KLAMY®

(teriflunomida)

Natcofarma do Brasil Ltda.

Comprimido Revestido 14mg

Klamy®

teriflunomida

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Klamy® 14mg

APRESENTAÇÃO

Klamy é apresentado na forma farmacêutica de comprimido revestido de 14 mg em embalagens com 30 e 300 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 14 mg de teriflunomida.

Excipientes: lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, hiprolose, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio. O revestimento do comprimido é composto de hipromelose, dióxido de titânio, talco, macrogol e azul de indigotina 132, laca de alumínio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Teriflunomida está indicado no tratamento de pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla para reduzir a frequência das exacerbações clínicas e para retardar o acúmulo de incapacidade física.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de KLAMY foi demonstrada em dois estudos fase 3, controlados com placebo, em pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla, e um estudo fase 3, controlado com placebo, em pacientes com esclerose múltipla recente (isto é, com o primeiro episódio clínico).

O estudo 1 (EFC6049/TEMSO), duplo cego, controlado com placebo, avaliou doses únicas diárias de teriflunomida 7 mg e 14 mg, em pacientes com formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR) durante 108 semanas. Todos os pacientes apresentavam o diagnóstico definitivo de esclerose múltipla (EM), exibindo um curso clínico de recidivas com ou sem progressão, com pelo menos uma recidiva no ano anterior ao estudo ou, pelo menos duas recidivas nos dois anos anteriores ao estudo.

Os indivíduos não tinham recebido interferon-beta por pelo menos 4 meses, ou qualquer outra medicação para EM por pelo menos 6 meses antes de entrar no estudo, nem foi permitido o uso destes medicamentos durante o estudo. Avaliações neurológicas foram realizadas na triagem, a cada 12 semanas até a semana 108 e em visitas não agendadas por suspeita de recidiva. Ressonância magnética de imagem (MRI) foi realizada na triagem, e nas semanas 24, 48, 72 e 108. O desfecho primário foi a taxa anual de recidivas (ARR).

Um total de 1088 pacientes com EMR foram randomizados para receber 7 mg (n=366) ou 14 mg (n=259) de teriflunomida ou placebo (n=363). Na inclusão, os pacientes tinham uma pontuação ≤ 5,5 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS). A idade média da população do estudo foi de 37,9 anos, a duração média da doença foi de 5,33 anos, e a média do EDSS basal foi de 2,68.

Um total de 91,4% apresentava EM recorrente-remitente (EMRR) e 8,6% tinham a forma de EM progressiva com recidivas. O tempo médio com placebo foi de 631 dias, com 7 mg de KLAMY foi de 635 dias, e com 14 mg de KLAMY foi de 627 dias.

A ARR foi significativamente reduzida em pacientes tratados com 7 mg ou 14 mg de KLAMY, comparado com os pacientes que receberam placebo (Tabela 1). Houve uma redução consistente na ARR, observada nos subgrupos definidos por sexo, idade, terapia anterior da EM, e atividade basal da doença.

O risco de progressão da incapacidade sustentada por 12 semanas (conforme avaliado pelo aumento de, pelo menos 1 ponto, do EDSS basal ≤ 5,5, ou o aumento de 0,5 ponto para aqueles com EDSS basal > 5,5) foi estatisticamente menor apenas no grupo da teriflunomida 14 mg comparado com o placebo (Tabela 1 e Figura 1).

O efeito da teriflunomida em diversas variáveis de imagem na Ressonância Magnética (MRI) foi avaliado, incluindo o volume total de lesões T2 e lesões T1 hipointensas. A mudança no volume total das lesões comparado com o basal foi significativamente menor no grupo 7 mg e 14 mg do que no grupo placebo. Pacientes tratados com teriflunomida tiveram, significativamente menos lesões realçadas por gadolínio por imagem ponderada T1 do que aqueles no grupo placebo (Tabela 1).

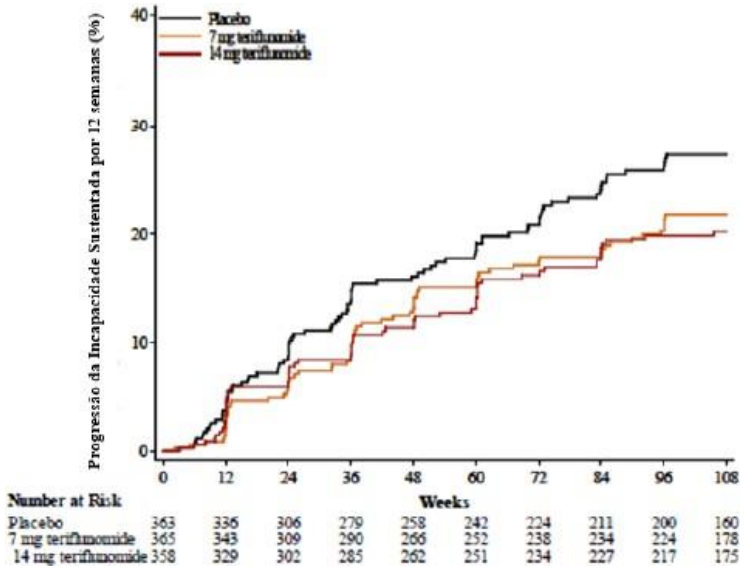
Tabela 1: Resultados clínicos e de MRI do Estudo EFC6049/TEMSO

	KLAMY 14 mg (N=358)	KLAMY 7 mg (N=365)	Placebo (N= 363)
Desfechos Clínicos			
Taxa Anual de Recidivas (desfecho primário)	0,369 (*p*=0,0005)	0,370 (*p*=0,0002)	0,539
Redução do risco relativo	31%	31%	
Porcentagem de pacientes que permaneceram semrecidivas na semana 108	56,5% (*p*=0,0030)	53,7% (*p*=0,0104)	45,6%
Porcentagem de progressão da incapacidade na semana108	20,2% (*p*=0,028)	21,7% (*p*=0,084)	27,3%
Razão de azar	0,70	0,76	
Redução do risco relativo	30%	24%	
Desfecho MRI			
Alteração média do volume total de lesões[1] basal (mL)na semana 108	0,345 (*p*=0,0003)[2]	0,755 (*p*=0,0317)[2]	1,127
Porcentagem de alteração relativa ao placebo	69%	33%	
Número médio de lesões T1 realçadas por gadolínio por imagem	0,261 (*p*<0,0001)	0,570 (*p*<0,0001)	1,331
Redução relativa	80%	57%	

[1] Volume total de lesões: soma das lesões T2 e T1 hipointensas, volume em mL.

[2] Valores de *p* baseados na raiz cúbica transformada dos dados para volume total de lesões.

Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier do tempo de progressão da incapacidade sustentada por 12semanas – população intenção de tratar



Resultados de seguimento a longo prazo do estudo TEMSO de segurança da extensão de longo prazo (tratamento mediano total com duração aproximada de 5 anos, duração máxima do tratamento aproximadamente 8,5 anos) não evidenciou dados de segurança novos ou inesperados.

O estudo 2 (EFC10531/TOWER), duplo cego, controlado com placebo, avaliou doses únicas diárias de teriflunomida 7 mg e 14 mg em pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR), com duração média do tratamento de, aproximadamente, 18 meses. Todos os pacientes tinham o diagnóstico definitivo de EM, exibindo um curso clínico de recidivas com ou sem progressão, com pelo menos 2 recidivas durante os 2 anos anteriores ao estudo.

Os indivíduos não haviam recebido interferon-beta, ou qualquer outro medicamento para EM, nos últimos 3 meses anteriores à inclusão no estudo, e nenhum destes medicamentos foi permitido durante o estudo. Avaliações neurológicas foram realizadas na triagem, a cada 12 semanas até o final do estudo, e em visitas não agendadas por suspeita de recidiva. O desfecho primário era a taxa anual de recidivas (ARR).

Um total de 1169 pacientes foram randomizados para receber 7 mg (n=408) ou 14 mg (n=372) de teriflunomida ou placebo (n=389). A idade média foi de 37,9 anos, a duração média da doença foi de 5,16 anos, e a média do EDSS basal foi de 2,7 (mediana do EDSS basal foi 2,50). A maioria dos pacientes apresentava EM recorrente-remitente (97,5%). O tempo médio com placebo foi de 571dias, com KLAMY 7 mg foi de 552 dias, e com KLAMY 14 mg foi de 567 dias.

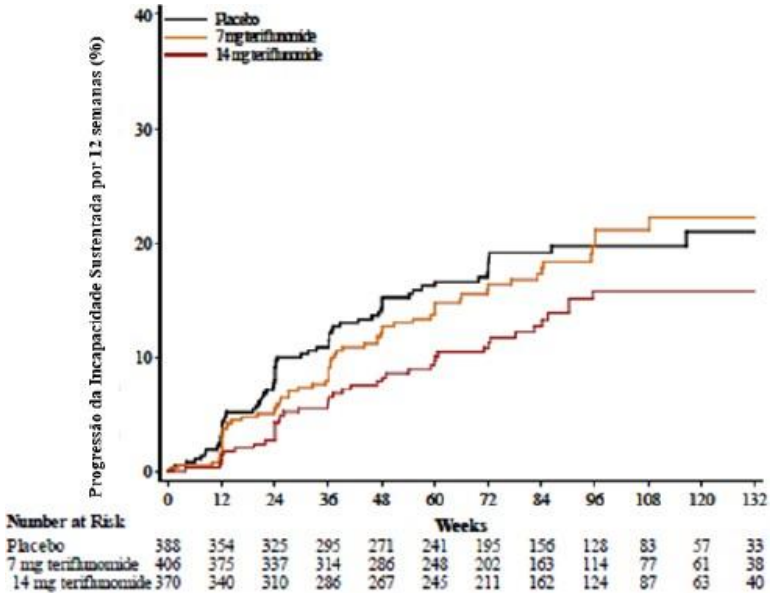
A ARR foi reduzida significativamente em pacientes tratados com 14 mg de KLAMY, comparado com os pacientes que receberam placebo (Tabela 2). Houve uma redução consistente na ARR, observada nos subgrupos definidos por sexo, idade, terapia anterior de EM, e atividade basal da doença.

O risco de progressão da incapacidade sustentada por 12 semanas (conforme avaliado pelo aumento de, pelo menos 1 ponto, do EDSS basal ≤ 5,5, ou o aumento de 0,5 ponto para aqueles com EDSS basal > 5,5) foi significantemente menor apenas no grupo de teriflunomida 14 mg comparado com placebo (Tabela 2 e Figura 2).

Tabela 2: Resultados clínicos do Estudo EFC10531/TOWER

	KLAMY 14 mg (N=370)	KLAMY 7 mg (N=407)	Placebo (N= 388)
Desfechos Clínicos			
Taxa anual de recidivas (desfecho primário)	0,319 (*p*=0,0001)	0,389 (*p*=0,0189)	0,501
Redução do risco relativo	36,3%	22,3%	
Porcentagem de pacientes que permaneceram sem recidivas na semana 108	57,1% (*p*<0,0001)	58,2% (*p*=0,0016)	46,8%
Porcentagem da progressão da incapacidade na semana 108	15,8% (*p*=0,044)	21,1% (*p*=0,762)	19,7%
Razão de azar	0,69	0,96	
Redução do risco relativo	31%	4%	

Figura 2: Gráfico Kaplan-Meier do tempo para a progressão da incapacidade sustentada por 12semanas – população com intenção de tratar



O Estudo 3 (EFC6260/TOPIC), duplo cego, controlado com placebo, avaliou doses únicas diárias de teriflunomida 7 mg e 14 mg por até 108 semanas em pacientes com EM recente (isto é, com o primeiro episódio clínico). Os pacientes apresentaram o primeiro evento neurológico num período de 90 dias da randomização, com 2 ou mais lesões T2, com pelo menos 3 mm de diâmetro que são característicos de EM. O desfecho primário foi o tempo para o segundo episódio clínico (recidiva).

Um total de 618 pacientes foram randomizados para receber 7 mg (n=205) ou 14 mg (n=216) de teriflunomida ou placebo (n=197). A idade média da população do estudo foi de 32,1 anos e o tempo médio desde o primeiro evento neurológico foi de 1,85 meses, 59,1% dos pacientes entraram no estudo com um episódio monofocal, e 40,9% com um episódio multifocal. O tempo médio com placebo foi de 464 dias, com KLAMY 7 mg foi de 464 dias, e com KLAMY 14 mg foi de 493 dias.

O risco do segundo episódio clínico foi reduzido de forma estatisticamente significativa no grupo de 7 mg e 14 mg de teriflunomida, comparado com o placebo (Tabela 3 e Figura 3).

O risco do segundo episódio clínico, ou uma nova lesão na MRI (uma nova lesão T1 ou T2 realçada por gadolínio), foi reduzida de forma estatística e significante no grupo de teriflunomida 7mg e 14 mg, comparados com placebo (Tabela 3 e Figura 3).

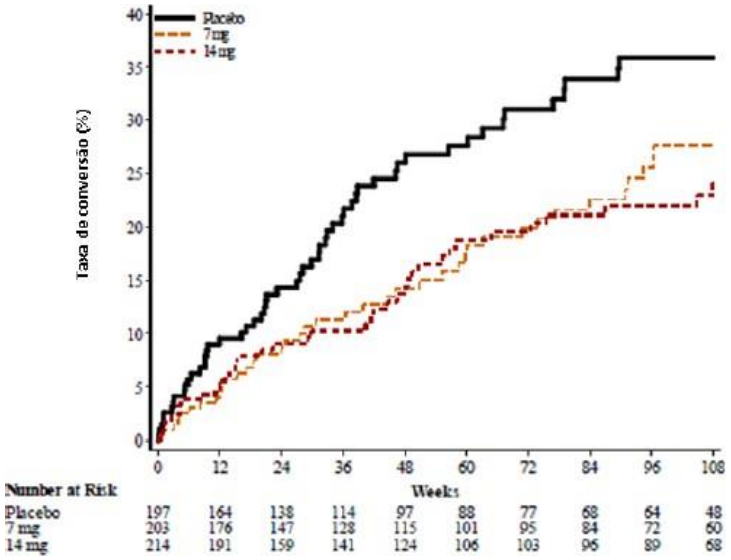
Tabela 3: Resultados clínicos e de MRI do EFC6260/TOPIC

	KLAMY 14 mg (N=214)	KLAMY 7 mg (N=203)	Placebo (N= 197)
Desfechos Clínicos			
Porcentagem de pacientes que permaneceram sem umsegundo episódio clínico na semana 108 (desfecho primário)	76,0% (*p*=0,0087)	72,4% (*p*=0,0271)	64,1%
Razão de azar	0,574	0,628	
Porcentagem de pacientes que permaneceram sem um segundo episódio clínico e sem nova lesão MRI nasemana 108	28,5% (*p*=0,0003)	26,7% (*p*=0,0020)	13,0%
Razão de azar	0,651	0,686	
Desfecho MRI			
Alteração média do volume total de lesões[1] basal (mL) na semana 108	0,227 (*p*=0,0374)[2]	0,047 (*p*=0,7789)[2]	0,202
Número médio de lesões T1 realçadas por gadolínio por imagem	0,395 (*p*=0,0008)	0,749 (*p*=0,4366)	0,953

[1] Volume total de lesões: soma das lesões T2 e T1 hipointensas, volume em mL.

[2] Valores de *p* baseados na raiz cúbica transformada dos dados para volume total de lesões.

Figura 3: Gráfico Kaplan-Meier do tempo para o segundo episódio clínico –população com intenção de tratar (EFC6260/TOPIC)



O efeito da teriflunomida na atividade MRI também foi demonstrada em um quarto estudo, 2001, randomizado, duplo cego, controlado com placebo, com pacientes com EM com recidivas. Um total de 179 pacientes foi tratado com o dobro da dose usual na primeira semana e, depois, recebeu 7 mg (n=61) ou 14 mg (n=57) de teriflunomida ou placebo (n=61) para o restante do período de 36 semanas de tratamento. O desfecho primário foi o número médio de lesões únicas ativas/MRI durante o tratamento. O exame RMI foi realizado no início, semana 6, semana 12, semana 18, semana 24, semana 30 e semana 36. O resultado demográfico basal foi consistente em todos os grupos de tratamento. O número médio de lesões ativas únicas por MRI do cérebro, durante o período das 36 semanas de tratamento, foi menor nos pacientes tratados com teriflunomida 14 mg (0,98) e 7 mg (1,06) quando comparado com placebo (2,69), sendo que a diferença foi estatisticamente significante para ambos (p=0,0052 e p=0,0234, respectivamente).

A eficácia da teriflunomida foi comparável com a de um interferon subcutâneo beta-1a (na dose recomendada de 44 µg três vezes por semana) em 324 pacientes randomizados em um estudo (TENERE) com duração mínima de tratamento de 48 semanas (máximo de 114 semanas). O risco de falha (surto confirmado ou interrupção do tratamento permanente, o que vier primeiro) foi o desfecho primário. Teriflunomida 7 mg e 14 mg/dia não foram estatisticamente superiores ao interferon beta-1a no desfecho primário. A estimativa percentual de pacientes com falha terapêutica na 96ª semana utilizando o método de Kaplan-Meier foi de 58,8% versus 44,4% (teriflunomida 7 mg versus grupo interferon beta 1a, p = 0.5190) e 41,1% versus 44,4% (teriflunomida 14 mg versus grupo interferon beta-1a, p = 0.5953).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1293-303.
2. Freedman MS; Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: therapeutic utility. Ther Adv Chronic Dis. 2013. Sep 4;4(5):192-205.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A teriflunomida é um agente imunomodulador com propriedades anti-inflamatórias que inibe de forma seletiva e reversível a enzima mitocondrial diidroorotato desidrogenase (DHO-DH), necessária para a síntese *de novo* de pirimidina. Como consequência, a teriflunomida bloqueia a proliferação dos linfócitos estimulados que necessitam da síntese *de novo* de pirimidina para expandir. O mecanismo exato pelo qual a teriflunomida exerce o seu efeito terapêutico na esclerose múltipla, não é totalmente conhecido, porém, pode incluir a redução do número de linfócitos ativados no sistema nervoso central. É provável que a teriflunomida diminua na periferia o número de linfócitos ativados disponíveis para migrarem para o sistema nervoso central.

Potencial para prolongar o intervalo QT:

No estudo realizado com pacientes sadios controlados com placebo através de QT, a teriflunomida, em concentrações médias do estado de equilíbrio, não demonstrou qualquer potencial para prolongamento do intervalo QTcF comparado com o placebo: o maior tempo de diferença média pareado entre a teriflunomida e o placebo foi de 3,45 ms, com limite superior de IC 90% sendo 6,45 ms. Adicionalmente, nenhum valor de QTcF foi ≥ 480 ms e nenhuma alteração da linha basal foi > 60ms.

Sistema imune:

Efeito no número de células imunes no sangue – nos estudos controlados com placebo, 14 mg de teriflunomida uma vez ao dia levou à uma leve redução na contagem média de linfócitos, de menos de 0,3 x 10^9/L, que ocorreu durante os três primeiros meses de tratamento, sendo que os níveis foram mantidos até o final do tratamento.

Em um estudo clínico, pacientes tratados com teriflunomida, apresentaram resposta imune apropriada à vacinação de gripe sazonal, consistente com a preservação de uma resposta à vacina de reforço. Pacientes dos grupos tratados com teriflunomida 7 mg e 14 mg atingiram títulos de anticorpos pós-vacinação consistentes com soroproteção: mais de 90% dos pacientes atingiram títulos de anticorpos pós-vacinação ≥ 40 para H1N1 e cepas B, em ambos os grupos de tratamento com teriflunomida. Para a cepa H3N2, títulos ≥ 40 foram atingidos em > 90% dos pacientes no grupo com 7 mg, e em 77% dos pacientes no grupo de 14 mg.

Em um segundo estudo de farmacodinâmica, a resposta imune à vacina inativada contra a raiva, *neo* antígeno, foi avaliada em um estudo duplo cego, randomizado, controlado com placebo, em indivíduos saudáveis. A média geométrica dos títulos para a vacina contra a raiva foi menor no grupo teriflunomida do que no grupo placebo, atingindo uma razão de tratamento pós-vacinação de teriflunomida *versus* placebo [IC 90%] de 0,53 [0,53; 0,81] no final da vacinação. Entretanto, após a vacinação, os níveis de anticorpos anti-raiva estavam acima de 0,5 UI/mL em todos os indivíduos, o limite para soroproteção. Neste mesmo estudo, a capacidade para montar uma reação de hipersensibilidade tipo tardia na pele para antígenos antigos como: *Candida albicans*, *Trichophyton* ou a Proteína Purificada Derivada da Tuberculina, em indivíduos recebendo teriflunomida, nãodiferiram do placebo.

Efeito nas funções renais tubulares:

Nos estudos controlados com placebo, observou-se uma redução média do ácido úrico sérico de 20 a 30% em pacientes tratados com teriflunomida comparada com o placebo. A redução média de fósforo sérico foi de 10 a 15% no grupo de teriflunomida comparado com o placebo. Estes efeitos são considerados como relacionados ao aumento na excreção renal tubular e não são relacionadas às alterações nas funções glomerulares.

Farmacocinética

Baseado em uma análise farmacocinética populacional com teriflunomida utilizando dados de indivíduos saudáveis e pacientes com EM, t½ média, foi de aproximadamente 18 e 19 dias após doses repetidas de 7 mg 14 mg. Leva-se aproximadamente 3 meses para atingir as concentrações de equilíbrio. A razão área sob a curva (ASC) estimada de acúmulo é de aproximadamente 30, após doses repetidas de 7 mg e 14 mg.

Absorção:

O tempo mediano para se atingir a concentração plasmática máxima ocorre entre 1 a 4 horas após a dose, seguido de administrações orais repetidas de teriflunomida, com alta biodisponibilidade (~100%).

Os alimentos não possuem efeito clínico relevante na farmacocinética da teriflunomida.

A exposição sistêmica aumenta de forma proporcional à dose, após a administração oral de 7 a 14 mg.

Distribuição:

A teriflunomida se liga de forma extensiva à proteína plasmática (> 99%), e se distribui principalmente no plasma. O volume de distribuição é de 11 L após a administração intravenosa (IV) única.

Metabolismo:

A teriflunomida é moderadamente metabolizada e grande parte circulante é detectada no plasma. A via primária de biotransformação para os metabólitos menores da teriflunomida é a hidrólise, sendo a oxidação uma via de menor importância. O caminho secundário envolve a oxidação, N-acetilação e conjugação com sulfato.

Eliminação:

A teriflunomida é excretada no trato gastrintestinal principalmente através da bile, como droga inalterada, e possivelmente por secreção direta. Durante 21 dias, 60,1% da dose administrada são excretadas pelas fezes (37,5%) e urina (22,6%). Após o procedimento de eliminação acelerada com colestiramina, foram recuperadas 23,1% adicionais (principalmente nas fezes). Após a administração de dose única IV, o *clearance* corpóreo total da teriflunomida é de 30,5 mL/h.

Procedimento de eliminação acelerada - colestiramina e carvão ativado:

A teriflunomida é eliminada do plasma lentamente. Sem o procedimento de eliminação acelerada, o tempo médio para a concentração plasmática atingir valores menores que 0,25 mg/L é de 6 meses. Devido às variações individuais no *clearance* do medicamento, este pode demorar até 2 anos. O procedimento de eliminação acelerada pode ser utilizado a qualquer momento após a descontinuação de KLAMY. A eliminação pode ser acelerada pelos seguintes processos:

- Administração de 8 g de colestiramina, a cada 8 horas, por 11 dias. Se 8 g de colestiramina, três vezes por dia, não são bem tolerados, 4 g de colestiramina, três vezes por dia, podemser usados.
- Administração de 50 g de pó de carvão ativado, a cada 12 horas, por 11 dias.

Se ambos os procedimentos de eliminação são pouco tolerados, os dias de tratamento não precisam ser consecutivos, a menos que seja necessário diminuir a concentração plasmática de teriflunomida rapidamente.

Ao final dos 11 dias, ambos esquemas aceleram a eliminação de teriflunomida com sucesso, levando à diminuição das concentrações plasmáticas de teriflunomida em mais de 98%.

O uso do procedimento de eliminação acelerada pode, potencialmente, resultar no retorno da atividade da doença, caso o paciente estiver respondendo ao tratamento com KLAMY.

Populações especiais:

Sexo, idosos e crianças:

Foram identificadas diversas fontes de variabilidade intrínseca em indivíduos saudáveis e em pacientes com esclerose múltipla, baseada na análise de farmacocinética populacional: idade, peso corpóreo, sexo, raça e níveis de albumina e de bilirrubina. No entanto, o impacto permanece limitado (≤ 31%).

Insuficiência hepática:

A insuficiência hepática leve e moderada não teve impacto na farmacocinética da teriflunomida. A farmacocinética da teriflunomida em pacientes com insuficiência hepática severa, não foi avaliada (veja item 4. Contraindicações).

Insuficiência renal:

A insuficiência renal grave não teve impacto na farmacocinética da teriflunomida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KLAMY está contraindicado em:

- pacientes com hipersensibilidade conhecida à teriflunomida, leflunomida ou a qualquer um dos componentes da formulação;
- insuficiência hepática grave
- mulheres grávidas, ou mulheres com potencial de engravidar e que não estejam utilizando métodos contraceptivos confiáveis, durante o tratamento com teriflunomida e por todo o tempo em que o nível plasmático esteja acima de 0,02 mg/L (veja item 5. Advertências e precauções).

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência hepática grave.

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Proibido para mulheres grávidas ou em idade fértil sem a utilização de métodoscontraceptivos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Efeitos Hepáticos

Efeito nas enzimas hepáticas - elevação de transaminases hepáticas (ALT):

Foi observada elevação nas enzimas hepáticas em pacientes recebendo teriflunomida. Durante os estudos clínicos controlados com placebo, ocorreu aumento de 3 vezes o limite superior da normalidade (ULN) da ALT 62/1002 (6,2%) dos pacientes com teriflunomida 14 mg e em 38/997 (3,8%) dos pacientes com placebo, durante o período do tratamento. Estas elevações ocorreram principalmente nos 6 primeiros meses de tratamento. Metade destes casos retornou ao normal, sem a descontinuação da medicação. Em estudos clínicos, a teriflunomida foi descontinuada, caso a elevação de ALT excedesse em 3 vezes o limite superior da normalidade por 2 vezes. Os níveis de transaminases séricas retornaram ao normal dentro de aproximadamente, 2 meses após a descontinuação de KLAMY.

Ainda, um caso clinicamente significante de “hepatite tóxica” foi reportado, em uma paciente feminina de 35 anos. Apesar da etiologia do evento hepático permanecer desconhecido, uma relação causal com a teriflunomida, neste caso, é possível. Adicionalmente ao caso de “hepatite tóxica” em estudos clínicos, casos de lesão hepática induzida por fármaco (LHID) foram observados no período pós comercialização, em algumas vezes com risco de vida, usualmente em combinação com outros medicamentos hepatotóxicos.

Obter os níveis de transaminase sérica e de bilirrubina dentro de 6 meses antes de iniciar a terapia com KLAMY. Monitorar os níveis de ALT, pelo menos mensalmente por seis meses, após iniciar KLAMY. Considerar o monitoramento quando KLAMY é administrado com outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Considerar a descontinuação de KLAMY, caso o aumento na transaminase sérica (maior do que três vezes o limite superior da normalidade - ULN) seja confirmado. Monitorar a transaminase sérica e a bilirrubina na terapia com KLAMY, particularmente em pacientes que desenvolveram sintomas sugestivos de disfunção hepática, como: náusea não explicada, vômito, dor abdominal, fadiga,

anorexia, icterícia e/ou urina escura. Caso haja a suspeita de lesão hepática induzida pelo KLAMY, descontinue a teriflunomida e inicie um processo de eliminação acelerada (veja item 3. Características farmacológicas) e monitore os testes hepáticos semanalmente até a normalização. Caso a lesão hepática induzida pela teriflunomida seja pouco provável, pois outras causas prováveis foram encontradas, retomar a terapia com teriflunomida pode ser considerado.

Uso por mulheres grávidas ou em idade fértil

Veja seção de gravidez e lactação

Precauções

Efeitos na Pressão Sanguínea:

Durante o tratamento com KLAMY, deve-se monitorar de forma apropriada a pressão sanguínea, pois a teriflunomida pode levar ao aumento da mesma.

Em estudos controlados com placebo, a alteração no valor da pressão sanguínea sistólica média, do basal ao desfecho, foi de 2,7 mmHg para KLAMY 14 mg e -0,6 mmHg para o placebo. A alteração da pressão sanguínea diastólica basal foi de 1,9 mmHg para KLAMY 14 mg e de -0,3 mmHg para o placebo. Hipertensão foi reportada como uma reação adversa em 4,3% dos pacientes tratados com 14 mg de KLAMY, comparado com 1,8% com placebo. Verifique a pressão sanguínea antes de iniciar KLAMY, e depois do início, verificar periodicamente. A elevação da pressão arterial deve ser adequadamente manejada durante o tratamento com KLAMY.

Infecções:

Nos estudos de KLAMY controlados com placebo, não foi observado um aumento geral no risco de infecções sérias com teriflunomida 14 mg (2,7%) comparado com placebo (2,2%). Entretanto, um caso fatal de sepse causada por *Klebsiella pneumonia* ocorreu em um paciente que estava tomando teriflunomida 14 mg por 1,7 anos. Nos estudos clínicos com KLAMY, foi observado casos de tuberculose e reativação de hepatite por citomegalovírus.

Baseado no efeito imunomodulatório de KLAMY, caso o paciente desenvolva uma infecção séria, deve-se considerar a suspensão do tratamento com KLAMY e reavaliar o risco/benefício antes de reiniciar o tratamento. Devido à meia-vida prolongada de eliminação da teriflunomida, pode-se considerar a realização do procedimento de eliminação acelerada com colestiramina ou carvão ativado (vide item 3. Características Farmacológicas - Eliminação, para maiores informações sobre o procedimento de eliminação acelerada).

O médico deverá instruir os pacientes a reportarem sintomas de infecção durante o tratamento com KLAMY.

Pacientes com infecções agudas em atividade ou crônicas, não devem iniciar o tratamento com KLAMY até a infecção ser tratada.

KLAMY não é recomendado para pacientes com imunodeficiência severa, doença na medula óssea, ou infecções não controladas severas.

A segurança de KLAMY em indivíduos com tuberculose latente é desconhecida, pois a triagem de tuberculose não foi realizada sistematicamente nos estudos clínicos. Para pacientes positivos na triagem de tuberculose, tratar com a prática médica padrão antes da terapia com KLAMY.

Efeitos respiratórios

Doença intersticial pulmonar, incluindo pneumonite intersticial aguda, foram relatadas com KLAMY no acompanhamento pós-comercialização.

Doença intersticial pulmonar e piora da doença intersticial pulmonar pré-existente foram relatadas durante o tratamento com leflunomida. A doença intersticial pulmonar pode ocorrer de forma aguda a qualquer momento durante a terapia com o medicamento. A doença intersticial pulmonar pode ser fatal. Início ou agravamento dos sintomas pulmonares, tais como tosse e dispneia, com ou sem febre associada, pode ser uma razão para a descontinuação da terapia e para uma investigação mais aprofundada, conforme apropriado. Caso a descontinuação do medicamento seja necessária, considere um início de procedimento de eliminação acelerada.

Efeitos Hematológicos:

Em estudos controlados com placebo e com 14 mg de KLAMY, a diminuição na contagem das células brancas sanguíneas média foi de, aproximadamente, 15% (principalmente em neutrófilos e linfócitos) e na contagem de plaquetas foi de, aproximadamente, 10%, comparados com os valores basais. A redução na contagem média das células brancas do sangue ocorreu durante as 6 primeiras semanas e a contagem destas células permaneceu baixa durante o tratamento. Em estudos controlados com placebo, foi observada contagem de neutrófilos < 1,5 x 10^9/L em 16% dos pacientes com KLAMY 14 mg comparado com 7% dos pacientes com placebo; foi observada contagem de linfócitos < 0,8 x 10^9/L 12% dos pacientes com KLAMY 14 mg comparado com 6% dos pacientes com placebo.

No basal, um hemograma recente deve estar disponível antes de iniciar o tratamento com KLAMY e deve ser avaliado durante a terapia. Além disso, o monitoramento deve ser baseado em sinais e sintomas sugestivos de infecção.

Vacinação:

Dois estudos clínicos demonstraram que vacinas com antígenos inativados (na primeira vacinação), ou vacinas de reforço (reexposição) eram seguras e eficazes durante o tratamento com KLAMY. O uso de vacinas vivas atenuadas pode acarretar em risco de infecção, portanto, devem ser evitadas.

Reações cutâneas

Reações adversas cutâneas graves (SCARs)

Casos de reações cutâneas sérias, às vezes fatais, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN), e Reações ao Medicamento com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), foram relatados com teriflunomida.

Caso sejam observadas reações na mucosa (estomatite ulcerativa) e/ou na pele, que possam levantar suspeitas de reações cutâneas maiores generalizadas e graves (síndrome de Stevens- Johnson ou necrólise epidérmica tóxica-síndrome de Lyell, ou Reações ao Medicamento com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos), a teriflunomida e qualquer outro tratamento associado devem ser descontinuados, e o procedimento de eliminação acelerada deve ser iniciado imediatamente. Nestes casos os pacientes não devem ser reexpostos à teriflunomida (veja item 4. Contraindicações).

Neuropatia Periférica:

Casos de neuropatia periférica foram reportados em pacientes recebendo KLAMY. A maioria dos pacientes melhorou após a descontinuação de KLAMY. Entretanto, houve uma ampla variabilidade de resultados, isto é, em alguns pacientes a

neuropatia foi solucionada e em outros os sintomas persistiram. Caso um paciente que esteja tomando KLAMY desenvolva neuropatia periférica confirmada, considerar a descontinuação da terapia com KLAMY e realizar o procedimento de eliminação acelerada.

Efeito da teriflunomida em terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras:

A teriflunomida é um composto derivado da leflunomida. A coadministração da teriflunomida com a leflunomida, não é recomendável.

A coadministração com terapias antineoplásicas ou imunossupressoras utilizadas para o tratamento de esclerose múltipla, não foi avaliada. Estudos de segurança, nos quais a teriflunomida foi administrada concomitantemente com terapias imunomoduladoras por até um ano (interferon-beta, acetato de glatirâmer), não revelaram qualquer preocupação específica quanto à segurança. Não foi estabelecida a segurança a longo prazo destas combinações no tratamento de esclerose múltipla.

Gravidez e lactação

Não há estudos adequados e bem controlados de KLAMY em mulheres grávidas. No entanto, com base em estudos em animais, KLAMY pode aumentar o risco de morte fetal ou efeitos teratogênicos, quando administrado em mulheres grávidas. Teriflunomida é contraindicado na gravidez (veja item 4. Contraindicações).

É esperado que concentrações plasmáticas de teriflunomida menores que 0,02 ug/mL tenham risco mínimo, baseado em dados disponíveis de animais. Caso KLAMY seja descontinuado, o procedimento de eliminação acelerada é recomendado (veja item 3. Características Farmacológicas– Eliminação).

Os dados humanos disponíveis de registros de gravidez, ensaios clínicos, casos de farmacovigilância e literatura publicada são muito limitados para tirar conclusões, mas não indicam claramente o aumento de defeitos congênitos ou aborto associado à exposição inadvertida à teriflunomida no início do primeiro trimestre, quando seguido por um procedimento de eliminação acelerada. Não há dados humanos referentes a exposições no final do primeiro trimestre ou posterior à este período.

Dados prospectivamente relatados (de ensaios clínicos e relatórios pós-comercialização) de mais de 150 gestações em pacientes tratadas com teriflunomida e mais de 300 gestações em pacientes tratadas com leflunomida não demonstraram um aumento na taxa de malformações congênitas ou aborto após a exposição à teriflunomida no início do primeiro trimestre, quando seguidas por um procedimento de eliminação acelerada. Padrões específicos de grandes malformações congênitas em humanos não foram observados. As limitações desses dados incluem um número insuficiente de gestações relatadas, a curta duração da exposição à medicamentos nas gestações relatadas, relatórios incompletos e a incapacidade de controlar os fatores de confusão (como doença materna subjacente e uso de medicamentos concomitantes).

Uso por mulheres grávidas ou em idade fértil

Dados de animais sugerem riscos ao feto. Mulheres em idade fértil devem usar um método contraceptivo eficaz para evitar a gravidez durante o tratamento com KLAMY.

Caso KLAMY seja descontinuado, a mulher deve continuar com o método contraceptivo até que a concentração plasmática humana de teriflunomida seja igual ou menor que 0,02 µg/mL. Mulheres, que planejam engravidar ou que estão grávidas, devem ser aconselhadas sobre o procedimento de eliminação acelerada, que pode ser usado para diminuir as concentrações plasmáticas de teriflunomida rapidamente.

Sem o procedimento de eliminação acelerada, leva-se 8 meses, em média, para se atingir concentrações plasmáticas menores ou iguais a 0,02 µg/mL. No entanto, devido à variação individual, o *clearance* da droga pode levar até 2 anos. O procedimento de eliminação acelerada pode ser utilizado em qualquer momento, após a descontinuação de KLAMY (veja item 3. Características Farmacológicas – Eliminação).

Uso por Homens

O risco de toxicidade embriofetal em homens em tratamento com teriflunomida é considerado baixo.

Lactação

Estudos em animais mostraram excreção de teriflunomida no leite materno. Não se sabe se a droga é excretada no leite materno humano. Pelo fato de que muitas drogas são excretadas no leite humano e devido ao potencial de eventos adversos sérios em lactentes, a decisão deve ser feita se o aleitamento será interrompido ou se a droga será descontinuada, considerando a importância da droga à mãe.

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheresgrávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Populações especiais

Crianças:

A segurança e eficácia de KLAMY em pacientes pediátricos com esclerose múltipla, antes dos 18 anos de idade, não foi estabelecida.

Idosos:

Estudos clínicos de KLAMY não incluíram pacientes acima de 65 anos de idade. KLAMY deve ser utilizado com cautela em pacientes com idade acima de 65 anos.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

KLAMY não influencia ou influencia de forma insignificante, a capacidade de dirigir veículos e de operar máquinas.

Informação de Doping:

Até o momento, não há informações de que KLAMY possa causar doping.

Atenção diabéticos: contem açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A via primária de biotransformação para a teriflunomida é a hidrólise, sendo a oxidação uma via de menor importância, com envolvimento limitado do citocromo P450 (CYP) ou das enzimas flavina monoamina oxidase.

Potencial de outras drogas afetarem KLAMY:

Baseado nos estudos "in vitro", a teriflunomida é um substrato do transportador de efluxo BCRP. Inibidores da BCRP (tais como: ciclosporina, eltrombopag e gefitinibe) podem aumentar a exposiçãoà teriflunomida.

Potentes indutores da CYP e transportadores: Rifampicina não afetou a farmacocinética da teriflunomida.

Potencial de KLAMY afetar outras drogas:

Efeito da teriflunomida nos substratos da CYP2C8:

Houve um aumento na C_{max} média e ASC da repaglinida (respectivamente, 1,7 e 2,4 vezes), após doses repetidas de teriflunomida, sugerindo que a teriflunomida é um inibidor da CYP2C8 *in vivo*. A magnitude da interação pode ser maior na dose recomendada de repaglinida. Portanto, o monitoramento de pacientes em uso concomitante de drogas metabolizadas pela CYP2C8 (tais como repaglinida, paclitaxel, pioglitazone ou rosiglitazone) é recomendado, pois estes podem ter maior exposição.

Efeito da teriflunomida na varfarina:

Foi observada uma diminuição de 25% no pico do índice internacional normalizado (INR), quando a teriflunomida foi coadministrada com a varfarina, comparada com a administração isolada da varfarina. Portanto, quando a varfarina é coadministrada com a teriflunomida, o acompanhamento e monitoramento próximos são recomendados.

Efeito da teriflunomida nos contraceptivos orais:

Houve um aumento na C_{max} média e ASC_{0-24} de etinilestradiol (respectivamente, 1,58 e 1,54 vezes), e de C_{max} e ASC_{0-24} de levonorgestrel (respectivamente, 1,33 e 1,41 vezes), após doses repetidas de teriflunomida. Não é esperada que esta interação com a teriflunomida impacte de forma adversa na eficácia dos contraceptivos orais, no entanto, deve-se considerar o tipo de tratamento contraceptivo oral utilizado em combinação com a teriflunomida.

Efeito da teriflunomida nos substratos da CYP1A2:

Doses repetidas de teriflunomida diminuíram a C_{max} média e ASC da cafeína (substrato da CYP1A2), respectivamente em 18% e 55%, sugerindo que a teriflunomida *in vivo* é um indutor fraco da CYP1A2. Portanto, drogas metabolizadas por CYP1A2 (tais como, duloxetina, alosetrona, teofilina e tizanidina) devem ser utilizadas com cautela durante o tratamento com teriflunomida, pois podem levar à redução na eficácia de tais drogas.

Efeito da teriflunomida nos substratos do transportador de ânions orgânicos 3 (OAT3):

Houve um aumento na C_{max} média e ASC do cefaclor (1,43 e 1,54 vezes, respectivamente), após doses repetidas de teriflunomida, sugerindo que a teriflunomida é um inibidor do OAT3 *in vivo*. Portanto, quando a teriflunomida é coadministrada com substratos da OAT3 (tais como: cefaclor, penicilina G, ciprofloxacino, indometacina, cetoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina), deve-se observar com cautela.

Efeitos da teriflunomida no BCRP e/ou substratos do polipeptídico transportador de ânionsorgânicos B1 e B3:

Houve um aumento na C_{max} média e ASC da rosuvastatina (2,65 e 2,51 vezes, respectivamente), após doses repetidas de teriflunomida. Entretanto, não houve impacto aparente deste aumento na exposição plasmática da rosuvastatina na atividade da HMG-CoA redutase. Caso sejam utilizados juntos, a dose da rosuvastatina não deve exceder 10 mg, administrados uma vez ao dia. Para outros substratos do BCRP (por exemplo: metotrexato, topotecano, sulfassalazina, daunorubicina, doxorubicina) e da família OATP, especialmente inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, sinvastatina, atorvastatina, pravastina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), em administração concomitante com a teriflunomida, também se deve ter cautela. Monitorar os pacientes de perto para sinais e sintomas de exposição excessiva e considerar a redução na dose destes medicamentos.

Efeito da teriflunomida nos substratos da CYP2B6, CYP3A, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6:

A teriflunomida não afetou a farmacocinética da brupopiona (um substrato da CYP2B6), midazolam (um substrato da CYP3A), S-varfarina (um substrato da CYP2C9), omeprazol (um substrato CYP2C19) e metoprolol (um substrato da CYP2D6).

Interação com exames laboratoriais

Não há dados sobre interferência com testes laboratoriais.

Interação com alimentos

Não é esperada a interação de KLAMY com alimentos, pois os mesmos não possuem efeito clínico relevante na farmacocinética da teriflunomida.

Interação com álcool e nicotina

Não há dados sobre a interação de álcool e nicotina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KLAMY deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o na embalagem original.

Características físicas e organolépticas

KLAMY 14 mg está disponível na forma de comprimido revestido com formato pentagonal, na coloração azul clara a azul pastel, com a gravação "T14" em um dos lados do comprimido e liso no outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O paciente deve tomar o comprimido com líquido por via oral.

A dose recomendada de KLAMY é de 14 mg, uma vez ao dia, administrada pela via oral.

KLAMY pode ser administrado com ou sem alimentos.

Não há estudos dos efeitos de KLAMY administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Insuficiência hepática:

Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada. KLAMY é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (consulte o item 4 Contraindicações).

Insuficiência renal:

Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal grave.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Um total de 2047 pacientes com teriflunomida (7 ou 14 mg uma vez ao dia) e 997 com placebo constituíram a população de segurança, na análise que reuniu os estudos controlados com placebo em pacientes com as formas recorrentes da esclerose múltipla (EMR).

Nos estudos clínicos, as reações adversas mais frequentes com KLAMY (incidência ≥ 10% e ≥ 2% maior do que no grupo placebo) nos estudos controlados com placebo foram: cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento da ALT.

A classificação utilizada na frequência dos CIOMS, quando aplicável, foi: muito comum ≥ 10%; comum ≥ 1 e < 10%; incomum ≥ 0,1 e < 1%; rara ≥ 0,01 e < 0,1%; muito rara <0,01% (não pode ser estimado pelos dados disponíveis no momento).

Tabela 4: Reações adversas encontradas nos estudos controlados com placebo (ocorrendo em ≥ 1% dos pacientes, e reportados para teriflunomida 14 mg a uma taxa ≥1% mais alta do que o reportado para o placebo)

	Teriflunomida	
CLASSIFICAÇÃO PRIMÁRIA SISTEMA ÓRGÃO Termo preferencial n(%)	Placebo (n=997)	14 mg (n=1002)
INFECÇÕES E INFESTAÇOES		
Influenza	70 (7,0%)	88 (8,8%)
Sinusite	42 (4,2%)	53 (5,3%)
Gastroenterite viral	11 (1,1%)	24 (2,4%)
DISTÚRBIOS DO SISTEMA LINFÁTICO E SANGUÍNEO		
Neutropenia	19 (1,9%)	59 (5,9%)
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO		
Parestesia	67 (6,7%)	88 (8,8%)
cefaleia	150 (15,0%)	157 (15,7%)

	Teriflunomida	
CLASSIFICAÇÃO PRIMÁRIA SISTEMA ÓRGÃO Termo preferencial n(%)	Placebo (n=997)	14 mg (n=1002)
DISTÚRBIOS CARDÍACOS		
Palpitações	10 (1,0%)	12 (1,2%)
DISTÚRBIOS VASCULARES		
Hipertensão	18 (1,8%)	43 (4,3%)
DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS		
Diarreia	75 (7,5%)	136 (13,6%)
Náusea	72 (7,2%)	107 (10,7%)
Dor no abdômen superior	36 (3,6%)	50 (5,0%)
Dor de dente	18 (1,8%)	29 (2,9%)
DISTÚRBIOS NO TECIDO SUBCUTÂNEO E PELE		
Alopecia	50 (5,0%)	135 (13,5%)
Rash	32 (3,2%)	45 (4,5%)
DISTÚRBIOS DO TECIDO MUSCULOESQUELÉTICO E CONJUNTIVO		
Dor musculoesquelética	21 (2,1%)	33 (3,3%)
Artralgia	52 (5,2%)	58 (5,8%)
Mialgia	15 (1,5%)	24 (2,4%)
DISTÚRBIOS DO SISTEMA REPRODUTIVO E MAMA		
Menorragia	4 (0,4%)	16 (1,6%)
INVESTIGAÇÃO		
Aumento da alanina aminotransferase	89 (8,9%)	150 (15,0%)
Aumento da aspartato aminotransferase	17 (1,7%)	34 (3,4%)
Aumento da gama-glutamiltransferase	9 (0,9%)	23 (2,4%)
Diminuição de peso	8 (0,8%)	24 (2,4%)
Diminuição da contagem de neutrófilos	11 (1,1%)	22 (2,2%)
Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea	7 (0,7%)	16 (1,6%)
Diminuição contagem de glóbulos brancos	4 (0,4%)	13 (1,3%)

Polineuropatia

Nos estudos controlados com placebo, a neuropatia periférica, incluindo polineuropatia e mononeuropatia (por exemplo: síndrome do túnel do carpo), foram reportados com maior frequência nos pacientes recebendo KLAMY do que nos pacientes recebendo placebo. Nos estudos pivotais, controlados com placebo, a incidência de neuropatia periférica, confirmada pelos estudos de condução nervosa foi de 1,4% (13 pacientes) e 1,9% (17 pacientes), com 7 mg e 14 mg de KLAMY, respectivamente, comparados com 0,4% com placebo (4 pacientes). O tratamento foi descontinuado em 8 pacientes com neuropatia periférica confirmada (3 estavam utilizando teriflunomida 7 mg e 5 estavam utilizando teriflunomida 14 mg). Quatro deles se recuperaram após a descontinuação do tratamento. Nem todos os casos de neuropatia periférica foram resolvidos com o tratamento contínuo.

Experiência pós-comercialização
Na experiência pós-comercialização de KLAMY, as seguintes reações adversas foram identificadas:

- **Distúrbios do Sistema Imune**
  - Reações de hipersensibilidade (imediata ou tardia), algumas das quais foram graves, como: anafilaxia e angioedema.

- **Distúrbios do Tecido Subcutâneo e Pele**
  - Reações cutâneas graves, incluindo necrólise epidérmica tóxica (TEN), Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e Reações ao Medicamento com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS);
  - Psoríase (incluindo psoríase pustular e psoríase ungueal)
  - Alterações nas unhas.

- **Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino**
  - Doenças intersticiais pulmonares (DIP)

- **Distúrbios Gastrointestinais**
  - Estomatite (tais como: aftosa ou ulcerativa)
  - Pancreatite
  - Colite
- **Distúrbios Hepatobiliares**
  - Lesão hepática induzida por fármaco (LHID)

Como estas reações são reportadas voluntariamente, a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar confiavelmente a sua frequência.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência quanto à superdose ou intoxicação de teriflunomida em humanos. Doses diárias de 70 mg de teriflunomida por até 14 dias foram bem toleradas, em indivíduos saudáveis.

Em caso de superdose ou intoxicação relevante, recomenda-se o uso de colestiramina ou carvão ativado para acelerar a eliminação (consulte o item 3. Características farmacológicas).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.8261.0010

Farm. Resp.: Monique Loss Stinghel - CRF/ES n° 4756

Fabricado por:
NATCO PHARMA LIMITED.
Kothur, Rangareddy District, Telangana, Índia

Importado e registrado por:
NATCOFARMA DO BRASIL LTDA.
Avenida Quinhentos, nº 56, Quadra 19, Lote M-04/M-05/M-06/M-07 – TIMS – Serra/ES.
CEP 29161-388
CNPJ: 08.157.293/0001-27

SAC: 0800 0303043
sac@natcofarma.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela ANVISA em 12/04/2021.

Klamy_Abr2021_v0_VPS

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
27/04/2021	Não disponível (gerado no momento do peticionamento)	10457 - Similar – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Conforme bula padrão do medicamento referência	VPS0	14MG COM REV CT BL AL AL X 30 14MG COM REV CT BL AL AL X 300