

# INMUNOARTRO® 20 mg LEFLUNOMIDA

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

## FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomida.....	20 mg
Lactosa, lauril sulfato de sodio, crospovidona, povidona, ludipress (lactosa, povidona, crospovidona), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, Opadry YS1-7003 (dióxido de titanio, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato 80) y laca aluminica FD&C N° 2 azul indigo (36%).....	c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Agente inmunosupresor selectivo.

## INDICACIONES

La leflunomida está indicada en adultos para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa:

1. Para reducir los signos y síntomas.
2. Para inhibir el daño estructural evidenciado por las erosiones y el estrechamiento del espacio articular radiológico.
3. Para mejorar la función física.

La leflunomida también está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

### Acción farmacológica

#### Artritis reumatoidea

La leflunomida es un agente inmunomodulador isoxazólico que inhibe a la dihidroorotato deshidrogenasa (una enzima involucrada en la síntesis de  *novo* de pirimidinas) y posee actividad antiproliferativa. Varios modelos experimentales  *in vivo e in vitro* han demostrado que posee efectos antiinflamatorios.

En ensayos clínicos, la leflunomida fue estadísticamente significativamente superior al placebo en reducir los signos y síntomas de la artritis reumatoidea a los 6 y 12 meses de tratamiento. La tasa de respuesta con leflunomida de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) fue consistente a lo largo de los estudios de 6 y 12 meses (41 - 49 %). En los ensayos comparativos, no se demostraron diferencias consistentes entre leflunomida y metotrexato o entre leflunomida y sulfasalazina. El efecto del tratamiento con leflunomida fue evidente al mes, se estabilizó entre los 3 y 6 meses y continuó a todo lo largo de los 2 años de tratamiento.

La leflunomida fue también estadísticamente superior al placebo en la inhibición de la progresión del daño estructural evaluado radiológicamente de acuerdo al Puntaje de Sharp. No se demostraron diferencias consistentes entre la leflunomida y el metotrexato o entre la leflunomida y la sulfasalazina.

La leflunomida también fue estadísticamente significativamente superior al placebo en mejorar la función física. La mejoría de la función física se mantuvo a lo largo de 2 años.

#### Artritis psoriásica

La eficacia de la leflunomida se demostró en un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de 6 meses de duración. La leflunomida en dosis de 20 mg/día fue significativamente superior al placebo en reducir los síntomas de la artritis psoriásica; a los 6 meses, respondieron al tratamiento 59 % de los pacientes del grupo de leflunomida y 29,7 % del grupo placebo (p < 0,0001) según el PsARC (Criterio de Respuesta al tratamiento de la Artritis Psoriásica). El efecto de la leflunomida sobre la mejoría de la función y sobre la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

### Farmacocinética

Luego de la administración oral, la leflunomida es metabolizada a un metabolito activo (de ahora en adelante denominado M1), el cual es esencialmente responsable de toda su actividad  *in vivo*.

**Absorción:** los niveles máximos de M1 se observaron entre las 6 y 12 horas posteriores a la administración oral de leflunomida. Debido a que la vida media de M1 es muy larga (aproximadamente 2 semanas), se utiliza una dosis de carga de 100 mg durante 3 días para permitir que se alcancen rápidamente los niveles del estado de equilibrio de M1. Los niveles plasmáticos de M1 son proporcionales a la dosis. Los comprimidos de leflunomida presentan una biodisponibilidad del 80 % con respecto a una solución oral. La coadministración de comprimidos de leflunomida junto con una comida rica en grasas no afectó en forma significativa los niveles plasmáticos de M1.

**Distribución:** M1 presenta un bajo volumen de distribución (V<sub>ss</sub> = 0,13 l/kg) y está ampliamente unido a la albúmina (> 99,3 %) en individuos sanos. Se ha demostrado que la unión a proteínas es lineal en concentraciones terapéuticas. La fracción libre de M1 es ligeramente más alta en los pacientes con artritis reumatoidea y aproximadamente se duplica en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

**Metabolismo:** la leflunomida se metaboliza a un metabolito primario (M1) y a muchos metabolitos menos importantes. De éstos, sólo es cuantificable la 4-trifluoro-metilaminina (TFMA), que se detectó en niveles bajos en el plasma de algunos pacientes. La droga madre sólo se detecta excepcionalmente en plasma. Los estudios  *in vivo e in vitro* sugieren una función de la pared gastrointestinal y del hígado en el metabolismo de la droga. No se ha identificado una enzima específica como vía metabólica principal; sin embargo, se han identificado fracciones celulares micro-somales y citosólicas hepáticas como sitios donde la droga se metaboliza.

**Eliminación:** el metabolito activo M1 se elimina mediante transformación metabólica adicional y posterior excreción renal, así como también mediante excreción biliar directa. En un estudio de eliminación de la droga, de 28 días de duración, luego de una dosis única, aproximadamente un 43 % de la radiactividad total se eliminó en la orina y el 48 % en las heces. El metabolito fecal principal fue M1. De estas dos rutas de eliminación, la renal es la más significativa durante las primeras 96 horas, después de lo cual comienza a predominar la eliminación fecal. Cuando se utilizó carbón activado o colestiramina para facilitar la eliminación de la droga, la vida media plasmática  *in vivo* de M1 se redujo desde más de 1 semana a aproximadamente 1 día. Esto sugiere que el reciclado en la bilis es lo que contribuye en mayor proporción a la prolongada vida media de eliminación de M1. Este metabolito no es dializable.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

### Dosis de carga

Se recomienda que el tratamiento de la artritis reumatoidea o la artritis psoriásica con leflunomida comience con una dosis de carga de 100 mg por vía oral durante 3 días, con el fin de alcanzar las concentraciones del estado de equilibrio más rápidamente.

La omisión del régimen de dosis de carga inicial puede disminuir el riesgo de eventos adversos. Esto puede ser especialmente importante en pacientes con un riesgo aumentado de toxicidad hematológica o hepática, tales como aquellos que están recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato u otros agentes inmunosupresores o que han recibido tales medicaciones en el pasado reciente (ver ADVERTENCIAS, **Hepatotoxicidad**).

### Tratamiento de mantenimiento

Se recomienda la administración diaria de 20 mg por vía oral para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea. No se recomienda administrar dosis superiores debido a que aumenta la incidencia de efectos adversos. Si esta dosis no presenta una buena tolerancia, se puede disminuir a 10 mg/día. Debido a la vida media prolongada del metabolito activo de la leflunomida, se debe controlar cuidadosamente a los pacientes luego de reducir la dosis dado que se necesitarán varias semanas para que desciendan los niveles del mismo.

La dosis de mantenimiento para el tratamiento de la artritis psoriásica es de 20 mg una vez al día.

El efecto terapéutico normalmente empieza tras 4 a 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 a 6 meses. Los estudios clínicos indican que el efecto beneficioso del tratamiento con leflunomida en pacientes con artritis reumatoidea se mantiene en la mayoría de los casos al cabo de 2 años de terapia sostenida.

### Poblaciones especiales

**Edad y sexo:** no se ha observado que la edad ni el sexo produjeran un cambio consistente en la farmacocinética de M1. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con edades superiores a los 65 años. No se ha estudiado adecuadamente la seguridad y eficacia de la leflunomida en la población pediátrica. No se recomienda su uso en pacientes de menos de 18 años de edad.

**Hábito de fumar:** los fumadores tienen un aumento del 38 % en la depuración respecto de los no fumadores; sin embargo, no se observaron diferencias en la eficacia clínica entre los fumadores y los no fumadores.

**Insuficiencia renal crónica:** los estudios de dosis únicas realizados en pacientes sometidos a diálisis demuestran que se duplica la fracción libre de M1 en plasma. Dado que el riñón cumple una función en la eliminación de la droga y en ausencia de estudios adecuados sobre el uso de leflunomida en individuos con insuficiencia renal, se debe tener precaución cuando se le administre a estos pacientes.

**Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios sobre el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de M1. Teniendo en cuenta la necesidad de metabolizar la leflunomida hacia formas activas, la función del hígado en la eliminación/reciclado de la droga y el posible riesgo de aumento de la toxicidad hepática, no se recomienda el uso de

leflunomida en pacientes con insuficiencia hepática o serología positiva para hepatitis B o C.

## CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la leflunomida o a cualquiera de los otros componentes del producto; pacientes con inmunodeficiencias severas; pacientes con alteraciones de la médula ósea o anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante no debida a artritis reumatoidea o psoriásica; pacientes con infecciones severas no controladas; pacientes con severa hipoproteinemia, por ejemplo en el síndrome nefrótico; pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa, debido a la insuficiente experiencia clínica disponible en este grupo de pacientes; pacientes que padecen insuficiencia hepática severa. La leflunomida está también contraindicada en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si esta droga se administra durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras recibe la droga, debe ser advertida sobre los posibles riesgos que corre el feto (ver ADVERTENCIAS, **Uso en mujeres fértiles**).

## ADVERTENCIAS

En caso de que ocurra una infección seria en un paciente tratado con leflunomida, puede ser necesario interrumpir la terapia y administrar colestiramina o carbón activado (ver **Procedimiento de eliminación de la droga**). Los medicamentos potencialmente inmunosupresores como la leflunomida pueden hacer a los pacientes más susceptibles a las infecciones, inclusive oportunistas. Se han informado raramente infecciones severas, incluso sepsis, en pacientes que recibían leflunomida. La mayor parte de los informes involucraban a pacientes que recibían terapia inmunosupresora concomitante y/o tenían comorbilidades que, además de la enfermedad reumática, pueden predisponer a las infecciones.

Han habido raros informes de pancitopenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que recibían leflunomida sola. Estos eventos han sido informados con más frecuencia en pacientes que recibían tratamiento concomitante con metotrexato u otros inmunosupresores o que habían interrumpido recientemente estas terapias; en algunos casos, los pacientes tenían antecedentes de una alteración hematológica significativa.

Se debe realizar un recuento de plaquetas y leucocitos, y un hematocrito o dosaje de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, luego mensualmente durante los primeros 6 meses y más tarde cada 6 a 8 semanas. Si se utiliza concomitantemente con metotrexato o con otros agentes antiproliferativos, el control crónico debe ser mensual. Si se observa evidencia de supresión de la médula ósea en un paciente que está tomando leflunomida, el tratamiento con esta droga debe ser interrumpido y se debe utilizar colestiramina o carbón activado para reducir la concentración plasmática del metabolito activo de la leflunomida (ver **Procedimiento de eliminación de la droga**).

En cualquier situación en la cual se toma la decisión de cambiar la leflunomida por otro agente antirreumático con potencial conocido de supresión hematológica, sería prudente controlar la posibilidad de toxicidad hematológica, dado que habrá superposición de la exposición sistémica a ambos compuestos. El lavado de la leflunomida con colestiramina o carbón activado puede disminuir el riesgo, pero puede también producir un empeoramiento de la enfermedad si el paciente estaba respondiendo al tratamiento con leflunomida.

### Hepatotoxicidad

Se han informado raros casos de daño hepático severo, incluso casos fatales, durante el tratamiento con leflunomida. La mayor parte de los casos de daño hepático severo ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de terapia y en el contexto de múltiples factores de riesgo de hepatotoxicidad (enfermedad hepática, otras hepatotoxinas) (ver PRECAUCIONES).

Como mínimo, se debe medir la ALT (GPT) sérica basal, luego se la debe controlar mensualmente durante los primeros 6 meses y luego, si permanece estable, cada 6 a 8 semanas. Además, si se administran concomitantemente leflunomida y metotrexato, se deben controlar mensualmente la ALT, AST (GOT) y la albúmina séricas para monitorear la toxicidad hepática del metotrexato.

Los lineamientos para el ajuste de dosis o la interrupción del tratamiento de acuerdo a la severidad y la persistencia de la elevación de la ALT son los siguientes: para las elevaciones confirmadas de la ALT entre 2 y 3 veces el límite normal superior (LNS), la reducción de la dosis a 10 mg/día puede permitir continuar el tratamiento con leflunomida bajo estricta supervisión. Si las elevaciones entre 2 y 3 veces el LNS persisten a pesar de la reducción de la dosis o si se presenta una elevación de la ALT por encima de 3 veces el LNS, se debe interrumpir el tratamiento con leflunomida y se debe administrar colestiramina o carbón activado (ver **Procedimiento de eliminación de la droga**) con monitoreo estrecho, incluyendo el retratamiento con colestiramina o carbón activado si es necesario.

En ensayos clínicos, el tratamiento con leflunomida estuvo asociado con aumentos de las enzimas hepáticas (fundamentalmente ALT y AST) en un número significativo de pacientes; estos efectos fueron generalmente reversibles. Raramente se han observado aumentos de fosfatasa alcalina y bilirrubina. La mayoría de los aumentos de las transaminasas fueron leves (iguales o menores a 2 veces el LNS) y por lo general desaparecieron cuando se continuó con el tratamiento. Los aumentos marcados (iguales o mayores a 3 veces el LNS) fueron poco frecuentes y revirtieron al reducir la dosis o al interrumpir el tratamiento.

### Enfermedad hepática preexistente

Dado el posible riesgo de aumento de la hepatotoxicidad y la función que cumple el hígado en la activación, eliminación y reciclado de la droga, no se recomienda administrar leflunomida a pacientes con deterioro hepático significativo o serología positiva para hepatitis B o C.

### Reacciones cutáneas

Se han informado raros casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes que recibían leflunomida. Si un paciente que está tomando leflunomida desarrolla alguno de estos trastornos, el tratamiento debe ser interrumpido y se recomienda realizar el procedimiento de eliminación de la droga (ver **Procedimiento de eliminación de la droga**).

### Enfermedad maligna

El riesgo de enfermedad maligna, especialmente trastornos linfoproliferativos, aumenta al administrar algunas medicaciones inmunosupresoras. La leflunomida puede producir inmunosupresión. No se informó un aumento evidente en la incidencia de enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos en los ensayos clínicos realizados con leflunomida, pero será necesario realizar estudios más amplios y prolongados.

### Combinaciones con otros tratamientos

Hasta el momento no se ha estudiado el empleo de la leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en las enfermedades reumáticas (por ej.: cloroquina e hidroxicloquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores (a excepción del metotrexato). El riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo, es desconocido. Puesto que este tipo de tratamiento puede causar toxicidad aditiva o incluso de tipo sinérgico (por ej.: hepato o hematotoxicidad), no se aconseja la combinación con otras drogas antirreumáticas modificadoras del curso de la enfermedad (por ej.: metotrexato).

Se aconseja precaución cuando la leflunomida se administra junto con otros fármacos, distintos a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), metabolizados por CYP2C9, como fenitoína, warfarina y tolbutamida.

### Cambio a otros tratamientos

Como la leflunomida permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro tratamiento (por ej.: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado (ver más adelante) podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso tras un período de tiempo prolongado tras ese cambio (por ej.: interacciones cinéticas y toxicidad órgano-específica).

De forma similar, el tratamiento reciente con fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ej.: metotrexato) puede resultar en un incremento de los efectos adversos; por lo tanto, el inicio del tratamiento con leflunomida debe tomarse con precaución teniendo en cuenta el riesgo/beneficio que se espere alcanzar y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.

### Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, que puede aparecer de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, como tos y disnea pueden ser una razón para interrumpir el tratamiento y para una mayor investigación, cuando sea apropiado.

### Presión sanguínea

La presión sanguínea debe comprobarse antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y posteriormente de forma periódica.

### Proceccion (recomendación para los hombres)

No existen datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada a través del varón. Sin embargo, no se han realizado los estudios con animales para evaluar este posible riesgo. Para minimizar este posible riesgo, los hombres que deseen ser progenitores deben considerar suspender el uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante 11 días o 50 g de carbón activado en polvo, 4 veces al día, durante 11 días.

En ambos casos, debe luego verificarse la concentración plasmática de

M1 (A771726) por primera vez. Posteriormente, se debe determinar nuevamente la concentración plasmática de M1 luego de un intervalo de al menos 14 días. Si en ambas determinaciones las concentraciones plasmáticas están por debajo de 0,02 mg/l, luego de un período de espera de al menos 3 meses, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

#### Uso en mujeres fértiles

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados que hayan evaluado la leflunomida en mujeres embarazadas. Sin embargo, sobre la base de estudios realizados en animales, la leflunomida puede aumentar el riesgo de muerte fetal o efectos teratogénicos cuando se la administra a mujeres embarazadas (ver CONTRAINDICACIONES). **No se debe comenzar el tratamiento con leflunomida en mujeres fértiles hasta que se excluya la posibilidad de embarazo y se haya confirmado que están utilizando un método anticonceptivo confiable. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a las pacientes sobre el posible riesgo grave que la leflunomida puede representar para el feto.**

Se debe aconsejar a las pacientes que si se produce un retraso en la menstruación o si por cualquier otro motivo sospechan un embarazo, deben notificar al médico inmediatamente para realizar un test de embarazo y, de ser positivo, el médico y la paciente deben discutir el riesgo para el feto. Es posible que la reducción rápida de los niveles sanguíneos del metabolito activo, al realizar el procedimiento de eliminación de la droga que se describe a continuación, inmediatamente después del primer retraso de la menstruación, pueda disminuir el riesgo para el feto.

Las mujeres que reciben tratamiento con leflunomida y quieran quedar embarazadas deben suspender dicho tratamiento y ser sometidas al proceso de eliminación de la droga. Más aún, sería conveniente emplear este procedimiento al suspender el tratamiento en toda mujer fértil.

#### Procedimiento de eliminación de la droga

Se recomienda realizar el proceso de eliminación de la droga después de interrumpir el tratamiento con leflunomida, para lograr reducir los niveles plasmáticos del metabolito M1 a valores inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml):

1) Administrar 8 g de colestiramina, 3 veces por día durante, 11 días (no es indispensable que sean días consecutivos a menos que resulte necesario reducir el nivel plasmático rápidamente).

2) Dado que se presume que niveles plasmáticos del metabolito activo en humanos (M1) inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml) representan un riesgo mínimo sobre la base de los datos obtenidos en animales, es aconsejable verificar que se hayan alcanzado tales niveles mediante 2 pruebas independientes separadas por un lapso de por lo menos 14 días. Si los niveles plasmáticos son más elevados que 0,02 mg/l, se debe considerar el tratamiento adicional con colestiramina.

Sin el procedimiento de eliminación de la droga, podría llevar 2 años alcanzar niveles plasmáticos del metabolito M1 inferiores a 0,02 mg/l, debido a la variación individual en la depuración de la droga.

#### PRECAUCIONES

##### Insuficiencia renal

Los estudios de dosis únicas en pacientes en diálisis muestran una duplicación de la fracción libre de M1 en plasma. No hay experiencia clínica en el uso de leflunomida en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando se administre esta droga en esta población.

##### Interacciones medicamentosas

**Colestiramina y carbón activado:** la administración de colestiramina o carbón activado a pacientes y voluntarios resultó en una disminución significativa y rápida de la concentración plasmática de M1 (el metabolito activo de la leflunomida).

**Metotrexato:** no se observaron interacciones farmacocinéticas entre la leflunomida y el metotrexato en dosis de 100 mg/día durante 2 días, seguida de 10 a 20 mg/día y 10 a 25 mg/semana, respectivamente. Sin embargo, la coadministración aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, evidenciado por el aumento de ALT. En todos los casos el aumento fue reversible, en algunos casos aún con la continuación del tratamiento, mientras que en otros se requirió la discontinuación de la leflunomida.

**AINEs:** en estudios *in vitro*, se demostró que M1 producía aumentos que oscilaban entre un 13 y un 50 % en la fracción libre de diclofenac e ibuprofeno. Los estudios *in vitro* del metabolismo de la droga indican que M1 inhibe al CYP4502C9, el cual es responsable del metabolismo de muchos AINEs. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos; sin embargo, ha habido un uso concomitante masivo de AINEs en los estudios clínicos y no se observó un efecto diferencial.

**Tolbutamida:** en los estudios *in vitro*, se demostró que M1 producía aumentos que oscilaban entre un 13 y un 50 % en la fracción libre de tolbutamida a concentraciones dentro del rango clínico. Se desconoce la importancia de este hallazgo.

**Rifampicina:** luego de la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a individuos que recibían dosis múltiples de rifampicina, los niveles máximos de M1 aumentaron (aproximadamente 40 %) respecto de los observados cuando se administró sólo leflunomida. Debido a que es posible que los niveles de leflunomida continúen aumentando con las dosis múltiples, se debe tener precaución si los pacientes deben recibir leflunomida y rifampicina juntas.

**Warfarina:** se ha informado raramente un aumento de la RIN (Relación Internacional Normalizada) cuando se administró concomitantemente warfarina y leflunomida.

**Drogas hepatotóxicas:** puede haber aumento de los efectos colaterales cuando la leflunomida se administra en forma concomitante con sustancias hepatotóxicas. Esto también se debe tener en cuenta cuando se administran estas drogas luego del tratamiento con leflunomida sin realizar el procedimiento de eliminación del metabolito activo.

**Otras:** se puede continuar con el tratamiento con aspirina, drogas antiinflamatorias no esteroides y/o corticosteroides en bajas dosis durante el tratamiento con leflunomida. No se ha estudiado el uso de leflunomida junto con antipalúdicos, sales de oro, D-penicilamina o azatioprina. Se ha demostrado *in vivo* la ausencia de interacciones medicamentosas significativas entre la leflunomida y los anticonceptivos orales trifásicos y la cimetidina.

##### Pruebas de laboratorio

La leflunomida tiene efecto uricosúrico. Se ha observado hipofosfatemia, independiente del efecto anterior, en algunos pacientes. Estos efectos no se han producido juntos ni se han observado alteraciones de la función renal. Se deben efectuar controles hematológicos y de transaminasas hepáticas (ver ADVERTENCIAS).

##### Carcinogénesis

No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratas con la dosis oral máxima tolerada de leflunomida de 6 mg/kg (aproximadamente 1/40 el máximo de exposición sistémica humana al M1 en base al AUC). En ratones macho se observó un aumento de la incidencia de linfoma con una dosis oral de 15 mg/kg, la dosis más elevada estudiada (1,7 veces la exposición al M1 en humanos en base al AUC). Los ratones hembra en el mismo estudio presentaron un aumento relacionado con la dosis de la incidencia de adenomas y carcinomas broncoalveolares combinados que comenzó con la dosis de 1,5 mg/kg (aproximadamente 1/10 la exposición humana al M1 en base al AUC). Se desconoce la importancia de estos hallazgos en ratones en relación con el uso de leflunomida en la práctica clínica.

##### Mutagénesis

No hay evidencia de que la leflunomida sea mutagénica o clastogénica. La 4-trifluorometilaniлина (TFMA), un metabolito menor de la leflunomida, fue mutagénico en el test de Ames y fue clastogénico en el ensayo *in vitro* para aberraciones cromosómicas en células de hámster chino. La TFMA no fue clastogénica en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo* ni en la prueba citogenética *in vivo* realizada en células de médula ósea de hámster chino.

##### Trastornos de la fertilidad

La leflunomida no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra en dosis orales de hasta 4,0 mg/kg (aproximadamente 1/30 la exposición humana al M1 en base al AUC). La información disponible no sugiere que la leflunomida esté asociada con riesgo de toxicidad fetal proveniente del sexo masculino. Sin embargo, no se han realizado estudios en animales para evaluar el riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que desean tener hijos deben discontinuar el uso de leflunomida e ingerir colestiramina en dosis de 8 g, 3 veces por día durante 11 días (ver ADVERTENCIAS, **Procreación (recomendación para los hombres) y Procedimiento de eliminación de la droga**).

##### Teratogénesis

**La leflunomida no debe administrarse durante el embarazo dado que puede producir daño fetal (ver CONTRAINDICACIONES).** Cuando se administró leflunomida por vía oral a ratas durante la organogénesis en dosis de 15 mg/kg, produjo efectos teratogénicos (anoftalmia o microoftalmia e hidrocefalia interna). La exposición sistémica de las ratas a esta dosis fue aproximadamente de 1/10 el nivel de exposición humana en base al AUC. En estas condiciones de exposición, la leflunomida también produjo una disminución del peso corporal de la madre, un aumento de la mortalidad de los embriones y una disminución en el peso corporal de los fetos sobrevivientes. En conejos, el tratamiento oral con 10 mg/kg de leflunomida durante la organogénesis resultó en displasia de esternón. El nivel de exposición con esta dosis fue esencialmente equivalente al máximo nivel de exposición humana basado en el AUC. En dosis de 1 mg/kg, la leflunomida no fue teratogé-

nica en ratas y conejos. Cuando las ratas hembra recibieron un tratamiento con 1,25 mg/kg de leflunomida que comenzó 14 días antes del apareamiento y continuó hasta el fin de la lactancia, la cría presentó disminuciones marcadas (superiores a un 90 %) en la supervivencia postnatal.

#### Mujeres en período de lactancia

**No se debe administrar leflunomida a mujeres en período de lactancia.** Se desconoce si la leflunomida se elimina en la leche materna. Muchas drogas se excretan en la leche materna, y existe la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes producidas por la leflunomida. Por lo tanto, se debe tomar una decisión sobre si se amamanta o se inicia el tratamiento con leflunomida, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

#### Vacunaciones

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunaciones durante el tratamiento con leflunomida. Sin embargo, no se recomienda la inmunización con vacunas a base de gérmenes vivos. Se debe considerar la vida media prolongada de la leflunomida cuando se contempla la administración de vacunas hechas con gérmenes vivos después de interrumpir el tratamiento con esta droga.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

En caso de efectos secundarios como el mareo, podría verse afectada la capacidad adecuada del paciente para concentrarse y reaccionar. En estos casos, los pacientes deberán abstenerse de conducir coches y utilizar maquinaria.

#### Uso en pediatría

La seguridad y efectividad de la leflunomida en pacientes pediátricos con artritis reumatoidea juvenil de curso poliarticular no ha sido completamente evaluada.

#### Uso en geriatría

No se han observado globalmente diferencias en la seguridad o efectividad de la leflunomida en sujetos de 65 años o más de edad y los individuos más jóvenes y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de más de 65 años de edad.

#### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas ocurridas durante el uso de leflunomida en pacientes con artritis reumatoidea incluyen: trastornos digestivos (náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal y alteraciones de la mucosa bucal), elevación de las enzimas hepáticas (ALT y AST; menos frecuentemente, gamma-GT, fosfatasa alcalina y bilirrubina), rash cutáneo, sequedad de piel, caída de cabello, prurito, cefaleas, vértigos, astenia, parestesias, alteración del gusto, anorexia y disminución de peso, reducciones de la concentración de potasio, fosfato y ácido úrico en sangre, anemia, disminución del recuento de leucocitos y plaquetas. Raramente han ocurrido casos de hepatotoxicidad severa, reacciones anafilácticas, eosinofilia y leucopenia marcada (recuento de leucocitos < 2.000/mm<sup>3</sup>).

Durante los ensayos clínicos efectuados con leflunomida se han presentado los siguientes eventos adversos, cuya relación de causalidad con el tratamiento no ha sido establecida:

**Generales:** síndrome gripal, infección, herida por traumatismo, dolor de espalda, cervicalgia, dolor pélvico, abscesos, quistes, fiebre, hernia y malestar.

**Cardiovasculares:** hipertensión, dolor torácico, angina de pecho, migraña, palpitaciones, taquicardia, vasculitis, vasodilatación y várices.

**Gastrointestinales:** gastroenteritis, úlcera bucal, colestiasis, colitis, constipación, esofagitis, flatulencia, gastritis, gingivitis, melena, moniliasis oral, faringitis, aumento de tamaño de las glándulas salivales, estomatitis, aftas, trastornos dentarios y boca seca.

**Metabólicos y nutricionales:** pérdida de peso, aumento de la creatinofosfoquinasa, edema periférico, hiperlipemia, hiperlipidemia.

**Endócrinos:** diabetes mellitus e hipertiroidismo.

**Sistema musculoesquelético:** artralgia, calambres en las piernas, sinovitis, tenosinovitis, artrosis, bursitis, calambres musculares, mialgia, necrosis ósea, dolor óseo y ruptura tendinosa.

**Sistema nervioso:** depresión, insomnio, neuralgia, neuritis, alteración del sueño, sudoración y vértigo.

**Sentidos especiales:** visión borrosa, cataratas, conjuntivitis y trastornos visuales.

**Respiratorios:** bronquitis, aumento de la tos, infección respiratoria, faringitis, neumonía, rinitis, sinusitis, asma, disnea, epistaxis y trastornos pulmonares.

**Piel y anexos:** alopecia, eczema, acné, dermatitis de contacto, dermatitis fúngica, decoloración del pelo, hematoma, herpes simplex, herpes zoster, trastornos de las uñas, nódulos subcutáneos, rash maculopapular, decoloración de la piel y úlceras cutáneas.

**Urogenitales:** infección del tracto urinario, albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, trastornos menstruales, moniliasis vaginal, trastornos prostáticos y micción frecuente.

Luego de la salida a la venta, se han informado raramente:

**Generales:** infecciones oportunistas e infecciones severas incluyendo sepsis.

**Gastrointestinales:** pancreatitis.

**Hematológicas:** agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, pancitopenia y trombocitopenia.

**Hipersensibilidad:** angioedema.

**Hepáticas:** hepatitis, ictericia/colestasis, daño hepático severo incluso insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda.

**Respiratorias:** enfermedad pulmonar intersticial.

**Sistema nervioso:** neuropatía periférica.

**Piel y apéndices:** eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

#### SOBREDOSIFICACION

En estudios de toxicología agudos realizados en ratones y ratas la dosis tóxica mínima para la leflunomida oral fue de 200 a 500 mg/kg y 100 mg/kg, respectivamente (más de 350 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Han habido informes de sobredosificación crónica en pacientes que tomaban leflunomida en dosis de hasta 5 veces las recomendadas e informes de sobredosificación aguda en adultos y niños. En la mayor parte de estos casos no se informaron eventos adversos. Los eventos adversos fueron concordantes con el perfil de seguridad de la leflunomida (ver REACCIONES ADVERSAS), siendo los más frecuentes diarrea, dolor abdominal, leucopenia, anemia y aumento de las enzimas hepáticas.

En caso de producirse una sobredosis significativa o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral en dosis de 8 g, 3 veces por día, durante 24 horas a 3 voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos de M1 en aproximadamente un 40 % en 24 horas y en un 49 a 65 % en 48 horas.

Se ha demostrado que la administración de carbón activado (polvo en una suspensión) por vía oral o mediante sonda nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, M1, en un 37 % en el lapso de 24 horas y en un 48 % en 48 horas. Estos procedimientos de eliminación de la droga pueden repetirse si fuera necesario desde el punto de vista clínico.

Estudios con hemodilísis y diálisis peritoneal ambulatoria crónica indican que M1, el metabolito primario de la leflunomida, no es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

#### PRESENTACION

Envases con 30 comprimidos recubiertos.

#### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

#### MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

#### ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Ante cualquier duda consulte al 0-800-444-2382 (BETA).

Fecha de la última revisión: 11.05.