

FUNOMID

Teriflunomida 14 mg

Comprimidos Recubiertos

VENTA BAJO RECETA
Vía Oral

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUAL-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, Polietilenoglicol 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. La mediana de vida media tras una 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 albumina, 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 excretó 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 la EM, la t_{1/2} fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg.

Tras una sola administración IV, la eliminación total de la 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. Se recomienda el procedimiento de reabsorción en el intestino. Las concentraciones de teriflunomida disminuyen de forma constante 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 carbón activado dos veces al día tras el cese del tratamiento, han mostrado que estas dosis favorecen eficacia a la hora de acelerar la eliminación de la teriflunomida, provocando un descenso del 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 (<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.

- 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.

Poseología

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

No se evalúan 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 infantil

No se han 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 están utilizando un método anticonceptivoiable 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 periodo 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 resuelve.

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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Monitoreo:

- Antes del tratamiento
Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:
• Presión arterial
• Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT)
• Coagulación sanguínea completa 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 terapéuticos

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 especialmente porque si muestran 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 la concentración de albúmina, se espera que las concentraciones de teriflunomida libre en plasma aumenten en pacientes con hipoproteinemia, por ejemplo, con síndrome nefrótico. Teriflunomida no debe utilizarse en pacientes con hipoproteinemia.

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 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. 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 iniciar. Debido a su actividad semivida corta, 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 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 preexistente en el tratamiento con FUNOMID, el compuesto original de teriflunomida. El riesgo de padecer EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI. Los pacientes en tratamiento con FUNOMID:

• El riesgo de suceder de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento con una presión arterial alta. EPI puede resultar mortal. Los síntomas pulmonares, de nueva aparición o empeoramiento de los mismos, como los persistentes 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 alteraciones hematológicas graves, incluyendo pancytopenia, 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 epidémica tóxica).

En pacientes tratados con Leflunomida, el compuesto original, también se han notificado casos muy raros de reacciones con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson o Necrólisis epidémica 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 reexpresarse a teriflunomida.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con teriflunomida. La aparición de los síntomas mejoraría tras interrumpir el tratamiento con teriflunomida. Sin embargo, hubo una gran 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

Los estudios clínicos publicados han mostrado que la vacunación con neointerferones inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (reexpozición) 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 administra de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatiramer durante períodos 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