriflunomida, se estima que la vida media de LODERIX (Teriflunomida) es de aproximadamente terminal fue de aproximadamente 18 días con límites de confianza de 14 días. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de teriflunomida es de aproxi.e de 30,5 mlh.
Procedimiento de eliminación acelerada: colestiramina y carbón activado
Un procedimiento de eliminación acelerada administrando 8 g de colestiramina mediante la administración de colestiramina y carbón activado, presumiblemente mediante la interrupción de los procesos de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, o 2 g de colestiramina y carbón activado 4 veces al día, demostraron que en el caso del tratamiento, han mostrado que estas disminuciones fueron efectivas a la hora de acelerar la eliminación de teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en sus concentraciones plasmáticas en 2 días. Según la pendiente individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo Popcfm de teriflunomida, se estima que la vida media de LODERIX (Teriflunomida) es de aproximadamente terminal fue de aproximadamente 2 días con límites de confianza de 14 días. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de teriflunomida es de aproxi.e de 30,5 mlh.
Procedimiento de eliminación acelerado: colestiramina y carbón activado
Un procedimiento de eliminación acelerada administrando 8 g de colestiramina mediante la administración de colestiramina y carbón activado, presumiblemente mediante la interrupción de los procesos de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, o 2 g de colestiramina y carbón activado 4 veces al día, demostraron que en el caso del tratamiento, han mostrado que estas disminuciones fueron efectivas a la hora de acelerar la eliminación de teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en sus concentraciones plasmáticas en 2 días. Según la pendiente individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo Popcfm de teriflunomida, se estima que la vida media de LODERIX (Teriflunomida) es de aproximadamente terminal fue de aproximadamente 2 días con límites de confianza de 14 días. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de teriflunomida es de aproxi.e de 30,5 mlh.
Linealidad/ No linealidad
La exposición sistémica aumenta de forma proporcional a la dosis tras la administración de dosis orales de teriflunomida de 7 a 14 mg.
Características especiales
Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve y moderada no afecta a la farmacocinética de LODERIX (Teriflunomida). Por lo tanto, no sería necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Insuficiencia renal: La insuficiencia renal grave no afecta a la farmacocinética de LODERIX (Teriflunomida). Por lo tanto, no sería necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave.
Sexo, edad, peso corporal: No se conocen características específicas de sexo, edad, peso corporal que tengan un efecto clínicamente relevante sobre los parámetros farmacocinéticos de teriflunomida.
Teriflunomida no fue mutagénica in vitro ni clastogénica in vivo. La teriflunomida interfiere con el metabolismo de los nucleótidos de pirimidina, que es el bloqueo de la combinación de nucleótidos incorporados por la farmacología de la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH), que puede ser genotóxica para los linfocitos sensibles a la inhibición de la síntesis de pirimidina.
No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.
Hubo un aumento significativo de la incidencia de fetos con defectos adversos de teriflunomida en todas especies mamíferas, incluyendo el desarrollo del esqueleto y el crecimiento fetal en ratas y conejas preñadas que recibieron dosis de teriflunomida que también provocaron toxicidad materna significativa con ratas hembra sin trabar. Teriflunomida fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis que están dentro del rango terapéutico. Los estudios con mas sensibles a la teratología por parte, la toxicidad que humanos, observaciones adicionales indicaron una exposición equivalente o inferior a la exposición humana a la dosis terapéutica.
Teriflunomida no fue mutagénica in vitro ni clastogénica in vivo. La teriflunomida interfiere con el metabolismo de los nucleótidos de pirimidina, que es el bloqueo de la combinación de nucleótidos procesados por la farmacología de la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH), que puede ser genotóxica para los linfocitos sensibles a la inhibición de la síntesis de pirimidina.
No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.
Hubo un aumento significativo de la incidencia de fetos con defectos adversos de teriflunomida en todas especies mamíferas, incluyendo el desarrollo del esqueleto y el crecimiento fetal en ratas y conejas preñadas que recibieron dosis de teriflunomida que también provocaron toxicidad materna significativa con ratas hembra sin trabar. Teriflunomida fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis que están dentro del rango terapéutico. Los estudios con mas sensibles a la teratología por parte, la toxicidad que humanos, observaciones adicionales indicaron una exposición equivalente o inferior a la exposición humana a la dosis terapéutica.
Teriflunomida no fue mutagénica in vitro ni clastogénica in vivo. La teriflunomida interfiere con el metabolismo de los nucleótidos de pirimidina, que es el bloqueo de la combinación de nucleótidos procesados por la farmacología de la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH), que puede ser genotóxica para los linfocitos sensibles a la inhibición de la síntesis de pirimidina.
No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.
Hubo un aumento significativo de la incidencia de fetos con defectos adversos de teriflunomida en todas especies mamíferas, incluyendo el desarrollo del esqueleto y el crecimiento fetal en ratas y conejas preñadas que recibieron dosis de teriflunomida que también provocaron toxicidad materna significativa con ratas hembra sin trabar. Teriflunomida fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis que están dentro del rango terapéutico. Los estudios con mas sensibles a la teratología por parte, la toxicidad que humanos, observaciones adicionales indicaron una exposición equivalente o inferior a la exposición humana a la dosis terapéutica.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa 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 eficaz. Se debe utilizar un método anticonceptivo fiable al inicio del tratamiento, siempre que los niveles de plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento.
- Pacientes con lactancia materna.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con mielosupresión o con una disminución de la medula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas.
- Pacientes con infecciones graves hasta que se recuperen.
- Pacientes con una función renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) por no haber experiencia clínica suficiente en este grupo de pacientes.
- Pacientes con trastornos hematológicos graves, por ejemplo, síndrome mielósico.

ADVERTENCIAS

Generales
Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con LODERIX (Teriflunomida). Este efecto se produce de forma mayoritariamente durante los 6 primeros meses de tratamiento. Las enzimas hepáticas deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con LODERIX (Teriflunomida) y posteriormente de forma periódica en los 6 primeros meses. Se debe tener en cuenta el aumento de la sospecha de síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia u orina oscura. Para descartar la ocurrencia de la alanina aminotransferasa (ALT-SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal (LSN), se debe realizar un análisis de sangre. Se recomienda interrumpir el tratamiento con teriflunomida en los pacientes con alteraciones hepáticas aumentadas más del triple del LSN. Los pacientes con una enfermedad hepática preexistente pueden tener mayor riesgo de desarrollar hepatopatías. Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Los pacientes debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman medicamentos hepatotóxicos.
Ya que teriflunomida está alamente ligada a las proteínas y su unión depende de la concentración de albúmina, se espera que la depuración de teriflunomida sea más lenta en pacientes con hipoalbuminemia, con insuficiencia renal o con otras alteraciones bioquímicas que deben ajustarse en cada caso individual.
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 LODERIX (Teriflunomida) y después de un plazo adecuado de tiempo de siguiendo el inicio del tratamiento y después de un plazo adecuado de tiempo de siguiendo el inicio del tratamiento y durante el tratamiento con teriflunomida.
Infecciones
En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con teriflunomida debe aplazarse hasta que se recuperen.
En estudios controlados mediante placebo, no se observó un aumento de las infecciones graves con teriflunomida. Debido al efecto inmunomodulador de teriflunomida, o un paciente medicamentoso, también cabe esperar que se debe considerar la interrupción del tratamiento con teriflunomida y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos para el paciente individual antes de iniciar cualquier tratamiento posterior. Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con teriflunomida que notifiquen a un médico cualquier signo o síntoma que pueda ser indicativo de infecciones debidas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento con teriflunomida hasta su recuperación.
Se desconoce la seguridad del tratamiento 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 detección de cribado de la tuberculosis, se debe realizar el tratamiento médico estándar antes de empezar el tratamiento con teriflunomida.
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 presentaron durante el tratamiento con teriflunomida. Se desconoce si la EPI es de inicio agudo o si se ha quedado durante el tiempo con una presentación clínica variable; el riesgo de mayor en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con leflunomida. La EPI puede ser fatal. Los casos notificados incluyen casos de pertesiente y diarea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploración adecuada de la EPI, según sea adecuado, para valorar el estado de la enfermedad de los pacientes que sufren síntomas respiratorios de inicio reciente.
Efecto hematológico
Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos (<15% de los niveles basales).
Se recomendó, debe solicitarse un hemograma completo, 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 indique los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).
En pacientes con anemia, leucopenia y trombocitopenia preexistentes, así como en aquellos con riesgo de mielosupresión, o en pacientes que reciben medicamentos previos, la posibilidad de aparición de efectos hematológicos es mayor. Si los efectos se producen, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada por antecedentes que se tomen la teriflunomida en plasma.
En caso de reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada para reducir la exposición sistémica, y se debe realizar un control de la médula ósea.
Reacciones cutáneas
Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida poscomercialización (incluyendo síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). Si se sospecha de una reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y se debe valorar el medicamento con anterioridad a que se produzcan síntomas cutáneos (RMES). En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida.
Si se observan lesiones cutáneas y/o mucosas que hagan sospechar reacciones cutáneas graves, se debe valorar el estado de la piel y/o mucosas, y se debe considerar la clase - eliminar el uso, y se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de teriflunomida. Se debe valorar el estado de la piel y/o mucosas.
Reacciones cutáneas
Se ha notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida poscomercialización (incluyendo síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). Si se sospecha de una reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y se debe valorar el medicamento con anterioridad a que se produzcan síntomas cutáneos (RMES). En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida.
Si se observan lesiones cutáneas y/o mucosas que hagan sospechar reacciones cutáneas graves, se debe valorar el estado de la piel y/o mucosas, y se debe considerar la clase - eliminar el uso, y se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de teriflunomida. Se debe valorar el estado de la piel y/o mucosas.
Vacunas
Se ha notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con teriflunomida. La neuropatía de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con teriflunomida, aunque algunos casos presentaron secuelas. Si un paciente en tratamiento con teriflunomida desarrolla neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con teriflunomida y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

PRECAUCIONES

Abstinencia
Antes del tratamiento
Antes del inicio del tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:
• Presión arterial,
• Niveles de alanina aminotransferasa (ALT/GPT),
• Recuento sanguíneo completo incluyendo fórmula leucocitaria y recuento plaquetario.
Durante el tratamiento
Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorear:
• Presión arterial,
• Niveles de alanina aminotransferasa (ALT/GPT),
• Recuento sanguíneo completo con periodicidad 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, en promedio tarda 8 meses en alcanzar concentraciones inferiores a 0,02 mg/l. Los dos procedimientos de eliminación acelerada reducen la depuración del fármaco, pero pueden demorar hasta 2 días. Se puede utilizar el procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento después de la interrupción de la administración de teriflunomida.
Vacunación
Los ensayos clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivos (los gérmenes vacunados) o antígenos inactivos proporcionó la seguridad y eficaz durante el tratamiento con teriflunomida. El uso de vacunas atenuadas vivas puede conllevar un riesgo de infecciones y por lo tanto, se debe evitar.
Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores
No se ha evaluado la administración conjunta de teriflunomida, no se recomienda su administración simultánea.
No se ha evaluado la administración conjunta de tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores o utilizados para el tratamiento de la EM. Los estudios de seguridad, en los que teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o glatiramer acetato, no mostraron pruebas de una mayor incidencia de efectos adversos durante periodos de hasta seis meses. Los datos de seguridad específicos, para se observó un mayor índice de reacciones adversas en comparación con teriflunomida en monoterapia. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple (EM).
Cambio dosis a la teriflunomida
Según los datos clínicos relacionados con la administración simultánea de teriflunomida y

Embarazo: Existen datos limitados sobre la utilización de LODERIX (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 el tratamiento con teriflunomida y después de la interrupción del tratamiento hasta que el valor de 0,02 mg/l. Durante este período las mujeres deben consultar con el médico para valorar el riesgo de interrumpir o cambiar el método anticonceptivo.

Se debe evitar a la paciente que ante cualquier retraso en la menstruación o cualquier otra razón para sospechar que podría estar embarazada, se debe realizar de inmediato para que se realicen las pruebas de embarazo. En caso de embarazo, el médico y la paciente deben discutir los riesgos del embarazo. Es posible que reduzcan rápidamente el nivel de teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descripto a continuación, en el primer retraso de la menstruación, para reducir el riesgo para el feto.
Se debe realizar un control de los niveles de teriflunomida en sangre y efectuar dos pruebas de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en pacientes con deseo de embarazo, con un intervalo de 1 mes, para asegurarse de que los niveles de teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedar embarazada, se encuentran por debajo del umbral de 0,02 mg/l. Se recomienda esperar un mínimo a 0,02 mg/l, se debe esperar a determinar de nuevo los niveles de teriflunomida en 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
• Administrar 8 g de colestiramina tres veces al día,
• Se administra colestiramina 8 g 3 veces al día durante un período de 11 días o, si esta dosis no es bien tolerada, se puede utilizar colestiramina 4 g, 3 veces al día,
• Alternativamente se puede utilizar 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días.
Se deben repetir dosajes de realizar los procedimientos de eliminación acelerada, es necesario realizarlos 2 pruebas separadas por un intervalo de 1 mes. Si se toma 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 la absorción hormonal de los anticonceptivos orales. Se recomienda esperar 1 mes después de suspender el carbón de los anticonceptivos orales, durante el procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos alternativos.
Lactancia: Los estudios realizados en animales han mostrado que teriflunomida se excreta en la leche materna.
Por ello, no se debe administrar teriflunomida a las mujeres en periodo de lactancia.
Fertilidad: Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad. Aunque no hay suficientes datos en humanos, se se efectuó impacto en la fertilidad masculino o femenina.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de teriflunomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no nula o insignificante. En el caso de reacciones adversas como mareo, que se han notificado con teriflunomida, el comprimido puede afectar la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar adecuadamente puede verse alterada. En tales casos, los pacientes deben evitar conducir y utilizar máquinas.

Uso en Pediatría

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de teriflunomida en niños entre 10 y 18 años. No existe una recomendación de uso específica para teriflunomida en niños de 2 a 10 años para el tratamiento de EM. No se dispone de datos.

REACCIONES ADVERSAS

Un total de 2290 pacientes fueron expuestos a teriflunomida (1155 a teriflunomida 7 mg y 1112 a teriflunomida 14 mg) una vez al día durante un período de meses de un ensayo clínico controlado mediante placebo (ensayo TEMSO) que recibieron teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente, y en estudio comparativo activo (TOWER) 231 pacientes en cada una de los grupos de tratamiento con teriflunomida) en pacientes con formas recurrentes de EM.
Teriflunomida es el metabolito principal de teriflunomida. El perfil de seguridad de teriflunomida 7 mg y 14 mg es cualitativamente similar, y los efectos adversos que se prevén para ambas dosis son cualitativamente similares. Los efectos adversos del 2% al 5% y más frecuentes en los pacientes que recibieron teriflunomida en comparación con placebo, y que se prevén para ambas dosis de teriflunomida, se indican a continuación. El desarrollo de reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con teriflunomida en comparación con placebo. Se considera que estas reacciones están relacionadas con un aumento de la excreción tubular renal y no están relacionadas con los cambios en las funciones glomerulares.

FARMACOCINÉTICA

Absorción
El tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de 1 a 4 horas después de la administración de comprimidos de teriflunomida. La ingesta de teriflunomida con una dieta hipocalórica apenas influye en su absorción (alrededor 10%). Los alimentos no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de LODERIX (Teriflunomida).
De los parámetros farmacocinéticos predichos medidos calculados a partir del estudio de dosis múltiples, se prevé que la exposición a la teriflunomida en estado estacionario varía aproximadamente 2 veces entre los individuos con una absorción sistémica (ej. área), aproximadamente 100 días - 3,5 meses para obtener el 50% de las concentraciones estacionarias y el volumen aparente de distribución del AUC es de aproximadamente 34 veces.
Distribución
LODERIX (Teriflunomida) se distribuye principalmente Ligada a las proteínas plasmáticas (>99%), probablemente albúmina, y se distribuye principalmente en el plasma. El volumen de distribución de en 11 litros que da una cinética aproximadamente lineal (1%). No obstante, esto parece ser una substitución, ya que se observó una disminución de la concentración de teriflunomida.
Metabolismo
LODERIX (Teriflunomida) se metabiliza de forma moderada y es la principal parte circulante derivada de la forma activa. La principal forma de biotransformación en humanos, sendo la oxidación una forma menos. Las formas secundarias implican hidrolisis y glucuronidación.
Eliminación
LODERIX (Teriflunomida) se excreta por el tracto gastrointestinal principalmente a través de la bilis y en menor medida por la orina. Después de una dosis oral de dieta, LODERIX (Teriflunomida) es un sustrato del transportador de salida BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) en humanos. Se ha excretado el 60.1% de la dosis administrada en las heces (37.2% y la otra 22.8%). Luego de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina, se recuperó un 23.1% adicional (principalmente en las heces). Según la pendiente individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo Popcfm de teriflunomida, se estima que la vida media de LODERIX (Teriflunomida) es de aproximadamente terminal fue de aproximadamente 18 días con límites de confianza de 14 días. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de teriflunomida es de aproxi.e de 30,5 mlh.
Procedimiento de eliminación acelerado: colestiramina y carbón activado
Un procedimiento de eliminación acelerada administrando 8 g de colestiramina mediante la administración de colestiramina y carbón activado, presumiblemente mediante la interrupción de los procesos de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, o 2 g de colestiramina y carbón activado 4 veces al día, demostraron que en el caso del tratamiento, han mostrado que estas disminuciones fueron efectivas a la hora de acelerar la eliminación de teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en sus concentraciones plasmáticas en 2 días. Según la pendiente individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo Popcfm de teriflunomida, se estima que la vida media de LODERIX (Teriflunomida) es de aproximadamente terminal fue de aproximadamente 2 días con límites de confianza de 14 días. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de teriflunomida es de aproxi.e de 30,5 mlh.
Procedimiento de eliminación acelerado: colestiramina y carbón activado
Un procedimiento de eliminación acelerada administrando 8 g de colestiramina mediante la administración de colestiramina y carbón activado, presumiblemente mediante la interrupción de los procesos de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de teriflunomida medidas durante un procedimiento de 11 días para acelerar la eliminación de teriflunomida con 8 g de colestiramina tres veces al día, o 2 g de colestiramina y carbón activado 4 veces al día, demostraron que en el caso del tratamiento, han mostrado que estas disminuciones fueron efectivas a la hora de acelerar la eliminación de teriflunomida, provocando un descenso de más del 98% en sus concentraciones plasmáticas en 2 días. Según la pendiente individual de parámetros farmacocinéticos que utilizan el modelo Popcfm de teriflunomida, se estima que la vida media de LODERIX (Teriflunomida) es de aproximadamente terminal fue de aproximadamente 2 días con límites de confianza de 14 días. Luego de una administración IV única, la depuración corporal total de teriflunomida es de aproxi.e de 30,5 mlh.
Linealidad/ No linealidad
La exposición sistémica aumenta de forma proporcional a la dosis tras la administración de dosis orales de teriflunomida de 7 a 14 mg.
Características especiales
Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve y moderada no afecta a la farmacocinética de LODERIX (Teriflunomida). Por lo tanto, no sería necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Insuficiencia renal: La insuficiencia renal grave no afecta a la farmacocinética de LODERIX (Teriflunomida). Por lo tanto, no sería necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave.
Sexo, edad, peso corporal: No se conocen características específicas de sexo, edad, peso corporal que tengan un efecto clínicamente relevante sobre los parámetros farmacocinéticos de teriflunomida.
Teriflunomida no fue mutagénica in vitro ni clastogénica in vivo. La teriflunomida interfiere con el metabolismo de los nucleótidos de pirimidina, que es el bloqueo de la combinación de nucleótidos incorporados por la farmacología de la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH), que puede ser genotóxica para los linfocitos sensibles a la inhibición de la síntesis de pirimidina.
No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.
Hubo un aumento significativo de la incidencia de fetos con defectos adversos de teriflunomida en todas especies mamíferas, incluyendo el desarrollo del esqueleto y el crecimiento fetal en ratas y conejas preñadas que recibieron dosis de teriflunomida que también provocaron toxicidad materna significativa con ratas hembra sin trabar. Teriflunomida fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis que están dentro del rango terapéutico. Los estudios con mas sensibles a la teratología por parte, la toxicidad que humanos, observaciones adicionales indicaron una exposición equivalente o inferior a la exposición humana a la dosis terapéutica.
Teriflunomida no fue mutagénica in vitro ni clastogénica in vivo. La teriflunomida interfiere con el metabolismo de los nucleótidos de pirimidina, que es el bloqueo de la combinación de nucleótidos procesados por la farmacología de la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHO-DH), que puede ser genotóxica para los linfocitos sensibles a la inhibición de la síntesis de pirimidina.
No se observaron evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.
Hubo un aumento significativo de la incidencia de fetos con defectos adversos de teriflunomida en todas especies mamíferas, incluyendo el desarrollo del esqueleto y el crecimiento fetal en ratas y conejas preñadas que recibieron dosis de teriflunomida que también provocaron toxicidad materna significativa con ratas hembra sin trabar. Teriflunomida fue embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis que están dentro del rango terapéutico. Los estudios con mas sensibles a la teratología por parte, la toxicidad que humanos, observaciones adicionales indicaron una exposición equivalente o inferior a la exposición humana a la dosis terapéutica.

Teriflunomida y anticoagulantes
Hubo un incremento de la Ratio y AUC medios del cefaclor (1.43 y 1.54 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Es que sugiere que teriflunomida inhibe el OAT3 in vivo. Por lo tanto, se recomienda tener cuidado si se administra teriflunomida junto con medicamentos que se eliminan por el túbulo renal como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, zidovudina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, metotrexato, metotrexato y zidovudina.
Efecto de teriflunomida en BCRP y en sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos 81 y 83 (OATP1B1/ 83)
Hubo un incremento de la Cmax y AUC medios del cefaclor (1.43 y 1.54 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Es que sugiere que teriflunomida inhibe el OAT3 in vivo. Por lo tanto, se recomienda tener cuidado si se administra teriflunomida junto con medicamentos que se eliminan por el túbulo renal como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacina, zidovudina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, metotrexato, metotrexato y zidovudina.
Efecto de teriflunomida en BCRP y en sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos 81 y 83 (OATP1B1/ 83)
Hubo un incremento de la Cmax y AUC medios del rosuvastina (2.65 y 2.51 veces respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Es que sugiere que teriflunomida inhibe el OATP1B1 in vivo. Por lo tanto, se recomienda tener cuidado si se administra teriflunomida junto con medicamentos que se eliminan por el hígado como rosuvastina, pitavastina, metotrexato, lopinavir, saquinavir, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, rosuvastina, dexmetilfenidato, pitavastina, fitoestrol, nateglinida, repaglinida, rifampicina, la administración conjunta de teriflunomida y rosuvastina 10 mg una vez al día durante 7 días. Se observaron a los pacientes también que se observaron aumentos y mínimos de exposición excesiva a los medicamentos y considerar la reducción de la dosis de rosuvastina.

Teriflunomida, anticoagulantes
Uso en hemofilia: Se considera un riesgo de toxicidad embriofetal medios por el hombre a través del tratamiento con LODERIX (Teriflunomida) es bajo.

© 2020-01 CASASCO S.A.C.

Embarazo: Existen datos limitados sobre la utilización de LODERIX (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 el tratamiento con teriflunomida y después de la interrupción del tratamiento hasta que el valor de 0,02 mg/l. Durante este período las mujeres deben consultar con el médico para valorar el riesgo de interrumpir o cambiar el método anticonceptivo.

Se debe evitar a la paciente que ante cualquier retraso en la menstruación o cualquier otra razón para sospechar que podría estar embarazada, se debe realizar de inmediato para que se realicen las pruebas de embarazo. En caso de embarazo, el médico y la paciente deben discutir los riesgos del embarazo. Es posible que reduzcan rápidamente el nivel de teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de eliminación acelerada descripto a continuación, en el primer retraso de la menstruación, para reducir el riesgo para el feto.
Se debe realizar un control de los niveles de teriflunomida en sangre y efectuar dos pruebas de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en pacientes con deseo de embarazo, con un intervalo de 1 mes, para asegurarse de que los niveles de teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedar embarazada, se encuentran por debajo del umbral de 0,02 mg/l. Se recomienda esperar un mínimo a 0,02 mg/l, se debe esperar a determinar de nuevo los niveles de teriflunomida en 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 acelerado
• Administrar 8 g de colestiramina tres veces al