

**SIM EXPRESS**  
**Información dirigida a los profesionales de la salud**  
**Teriflunomida**

Agente para el Sistema Nervioso Central. Inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias. Código ATC: L04AA31

**Mecanismo de acción**

La *teriflunomida* es el metabolito activo principal de la leflunomida. Inhibe de forma selectiva y reversible la dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima mitocondrial necesaria para la síntesis de *ново* de las pirimidinas. Como consecuencia, la *teriflunomida* bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados que necesitan la síntesis de *ново* de la pirimidina para expandirse.

Aunque el mecanismo de acción exacto en la esclerosis múltiple (indicación de la *teriflunomida*) es desconocido, su acción puede implicar una reducción de linfocitos activados en el Sistema Nervioso Central (SNC).

**Dosificación**

**Adultos**

*Tratamiento de pacientes con formas reincidentes de esclerosis múltiple*

La dosis recomendada es de: 14 mg, vía oral, una vez al día.

**Niños**

El uso del fármaco en pacientes menores de 18 años de edad no está recomendado; la seguridad y eficacia de la *teriflunomida* no han sido determinadas en la población pediátrica.

**Poblaciones especiales**

*Insuficiencia renal:* no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa.

*Insuficiencia hepática:* no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. *Teriflunomida* está contraindicada en la insuficiencia hepática severa.

*Procedimiento de eliminación acelerada del fármaco:* se recomienda en pacientes que experimentaron toxicidad grave (por ejemplo, lesión hepática) y en las mujeres en edad fértil que quieren quedar embarazadas luego de interrumpir la terapia con *teriflunomida*.

Hay 2 **regímenes** que logran disminuir las concentraciones plasmáticas en más de un 98%.

- colestiramina 8 g, vía oral, cada 8 horas, durante 11 días (4 g, vía oral, cada 8 horas, puede utilizarse si la dosis más alta no es tolerada); o
- carbón activado en polvo 50 g, vía oral, cada 12 horas, durante 11 días.

Si cualquiera de los regímenes es mal tolerado, los días de tratamiento no tienen que ser consecutivos, a menos que se necesite una rápida eliminación.

Sin el procedimiento de eliminación acelerada, el fármaco puede tardar hasta 2 años (promedio 8 meses) para disminuir la concentración plasmática de *teriflunomida* a menos de 0,02 mg/L (nivel asociado con un riesgo mínimo).

### **Farmacocinética**

*Absorción:* no se observaron efectos clínicamente significativos de los alimentos sobre la farmacocinética de *teriflunomida*. Se puede administrar con o sin alimentos.

*Distribución:* se une a proteínas plasmáticas en más del 99% y es principalmente distribuido en el plasma.

*Metabolismo:* principalmente por hidrólisis; las vías secundarias incluyen la oxidación, N - acetilación y la conjugación con sulfato.

La *teriflunomida* es inductor del Cit. P1A2 e inhibidor de los transportadores de recaptación de aniones orgánicos OATP1B1 y OAT3, del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) y del transportador de eflujo o proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, Breast Cancer Resistant Protein). La *teriflunomida* es un sustrato de la BCPR.

*Excreción:* el 22,6 % de la dosis administrada de *teriflunomida* se excreta en la orina en forma de metabolitos durante 21 días y el 37,5 % en las heces; un porcentaje adicional del 23,1 % se recuperó en las heces después de un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina.

La ruta primaria de eliminación del fármaco en forma inalterada es a través de la excreción biliar directa.

*Tiempo de vida media:* en promedio fue de 18 y 19 días después de múltiples dosis de *teriflunomida* 7 y 14 mg, respectivamente.

### **Efectos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* hipertensión (3-4%), muerte.

*Efectos dermatológicos:* alopecia (10-13%). Dado que con el uso de leflunomida se reportaron casos de síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, se espera un riesgo similar con el uso de *teriflunomida*.

*Efectos endócrino-metabólicos:* hipofosfatemia con niveles de fósforo en suero de al menos 0,6 mmol/L (4%); hipofosfatemia con niveles de fósforo en suero entre 0,3 mmol/L y menos de 0,6 mmol/L (18%).

*Efectos gastrointestinales:* diarrea (13-14%), náuseas (8-11%).

*Efectos hematológicos:* en los ensayos clínicos se han producido disminución del recuento de plaquetas basal de aproximadamente el 10 % promedio y de glóbulos blancos de aproximadamente el 15 % promedio. Linfocitopenia (10-12%), neutropenia (4-16%).

*Efectos hepáticos:* en los ensayos clínicos se notificaron casos de reactivación de hepatitis por citomegalovirus.

Aumento de las enzimas hepáticas (13-15%).

Se han reportado daño hepático severo e insuficiencia hepática fatal durante el tratamiento con leflunomida, se espera un riesgo similar para *teriflunomida*.

*Efectos musculoesqueléticos:* artralgia (6-8%).

*Efectos neurológicos:* dolor de cabeza (16-18%), parestesia (8-9%), neuropatía periférica (1,4-1,9%).

*Efectos renales:* aumento de la creatinina sérica (0,6-0,8%).

*Efectos respiratorios:* dado que con el uso de la leflunomida se ha informado enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo las de nueva aparición y empeoramiento de enfermedad

preexistente (en cualquier momento durante el tratamiento), se espera un riesgo similar con *teriflunomida*.

*Otros:* en los ensayos clínicos se reportó un caso fatal de sepsis por *Klebsiella pneumoniae*, luego de 1,7 años de tratamiento; también tuberculosis.

### **Embarazo**

*Teriflunomida* ha sido clasificada por la **FDA** como **categoría X** en el embarazo, en todos los trimestres (estudios en seres humanos y animales han demostrado anormalidades fetales o existe evidencia de riesgo fetal basados en experiencias humanas, o ambos; y el riesgo de su uso en mujeres embarazadas claramente supera cualquier posible beneficio). Es por ello que *teriflunomida* está **contraindicada en mujeres que están o pueden estar embarazadas**. No obstante se desconoce si atraviesa la placenta humana.

En base a datos en animales, la *teriflunomida* puede aumentar el riesgo de muerte fetal o provocar efectos teratogénicos. Previo al inicio del tratamiento debe excluirse el embarazo y debe confirmarse el uso de un método anticonceptivo confiable. Debe evitarse el embarazo durante el tratamiento con *teriflunomida* y hasta la eliminación total del fármaco del organismo luego de haber estado en tratamiento con el fármaco.

Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil acerca del potencial de riesgo grave para el feto. Si durante el tratamiento se produce algún retraso en el inicio de la menstruación o si se sospecha embarazo, la mujer debe contactarse con su médico inmediatamente. La rápida disminución de los niveles plasmáticos de metabolitos activos a través de procesos de eliminación acelerada puede disminuir el riesgo fetal.

La *teriflunomida* se ha detectado en el semen humano. Para reducir al mínimo cualquier riesgo teratogénico, los hombres que deseen tener hijos deben interrumpir el tratamiento con *teriflunomida* y someterse a los procesos de eliminación acelerada.

### **Lactancia**

La evidencia disponible y/o los consensos de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo del lactante cuando la madre se administra *teriflunomida*.

Se desconoce si *teriflunomida* se excreta en la leche materna humana, sí se ha detectado en la leche de ratas lactantes; por lo tanto, se debe decidir si se suspende la lactancia o se interrumpe el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### **Precauciones**

- Puede ocurrir daño hepático severo, incluso fatal; se recomienda el monitoreo del paciente y si se sospecha daño hepático se debe discontinuar el tratamiento y aplicar el procedimiento de eliminación acelerada. El uso concomitante con fármacos hepatotóxicos puede aumentar el riesgo de daño hepático.

- Los pacientes con enfermedad hepática preexistente pueden tener mayor riesgo de aumento de las transaminasas séricas.

- Evitar su uso en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica o en aquéllos con niveles de transaminasa ALT (GPT) superior a 2 veces el valor basal normal.

- Determinar los niveles de transaminasa y bilirrubina dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento con *teriflunomida*. Controlar los niveles de ALT al menos una vez al mes durante seis meses después de comenzar el tratamiento.

- Se debe excluir el embarazo antes del tratamiento y evitarlo mientras se administra el fármaco, dado que se pueden producir efectos teratogénicos.

- Se reportaron aumentos de la presión sanguínea, se recomienda su monitoreo antes de comenzar el tratamiento y periódicamente en lo sucesivo.
- Si se manifiesta Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, se debe dejar de utilizar el fármaco y realizar el procedimiento de eliminación acelerada.
- Dado que produce depleción de las células sanguíneas, se recomienda el monitoreo hematológico.
- El uso concomitante con tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de toxicidad hematológica; el monitoreo de los parámetros está recomendado.
- Realizar un hemograma completo dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento. El control adicional debe realizarse en función de los signos y los síntomas de infección.
- No iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones agudas o crónicas activas.
- No se recomienda su uso en pacientes con inmunodeficiencia grave, enfermedad de la médula ósea o infección grave no controlada, debido a un aumento del riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas.
- Si se presentan infecciones graves (reactivación de hepatitis por citomegalovirus, tuberculosis o sepsis por *Klebsiella pneumoniae*) que podrían conducir a la muerte, se debe considerar la suspensión del tratamiento y la eliminación acelerada del fármaco.
- En caso de neuropatía periférica, puede ser necesario interrumpir el tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación acelerada. Los pacientes de mayor riesgo de neuropatía periférica son las personas mayores de 60 años, pacientes diabéticos y con el uso concomitante de medicamentos neurotóxicos.
- Las mujeres en edad fértil deberían someterse a un procedimiento de eliminación acelerada al suspender el tratamiento, dado el riesgo de embarazo.
- Pueden ocurrir casos de tuberculosis de nueva aparición o empeoramiento de la enfermedad pulmonar intersticial, se recomienda el seguimiento del paciente y la interrupción y eliminación acelerada del fármaco, si es necesario. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una prueba cutánea de tuberculina a los pacientes para determinar si presentan infección latente de tuberculosis.
- No se recomienda el uso de vacunas con agentes vivos durante o después de la finalización de la terapia.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a *teriflunomida* o a cualquiera de los componentes del producto.
- Uso concomitante con leflunomida.
- Insuficiencia hepática severa.
- Embarazo o probabilidad de embarazo.

### **Indicaciones Terapéuticas**

*Usos aprobados por la ANMAT:*

Para el tratamiento de pacientes con formas reincidentes de esclerosis múltiple.

*Usos aprobados por la FDA:*

Para el tratamiento en adultos de formas recidivantes de esclerosis múltiple.

## Producto comercializado en Argentina que contiene *teriflunomida*

Producto comercial	Laboratorio
Aubagio®	Genzyme de Argentina S.A.

### Bibliografía

- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. Teriflunomida. Aubagio®. Prospecto. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul> (Fecha última consulta: 06/04/2015)
- Micromedex Inc-2015