

Arava®

leflunomida

Arava® Colombia / 20 mg tabletas recubiertas

Arava® Perú / 20 mg tabletas recubiertas

Arava® Ecuador / 20 mg tabletas recubiertas

Arava® Colombia / 100 mg tabletas recubiertas

Arava® / Bolivia-Colombia-Ecuador-Costa Rica-Guatemala-Venezuela-Nicaragua
El Salvador-Honduras-Panamá-Rep. Dominicana / **Tab. recubiertas 20 mg - Español**

Arava® / Bolivia-Colombia-Ecuador-Costa Rica-Guatemala-Venezuela-Nicaragua
El Salvador-Honduras-Panamá-Rep. Dominicana / **film coated tablet 20 mg - English**

sanofi



Arava®

leflunomida

Colombia / **20 mg tabletas recubiertas**



<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

61

**ARAVA®
(LEFLUNOMIDA)**

1. DESCRIPCIÓN

1.1. Moléculas activas / Ingredientes Activos

Leflunomida

1.2. Clase Terapéutica o Farmacológica

Antirreumático, inmunomodulador, Código ATC L04AA13

1.3. Forma(s) Farmacéuticas

Tabletas recubiertas para uso oral.

1.4. Composición

Ingrediente activo

Cada tableta de ARAVA® 20 mg contiene como ingrediente activo, 20 mg de Leflunomida.

Cada tableta de ARAVA® 100 mg contiene como ingrediente activo, 100 mg de Leflunomida.

Excipientes:

Almidón, povidona, crospovidona, talco, sílice coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropil-metilcelulosa, dióxido de titanio, lactosa monohidratada, macrogol 8000 (polietilenglicol), y -para las tabletas de 20 mg- óxido férrico amarillo.

2. INDICACIONES

ARAVA® es usado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, para reducir los signos y síntomas, para inhibir la destrucción articular y para mejorar la función física y salud relacionados con la calidad de vida.

ARAVA® es usado para el tratamiento de Artritis psoriásica activa.

Si el paciente ya está recibiendo AINES y/o corticosteroides en dosis bajas, estos pueden continuarse después de iniciar Leflunomida.

El uso de Leflunomida con antimaláricos usados en enfermedades reumáticas (p.ej. cloroquina e hidroxicloroquina), sales de oro intramusculares u orales, D-penicilamina,

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">62</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

azatioprina y otros medicamentos inmunosupresores (p.ej. ciclosporina, metotrexato), no han sido adecuadamente estudiados.

3. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

3.1 El tratamiento con Leflunomida para la Artritis Reumatoidea (AR) deberá ser iniciada por médicos experimentados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas.

Para recomendaciones de monitoreo ver sección 6.

La terapia con la Leflunomida en artritis reumatoidea se inicia, usualmente, con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La omisión de la dosis de carga puede disminuir el riesgo de eventos adversos. Para información adicional relacionada con el uso de la dosis de carga de leflunomida en pacientes con artritis reumatoidea, ver sección 15. La dosis de mantenimiento recomendada es 20 mg de leflunomida una vez al día.

En caso que 20 mg sean pobremente tolerados, la dosis puede reducirse a 10 mg una vez al día.

La terapia con Leflunomida para la Artritis Psoriásica (PsA) se inicia también con una dosis inicial de 100 mg una vez al día por 3 días. La dosis de mantenimiento es de 20 mg de Leflunomida una vez al día.

El efecto del tratamiento puede evidenciarse después de 4 semanas y puede haber mejoría posterior después de 4 a 6 meses después de iniciado el tratamiento.

Usualmente ARAVA® se administra a largo plazo.

3.2 POBLACIONES ESPECIALES

- **Pacientes Pediátricos**

No se recomienda la administración de Leflunomida en pacientes menores de 18 años de edad, pues no ha sido estudiada en este grupo.

- **Pacientes Ancianos**

No se requiere ajuste de dosis en ancianos (pacientes mayores de 65 años de edad).

- **Deterioro hepático**

Ver: sección 6

- **Deterioro renal:**

Ver sección 6

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">63</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	---

3.3 ADMINISTRACIÓN

Las tabletas de ARAVA® deben ser deglutidas enteras, con suficiente líquido.

4. CONTRAINDICACIONES

ARAVA® no debe ser usado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a Leflunomida, teriflunomida o a cualquiera de sus excipientes.
- Mujeres embarazadas o mujeres fértiles que no estén usando un método de contracepción confiable durante el tratamiento con Leflunomida y mientras que los niveles en plasma del metabolito activo A 771726, estén sobre 0,02 mg/l (Ver: sección 8). El embarazo debe ser descartado antes del inicio del tratamiento con Leflunomida.

La leflunomida no es recomendada en pacientes con daño hepático significativo ó con enfermedad hepática pre-existente y en infecciones serias activas.

5. ADVERTENCIAS

El riesgo de malignidad, en particular de desórdenes linfoproliferativos, podría ser aumentado con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores.

6. PRECAUCIONES

• *Generales*

Debido a la vida media prolongada del metabolito activo de Leflunomida, A771726, pueden ocurrir reacciones adversas o persistir, aun después que la administración de Leflunomida ha sido descontinuada. (Ver sección 11).

Si ocurre una reacción adversa severa a Leflunomida, o si por cualquier otra razón A771726 necesita ser depurado rápidamente del organismo, colestiramina o carbón activado debe ser iniciado como se describe en la sección 12, y continuar ó repetir según necesidad clínica. En casos de sospecha de reacciones alérgicas / inmunológicas severas una administración prolongada de colestiramina o carbón activado puede ser necesaria para alcanzar un aclaramiento rápido y suficiente, ver sección 8.

La co-administración de Leflunomida con teriflunomida no es recomendada, ya que Leflunomida es el compuesto original de Teriflunomida.

• *Hígado*

Dado que el metabolito activo de Leflunomida, A771726, se liga altamente a las proteínas y es depurado vía metabolismo hepático y secreción biliar, y dado el posible riesgo de

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	--

hepatotoxicidad, Leflunomida deberá ser usada con precaución en los pacientes con alteración de la función hepática. Leflunomida no es recomendada en pacientes con deterioro hepático significativo o con enfermedad hepática pre-existente.

ALT (SGPT) debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento y por lo menos en intervalos mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento, y después cada 6 - 8 semanas.

Los lineamientos para ajustar la dosis o suspenderla son basados en la severidad y persistencia de la elevación de la ALT y son las siguientes:

Para elevaciones confirmadas de ALT entre 2 y 3 veces el límite superior normal, reducciones de la dosis de 20 mg/día a 10 mg/día pueden permitir la continuidad de la administración de Leflunomida, bajo vigilancia estrecha.

Si el incremento de ALT (SGPT) entre 2 y 3 veces el límite superior normal persiste o si se confirman elevaciones superiores a 3 veces el límite superior normal, Leflunomida debe ser discontinuada. Colestiramina o carbón activado deberá ser administrado para disminuir más rápidamente los niveles de A771726.

Se han reportado casos raros de daño hepático severo, en casos aislados con desenlace fatal, durante el tratamiento con Leflunomida. La mayoría de éstos dentro de los primeros seis meses de tratamiento. Sin embargo una relación causal con Leflunomida no ha sido establecida y múltiples factores de confusión han estado presentes en la mayoría de los casos, se considera esencial que las recomendaciones de monitoreo sean seguidas estrictamente (ver arriba).

- **Sistemas hematopoyético e inmune**

En pacientes con anemia pre-existente, leucopenia y/o trombocitopenia, así como en pacientes con alteraciones en la función de la médula ósea o aquellos con riesgo de supresión medular, el riesgo de desarrollo de reacciones hematológicas esta incrementado (ver sección 7).

Un cuadro hemático completo, incluyendo un recuento diferencial de células blancas y plaquetas, deberá realizarse antes de iniciar la terapia con Leflunomida, así como mensualmente durante los primeros 6 meses de tratamiento y cada 6-8 semanas posteriormente.

Monitoreo hematológico frecuente (conteo completo de células sanguíneas, incluyendo conteo diferencial de glóbulos blancos y conteo de plaquetas) deberá ser realizado en:

- pacientes con tratamiento reciente o concomitante con medicamentos inmunosupresores o hematotóxicos y cuando el tratamiento con Leflunomida sea seguido por tales sustancias, sin un período previo de lavado.

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

- pacientes con historia de anormalidades hematológicas relevantes.
- pacientes con anormalidades hematológicas relevantes al momento de inicio de la terapia, debidas a causas diferentes a enfermedad artrítica.

Ver: Precauciones/General para las acciones que deben tomarse en caso de reacciones hematológicas severas.

Debido al potencial de inmunosupresión, aunque no hay experiencia clínica, la leflunomida no es recomendada en pacientes con:

- Inmunodeficiencia severa (por ejemplo, SIDA)
- Deterioro significativo de la función de la médula ósea
- Infecciones serias

• **Infecciones:**

Medicamentos como Leflunomida, que tienen potencial inmunosupresor pueden hacer que los pacientes sean más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver sección 11). Las infecciones pueden ser más severas en naturaleza y pueden incluso requerir un tratamiento temprano y vigoroso.

En el evento de que una infección seria ocurra, puede ser necesario suspender el tratamiento con Leflunomida y administrar un procedimiento de lavado, tal como se describe en la sección 12.

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar tuberculosis activa ó inactiva ("latente"), siguiendo las recomendaciones locales. Los pacientes con historia de tuberculosis deben ser cuidadosamente monitoreados, por la posibilidad de reactivación de la infección.

• **Respiratorio:**

Durante el tratamiento con Leflunomida raramente ha sido reportada enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 11). El riesgo de su ocurrencia está aumentado en pacientes con historia de enfermedad intersticial pulmonar. La enfermedad pulmonar intersticial es un desorden potencialmente fatal, que puede ocurrir agudamente durante la terapia. Síntomas pulmonares como tos, disnea, pueden ser una razón para discontinuar la terapia y realizar una adecuada investigación posterior.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

- **Neuropatía Periférica**

Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes que recibieron Leflunomida. La gran mayoría de los pacientes se recuperaron luego de la discontinuación de Leflunomida, pero algunos pacientes presentaron persistencia de los síntomas. Ser mayor de 60 años, la administración de medicamentos neurotóxicos concomitante y diabetes, pueden aumentar el riesgo de presentar neuropatía periférica. Si un paciente que esté tomando Leflunomida desarrolla neuropatía periférica, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación descrito en la sección 8.

- **Deterioro renal**

En el momento no existe experiencia suficiente disponible para hacer recomendaciones específicas sobre la dosificación en los pacientes con alteración de la función renal. Debe tenerse precaución cuando se administre Leflunomida en esta población. Deberá considerarse que el metabolito activo de Leflunomida, A771726, se liga en forma importante a las proteínas.

- **Reacciones en Piel:**

Casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y la reacción a medicamentos, con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) han sido reportados en pacientes tratados con Leflunomida (ver sección 11). Si un paciente que toma Leflunomida desarrolla cualquiera de estas enfermedades de la piel, el tratamiento debe ser suspendido y los procedimientos de lavado se deben iniciar inmediatamente (ver sección 12).

- **Presión sanguínea**

La presión sanguínea debe ser revisada antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento.

- **Uso en Hombres**

La información disponible no sugiere que la Leflunomida pueda estar asociada con un aumento del riesgo de toxicidad fetal-mediada por el hombre. Sin embargo, estudios en animales para evaluar este riesgo específico no han sido realizados. Para minimizar cualquier posible riesgo, los hombres que deseen concebir un hijo, deberán considerar la suspensión de Leflunomida y seguir el proceso de eliminación del fármaco descrito en la sección 8.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

67

7. INTERACCIONES

- Un incremento en los efectos secundarios puede ocurrir en caso de uso reciente o concomitante de sustancias hepatotóxicas (incluye alcohol), hematotóxicas o inmunosupresoras. Esto debe ser considerado cuando el tratamiento con Leflunomida sea seguido por tales sustancias sin un período previo de lavado. Ver también sección 6.
- **Metotrexato:** En un estudio pequeño (n=30) en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) en el cual se co-administró leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) una elevación de 2 a 3 veces el nivel de las enzimas hepáticas fue observado en 5 de los 30 pacientes. Todas las elevaciones se resolvieron, 2 con la continuación de ambos fármacos y 3 después de la suspensión de Leflunomida. Un incremento mayor de 3 veces los niveles basales fue observado en otros 5 pacientes. Todos esos casos también se resolvieron, 2 con continuación de ambos medicamentos y 3 después de la suspensión de Leflunomida. En consecuencia, aunque, en general, no es necesario un período de espera cuando se cambia de Leflunomida a metotrexato, un monitoreo estrecho de las enzimas hepáticas es recomendado en la fase inicial después del cambio.
- **Vacunas:** No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas durante el tratamiento con Leflunomida. Sin embargo, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas. La larga vida media de la Leflunomida debe considerarse cuando se contempla la administración de una vacuna viva después de la suspensión de Leflunomida.
- **Warfarina:** Ha habido casos reportados de aumento del tiempo de protrombina, cuando leflunomida y la warfarina se administraron conjuntamente. Una interacción farmacodinámica con Warfarina se observó con A771726 en un estudio farmacológico clínico (ver más abajo). Por lo tanto, cuando la Warfarina se co-administra, se recomienda el estrecho seguimiento y monitoreo con INR.
- **Alimentos:** El grado de absorción de leflunomida no se ve afectada cuando se toma con alimentos.

Efecto de otros fármacos sobre leflunomida:

- En estudios de inhibición *in vitro* en microsomas de hígado humano sugieren que el citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 y 3A4 están involucrados en el metabolismo de Leflunomida. En un estudio de interacción *in vivo* con Leflunomida y cimetidina (inhibidor leve no específico de la citocromo P-450 (CYP)) se ha demostrado falta de un impacto significativo en la exposición de A771726.
- Posterior a la administración concomitante de una dosis única de Leflunomida a sujetos que recibiendo dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico de la citocromo P-450) los niveles pico de A771726 se incrementaron aproximadamente 40%, mientras que el área bajo la curva (AUC) no cambió significativamente. El mecanismo de este efecto no es

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">68</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	---

claro. El potencial para continuar el incremento de los niveles de Leflunomida con dosificación múltiple puede necesitar consideración adicional si los pacientes están recibiendo concomitantemente Leflunomida y rifampicina.

- La administración de colestiramina o carbón activado conduce a una disminución rápida y significativa en la concentración plasmática de A771726. El mecanismo se cree que es por la interrupción del ciclo enterohepático y / o diálisis gastrointestinal del A771726. Ver también las secciones 8 y 12.

Efecto de la leflunomida sobre otros fármacos:

- **Sustratos BCRP:** Aunque una interacción farmacocinética con un sustrato de BCRP (rosuvastatina) se observó con el A771726 (ver más abajo), fue demostrado que no hay interacción farmacocinética, en 12 pacientes, entre leflunomida (10 a 20 mg por día) y metotrexato (un sustrato de BCRP; 10 a 25 mg por semana).
- Los estudios de interacción medicamentosa in vivo han demostrado que no existe interacción medicamentosa significativa entre Leflunomida y los anticonceptivos trifásicos orales. En un estudio en el cual Leflunomida fue administrada concomitantemente con una píldora anticonceptiva trifásica oral que contenía 30 µg de etinil-estradiol a mujeres voluntarias saludables, no hubo reducción en la actividad contraceptiva de la píldora y la farmacocinética de A771726 estuvo dentro de los rangos predictivos. Una interacción farmacocinética con los anticonceptivos orales se observó con A771726 (ver abajo).

Se realizaron los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de la Leflunomida). Como interacciones similares entre fármacos no pueden ser excluidos por leflunomida en las dosis recomendadas, los siguientes resultados y recomendaciones del estudio deben considerarse en los pacientes tratados con leflunomida:

Efecto sobre la repaglinida (sustrato de CYP2C8): Hubo un aumento en el promedio de repaglinida C_{max} y área bajo la curva (AUC) (1,7 y 2,4 veces, respectivamente), después de dosis repetidas de A771726, lo que sugiere que A771726 es un inhibidor del CYP2C8 in vivo. Por lo tanto, el seguimiento de los pacientes con el uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, como la repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, se recomienda ya que pueden tener una mayor exposición.

Efecto de la cafeína (sustrato de CYP1A2): Las dosis repetidas de A771726 disminuyeron significativamente la C_{max} y el área bajo la curva (AUC) de cafeína (sustrato de CYP1A2) en un 18% y 55%, respectivamente, lo que sugiere que la A771726 puede ser un inductor

69

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

débil de CYP1A2 in vivo. Por lo tanto, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (por ejemplo, duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) deben utilizarse con precaución durante el tratamiento concomitante, ya que podría llevar a la reducción de la eficacia de estos productos.

Efecto sobre el transportador de sustratos de aniones orgánicos 3 (OAT3): Hubo un aumento en la media de cefaclor C_{max} y AUC (1,43 y 1,54 veces, respectivamente), después de dosis repetidas de A771726, lo que sugiere que la A771726 es un inhibidor de la OAT3 in vivo. Por lo tanto, cuando se coadministra con sustratos de OAT3, tales como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina, se recomienda precaución.

Efecto en el BCRP y/ o Sustratos de péptidos transportadores de aniones orgánicos B1 / B3: Hubo un aumento en el promedio de la rosuvastatina C_{max} y AUC (2,65 y 2,51 veces, respectivamente), después de dosis repetidas de A771726. Sin embargo, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición de rosuvastatina en plasma sobre la actividad de la HMG-CoA reductasa. Si se usan juntos, la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg una vez al día. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorrubicina, doxorrubicina) y la familia de OATP especialmente la de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina) la administración concomitante debe también realizarse con precaución. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y por lo tanto la reducción de la dosis de estos medicamentos debe ser considerada.

Efecto sobre el anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg y levonorgestrel 0,15 mg): Hubo un aumento en el promedio de etinilestradiol C_{max} y el AUC₀₋₂₄ (1,58 y 1,54 veces, respectivamente) y levonorgestrel C_{max} y AUC₀₋₂₄ (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras repetidas dosis de A771726. Si bien no se espera que esta interacción impacte negativamente la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe poner en consideración el tipo de tratamiento anticonceptivo oral.

Efecto sobre la Warfarina: dosis repetidas de A771726 no tuvieron efecto sobre la farmacocinética de la S-Warfarina, lo que indica que A771726 no es un inhibidor o un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25% en el pico del índice internacional normalizado (INR) cuando se co-administra Warfarina con A771726 en comparación con la Warfarina sola. Por lo tanto, cuando la Warfarina se co-administra, se recomienda el estrecho seguimiento y monitoreo del INR.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

8. EMBARAZO

Categoría de riesgo en el embarazo: X

No hay estudios clínicos que evalúen el uso de Leflunomida en mujeres embarazadas. Sin embargo, A771726 es teratogénico en ratas y conejos, y puede causar daño fetal en humanos.

Leflunomida está contraindicada en mujeres embarazadas o en mujeres potencialmente fértiles que no estén usando anticoncepción confiable (ver sección 7) durante el tratamiento con Leflunomida y siempre que los niveles plasmáticos del metabolito activo A771726 estén por encima de 0,02 mg/L. El embarazo debe ser descartado antes de iniciar el tratamiento con Leflunomida.

Las pacientes deben ser advertidas de notificar inmediatamente al médico sobre cualquier retraso en la menstruación o cualquier otra razón para sospechar embarazo, para efectuar una prueba de embarazo y si es positiva, el médico y la paciente deben discutir el riesgo del embarazo. Es posible lograr un rápido descenso en los niveles sanguíneos del metabolito activo, mediante la implementación del procedimiento de eliminación del fármaco que se describe abajo, inmediatamente se detecte retraso en la menstruación, con el fin de disminuir el riesgo causado por Leflunomida en el feto.

Para las mujeres en tratamiento con Leflunomida que desean quedar embarazadas se recomienda uno de los siguientes procedimientos:

- Después de suspender el tratamiento con Leflunomida, debe administrarse 8 g. de colestiramina tres veces al día, por 11 días.
- Después de terminar el tratamiento con Leflunomida, debe administrarse 50 g. de carbón activado, 4 veces al día durante un período de 11 días.

Los 11 días no requieren ser consecutivos, a menos que haya necesidad de bajar rápidamente el nivel plasmático de A771726.

En cualquier caso, los niveles plasmáticos de A771726 < 0,02 mg/L deben ser verificados mediante dos pruebas separadas de por lo menos 14 días de diferencia. Se espera que niveles en plasma humano del metabolito activo menores a 0.02 mg/L (0.02 µg/mL) tengan un riesgo mínimo, con base en los datos disponibles.

Sin el procedimiento de eliminación, puede tomar hasta 2 años alcanzar los niveles de A771726 < 0,02 mg/L, debido a la variación individual en la depuración del medicamento. Sin embargo, incluso después de un periodo de espera de tal magnitud, la verificación de los

71

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

niveles plasmáticos de A771726 < 0,02 mg/L a través de 2 mediciones independientes y separadas mínimo 14 días también es requerida.

No es posible garantizar una contracepción confiable con anticonceptivos orales durante el procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activado. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

El riesgo de defectos al nacer y otras consecuencias adversas en el embarazo, que ocurran en mujeres que inadvertidamente quedan embarazadas mientras están en tratamiento con Leflunomida por un largo tiempo en el primer trimestre de embarazo son descritos en la Sección 15. FARMACODINAMIA.

9. LACTANCIA

Los estudios en animales indican que Leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Sin embargo no se conoce si Leflunomida o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Las mujeres, en consecuencia, no deben lactar mientras están recibiendo Leflunomida. La decisión deberá ser tomada con base en la necesidad de lactancia materna o la de iniciar tratamiento con Leflunomida, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

10. CONDUCIR VEHICULOS O REALIZAR OTRAS TAREAS PELIGROSAS

No hay información disponible.

11. REACCIONES ADVERSAS

La siguiente frecuencia de puntuación CIOMS es usada cuando aplique:

Muy Común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro (≥ 0.01 y $< 0.1\%$), Muy Raro ($< 0.01\%$). No conocido (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

- **Sistema gastrointestinal, hígado**

Comunes: Diarrea, náusea, vómito, anorexia, desórdenes de la mucosa oral (como, por ejemplo, estomatitis aftosa, ulceraciones bucales), dolor abdominal, elevación de los parámetros hepáticos (como, por ejemplo, las transaminasas, menos frecuentemente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina), colitis, incluyendo colitis microscópica.

Raros: Hepatitis, ictericia/colestasis.

72

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	---

Muy Raros: Daño hepático severo como falla hepática y necrosis hepática aguda que en algunos casos puede ser fatal. Pancreatitis.

- **Sistema cardiovascular**

Comunes: Aumento en la presión arterial
No conocido: Hipertensión pulmonar

- **Sistema hemático y linfático**

Comunes: Leucopenia con conteo de leucocitos $> 2 \times 10^9/L$ (> 2 G/L).
No comunes: Anemia, trombocitopenia con conteo de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ (<100 G/L).
Raros: Leucopenia con conteo de leucocitos $< 2 \times 10^9/L$ (<2 G/L), eosinofilia
Pancitopenia

Recientemente, el uso concomitante o consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos puede estar asociado con un alto riesgo de efectos hematológicos.

- **Sistema nervioso**

Comunes: Cefalea, vértigo, parestesias.
No comunes: Desórdenes del gusto, ansiedad.
Muy raros: Neuropatía periférica

- **Reacciones alérgicas, piel y apéndices**

Comunes: Reacciones alérgicas leves (incluyendo brote máculo-papular y otras erupciones), prurito, eczema, piel seca, incremento de la caída del cabello.

No comunes: Urticaria.

Muy raros: Reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.
Síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme de tipo mayor), necrólisis epidérmica tóxica. En los reportes de caso recibidos hasta ahora, no ha podido establecerse una relación causal con el tratamiento con Leflunomida, pero tampoco puede ser excluida.

Muy raro: Vasculitis, incluyendo vasculitis cutánea necrotizante.
Debido a la enfermedad subyacente, una relación causal no ha podido ser establecida.

73

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

- **Infeción**

Raro: Infecciones severas y sepsis, las cuales pueden ser fatales.

La mayoría de los reportes de caso tuvieron como factor de confusión terapias inmunosupresoras concomitantes y/o enfermedad co-morbida adicional a la enfermedad reumatoide, lo cual puede predisponer a los pacientes a una infección.

Medicaciones como Leflunomida, la cual tiene potencial inmunosupresor, puede aumentar la susceptibilidad de los pacientes a la infección, incluyendo infecciones oportunistas (ver también la sección 6).

En estudios clínicos, la incidencia por ejemplo de rinitis y bronquitis (5% vs. 2%), y neumonía (3% vs. 0%) estuvo levemente incrementada en los pacientes tratados con Leflunomida comparado con placebo, mientras que la incidencia global de infecciones fue comparable.

- **Trastornos torácicos, respiratorios y mediastinales**

Raro: Enfermedad pulmonar intersticial (Incluyendo neumonitis intersticial), la cual puede ser fatal.

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Desconocido: Lupus eritematosos cutáneos, psoriasis pustular o empeoramiento de la psoriasis. Reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Ver sección 6.

- **Otros**

Comunes: Pérdida de peso, astenia.

No común: Hipocalemia.

Puede ocurrir hiperlipidemia leve. Los niveles de ácido úrico usualmente descienden debido a un efecto uricosúrico. Los posibles hallazgos adicionales de laboratorio para los cuales no ha podido establecerse relevancia clínica incluyen: pequeños incrementos en LDH, CK y una pequeña disminución en los fosfatos.

Tendosinovitis y ruptura de tendón han sido reportados como eventos adversos en pacientes en tratamiento con Leflunomida, sin embargo una relación causal no ha podido ser establecida.

Disminuciones marginales (reversibles) en la concentración del espermatozoos, conteo total espermático y motilidad rápida progresiva no pueden ser excluidas.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">74</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	---

El riesgo de malignidad, en particular de desórdenes linfoproliferativos, se conoce que puede ser aumentado con el uso de algunos drogas inmunosupresoras.

12. SOBREDOSIS

12.1 Signos y Síntomas

Ha habido reportes de sobredosis crónica en pacientes que tomaron dosis diarias de ARAVA® de hasta cinco veces la dosis recomendada diaria y reportes de sobredosis aguda en adultos o niños. No se reportaron eventos adversos en la mayoría de los casos de sobredosificación. Los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad de ARAVA® (ver sección 11). Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron diarrea, dolor abdominal, leucopenia, anemia y elevación de las pruebas de función hepática.

12.2 Manejo

En el evento de sobredosis relevante o toxicidad, la colestiramina o carbón activado están recomendados para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral en una dosis de 8 g tres veces al día, durante 24 horas en tres voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 en aproximadamente 40% en 24 horas y en 49 - 65% en 48 horas.

La administración de carbón activado (polvo convertido en suspensión) oral o por sonda nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) ha demostrado reducir las concentraciones en plasma del metabolito activo A771726 en 37% en 24 horas y en 48% en 48 horas.

Estos procedimientos de lavado pueden ser repetidos si es clínicamente necesario.

Estudios con hemodiálisis y CAPD (diálisis peritoneal ambulatoria crónica) indican que A771726, el metabolito primario de Leflunomida no es dializable.

13. INTERFERENCIA CON TEST DE LABORATORIO Y DIAGNOSTICO

14. ABUSO Y DEPENDENCIA

Leflunomida no tiene potencial conocido de abuso o dependencia.

15. FARMACODINAMIA

• Farmacología humana

Leflunomida es un agente antirreumático modificador de la enfermedad con propiedades antiproliferativas. Leflunomida ha demostrado mejorar los signos y síntomas y desacelerar

75

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

la progresión de la destrucción articular en la artritis reumatoide activa. En los respectivos estudios, la gran mayoría de pacientes usó concomitantemente AINES o dosis bajas de corticosteroides.

• **Farmacología animal**

Leflunomida es efectiva en modelos animales de artritis y de otras enfermedades autoinmunes y trasplantes. Posee características inmunomoduladoras / inmunosupresoras, actúa como un agente antiproliferativo y exhibe propiedades antiinflamatorias.

In vivo, es metabolizado rápidamente y casi por completo a A771726, el cual es activo *in vitro* y es presumiblemente el producto medicinal activo.

Leflunomida presenta los mejores efectos protectores en modelos animales de enfermedades autoinmunes cuando se administra en la fase temprana de la progresión de la enfermedad. En modelos animales de rechazo crónico injerto contra huésped, y en rechazo de injerto de órgano sólido, Leflunomida ha prolongado el tiempo de rechazo o ha dado marcha atrás a las reacciones de rechazo en curso. Adicionalmente, Leflunomida presenta actividad antiinflamatoria, aunque sólo una débil o nula actividad analgésica o antipirética. En un modelo de septicemia experimental, Leflunomida no alteró la resistencia de los ratones a los patógenos bacterianos.

• **Mecanismo de acción**

A771726, el metabolito activo de Leflunomida, retarda el progreso de las células objetivo a través de diferentes fases del ciclo celular.

In vitro, después de la estimulación mitogénica, A771726, el metabolito activo, inhibe la proliferación de células T y la síntesis del DNA. Este inhibe la proliferación de las células mononucleares periféricas por estimulación mitogénica (PBMC) y la proliferación en las líneas celulares murinas y humanas transformadas, en forma dosis dependiente. Esta actividad antiproliferativa es reversada por la adición de uridina a los cultivos celulares, indicando que A771726 actúa a nivel de la biosíntesis de pirimidinas. Estudios de ligamento usando ligandos radiomarcados demuestran que A771726 se enlaza a la enzima dihidro-orotato-deshidrogenasa (DHODH) y la inhibe. Estos datos, en conjunto sugieren que, *in vivo*, en concentraciones alcanzables en pacientes que reciben Leflunomida puede inhibirse la síntesis de pirimidina en linfocitos y en otras poblaciones celulares de rápida división. La inhibición de la actividad de la tirosina-quinasa, tanto en situaciones *in vitro* como *in vivo* ha sido reportada. La actividad *in vitro* no parece ser mediada directamente a través de la inhibición enzimática y sólo tiene lugar en concentraciones mucho mayores de A771726 que las necesarias para la inhibición de la DHODH.

16. EFICACIA CLINICA

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

- **Artritis reumatoidea**

La eficacia de Leflunomida en el tratamiento de la artritis reumatoidea (RA) se demostró en tres estudios controlados en los cuales se evidenció la reducción en signos y síntomas, y la inhibición del daño estructural. En dos de los tres estudios controlados, también se demostró la mejoría de la función física.

En todos los estudios de monoterapia con Leflunomida sólo se usó una dosis inicial de carga de 100 mg al día, durante tres días, seguida de 20 mg al día, en lo sucesivo.

US301

En el estudio US301, un estudio controlado con placebo de 2 años de duración, se asignaron al azar 482 pacientes con AR activa de por lo menos 6 meses de duración a recibir leflunomida 20 mg/día (n=182), metotrexato 7.5 mg/semana aumentando hasta 15 mg/semana (n=182), o placebo (n=118). Todos los pacientes recibieron folato 1 mg BID. El análisis primario se hizo a las 52 semanas y el tratamiento continuó a ciegas hasta las 104 semanas.

En general, 235 de los 508 pacientes tratados asignados al azar (482 en el análisis primario de datos y otros 26 pacientes adicionales), continuaron en un segundo tratamiento doble-ciego de 12 meses de duración (98 leflunomida, 101 metotrexato, 36 placebo). Las dosis de leflunomida continuó a 20 mg/día y la dosis de metotrexato se pudo aumentar hasta un máximo de 20 mg/semana. En total 190 pacientes (83 leflunomida, 80 metotrexato, 27 placebo) completaron 2 años de tratamiento doble-ciego.

MN301/303/305

En el estudio MN301, un estudio controlado con placebo, se asignaron al azar 358 pacientes con AR activa a recibir leflunomida 20 mg/día (n=133), sulfasalazina 2.0 g/día (n=133), o placebo (n=92).

La duración del tratamiento fue de 24 semanas. Una extensión del estudio fue una continuación opcional de 6 meses de duración, controlada a ciegas con sustancia activa y no con placebo, MN301, la cual dio lugar a una comparación de 12 meses de leflunomida y sulfasalazina (estudio MN303).

De los 168 pacientes que completaron 12 meses de tratamiento en el MN301 y el MN303, 146 pacientes (87%) entraron en un estudio de extensión de 1 año de tratamiento activo, doble-ciego controlado, con sustancia activa y no con placebo (MN305; 60 leflunomida, 60 sulfasalazina, 26 placebo/ sulfasalazina). Los pacientes continuaron con la misma dosis diaria de leflunomida o sulfasalazina que estaban tomando cuando terminaron el MN301/303. En total 121 pacientes (53 leflunomida, 47 sulfasalazina, 21 placebo / sulfasalazina) completaron los 2 años de tratamiento doble-ciego.

78

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

MN302/304

En el estudio MN302, un estudio controlado con sustancia activa y no con placebo, se asignaron al azar 999 pacientes con AR activa a recibir leflunomida 20 mg/día (n=501) o metotrexato en dosis de 7.5 mg/semana aumentando hasta 15 mg/semana (n=498). Se utilizó suplementación con folato en 10% de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 52 semanas.

De los 736 pacientes que completaron las 52 semanas de tratamiento en el estudio MN302, 612 (83%) entraron en el estudio de extensión doble-ciego, de un año de duración identificado como MN304 (292 leflunomida, 320 metotrexato). Los pacientes continuaron tomando la misma dosis diaria de leflunomida o metotrexato que habían estado tomando cuando completaron el MN302. Hubo 533 pacientes (256 leflunomida, 277 metotrexato) que completaron 2 años de tratamiento doble-ciego.

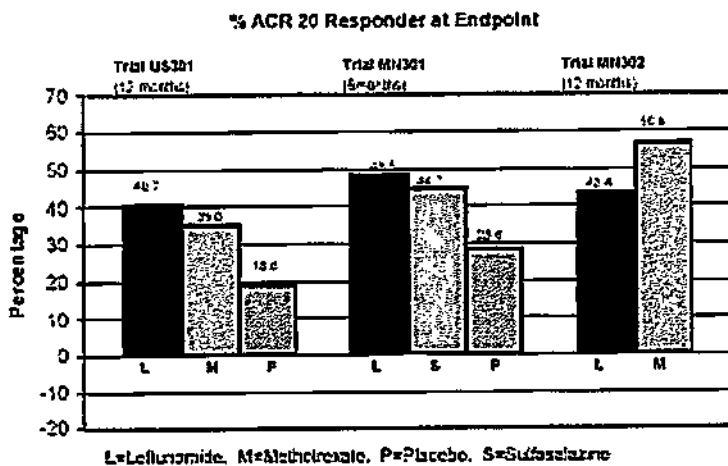
Signos y síntomas de la artritis reumatoidea

El alivio de los signos y síntomas se valoró usando el Índice de Respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20), un índice compuesto de medidas clínicas, de laboratorio y funcionales en artritis reumatoidea. Un paciente "ACR20 respondedor" es aquel que tuvo una mejora $\geq 20\%$ en el conteo de articulaciones inflamadas y tumefactas y en 3 de los siguientes 5 criterios: valoración global del médico, valoración global del paciente, medición de capacidad funcional [Cuestionario Modificado de Valoración Médica (MHAQ por sus siglas en inglés)], escala visual análoga de dolor, y velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva. Un paciente "ACR20 respondedor en el Punto Final" es aquel que completó el estudio y fue ACR20 respondedor cuando terminó el estudio. Las tasas de ACR20 respondedores en el Punto Final se muestran en la Figura 1. Leflunomida fue superior, en grado estadísticamente significativo al placebo, en la reducción de los signos y síntomas de AR según el análisis primario de eficacia, es decir, pacientes ACR20 Positivos en el Punto Final, en el estudio US301 (en el punto final primario de los 12 meses) y en el MN301 (en el punto final de los 6 meses). Las tasas de pacientes ACR20 respondedores en el Punto Final con Leflunomida fueron concordantes a través de los estudios de 6 y 12 meses (41 - 49%). No se demostraron diferencias constantes durante el tratamiento entre leflunomida y metotrexato o entre leflunomida y sulfasalazina. El efecto del tratamiento con Leflunomida se hizo evidente hacia el mes 1, se estabilizó hacia los 3 - 6 meses, y continuó durante todo el curso del tratamiento como se muestra en la Figura 1.

78

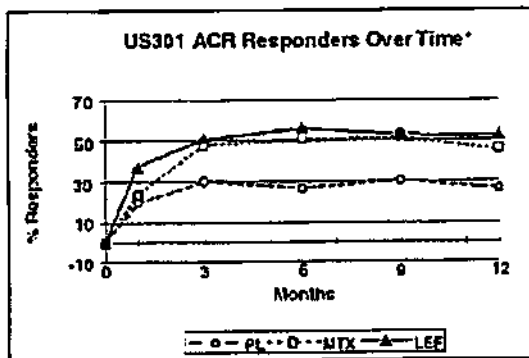
<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	---

Figura 1



	Comparaciones	Intervalo Confianza 95%	Valor p
US301	Leflunomida vs. Placebo	(12, 32)	<0,0001
	Metotrexato vs. Placebo	(8, 30)	<0,0001
	Leflunomida vs. Metotrexato	(-4, 16)	NS
MN301	Leflunomida vs. Placebo	(7, 33)	0,0026
	Sulfasalazina vs. Placebo	(4, 29)	0,0121
	Leflunomida vs. Sulfasalazina	(-8, 16)	NS
MN302	Leflunomida vs. Metotrexato	(-19,-7)	<0,0001

Figura 2
Pacientes ACR Positivos del US301 en el curso del tiempo



sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

Los pacientes ACR50 y ACR70 Positivos se definen de manera análoga a los respondedores ACR 20, pero para ellos se usan mejoras del 50% o 70%, respectivamente (Tabla 1). El cambio promedio de los componentes individuales del Índice de respondedores ACR se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las tasas de Respuesta ACR*

Grupo de Estudio y Tratamiento	ACR20	ACR50	ACR70
Estudios Controlados con Placebo			
US301 (12meses)			
Leflunomida (n=178)+	52,2 ++	34,3++	20,2++
Placebo (n=118)+	26,3	7,6	4,2
Metotrexato (n=180)+	45,6	22,8	9,4
MN301(6meses)			
Leflunomida (n=130)+	54,6++	33,1++	10,0&
Placebo (n=91)+	28,6	14,3	2,2
Sulfasalazina (n=132)+	56,8	30,3	7,6
Estudios controlados con sustancia activa y no con placebo			
MN302 (12meses)			
Leflunomida (n=495)+	51,1	31,1	9,9
Metotrexato (n=489)+	65,2	43,8	16,4
*Análisis de intención de tratar (IDT) usando la técnica de la última observación llevada a cabo (UOAA) para los pacientes que abandonaron antes de tiempo. +N es el número de pacientes de IDT para quienes los datos estuvieron disponibles para calcular las tasas indicadas. ++ p<0,001 leflunomida vs placebo & p>0,02 leflunomida vs placebo			

La Tabla 2 muestra los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para los estudios US301, MN301, y MN302. Leflunomida fue significativamente superior al placebo en todos los componentes de los criterios de respuesta ACR en los estudios US301 y MN301. Además, la Leflunomida fue significativamente superior al placebo en la

sanofi-aventis Información para prescribir	LEFLUNOMIDA Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.
--	--

mejora de la rigidez matinal, una medida de la actividad de la enfermedad reumática, que no está incluida en los criterios de respuesta ACR No se demostraron diferencias constantes entre Leflunomida y los comparadores activos.

Tabla 2. Cambio promedio en comparación del índice de Respuesta ACR *								
Componentes	Estudios controlados con placebo					Estudio Controlado con activo		
	US301 (12 meses)		MN301 No EU (6 meses)		MN302 No EU (12 meses)			
	Lef	Met	Pla	Lef	Sul	Pla	Lef	Met
Recuento del dolor articular, ¹	-7,7	-6,6	-3,0	-9,7	-8,1	-4,3	-8,3	-9,7
Recuento de Tumefacción, ¹	-5,7	-5,4	-2,9	-7,2	-6,2	-3,4	-6,8	-9,0
Valoración global el paciente ²	-2,1	-1,5	0,1	-2,8	-2,6	-0,9	-2,3	-3,0
Valoración global del médico ²	-2,8	-2,4	-1,0	-2,7	-2,5	-0,8	-2,3	-3,1
Función/discapacidad física (MHAQ/HAQ)	-0,29	-0,15	0,07	-0,5	-0,29	-0,04	-0,37	-0,44
Intensidad del dolor ²	-2,2	-1,7	-0,5	-2,7	-2,0	-0,9	-2,1	-2,9
Velocidad de Eritrosedimentación	-6,26	-6,48	2,56	-7,48	-16,56	3,44	-10,12	-22,18
Proteína C reactiva	-0,62	-0,5	0,47	-2,26	-1,19	0,16	-1,86	-2,45
No incluido en el índice de Respuesta ACR								
Rigidez matinal (min)	-101,4	-88,7	14,7	-93	-42,4	-6,8	-63,7	-86,6

*Última observación llevada a cabo; Cambio negativo indica mejora.

¹ Basado en el conteo de 28 articulaciones

² Escala visual análoga 0=mejor; 10= peor

Mantenimiento del efecto

Después de completar 12 meses de tratamiento, los pacientes que siguieron tomando el tratamiento del estudio fueron evaluados durante otros 12 meses adicionales de tratamiento doble-ciego (periodo total de tratamiento de 2 años) en los estudios US301, MN305, y MN304. Las tasas de respuesta ACR positiva a los 12 meses se mantuvieron

81

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	---

durante los 2 años en la mayoría de los pacientes que continuaron un segundo año de tratamiento.

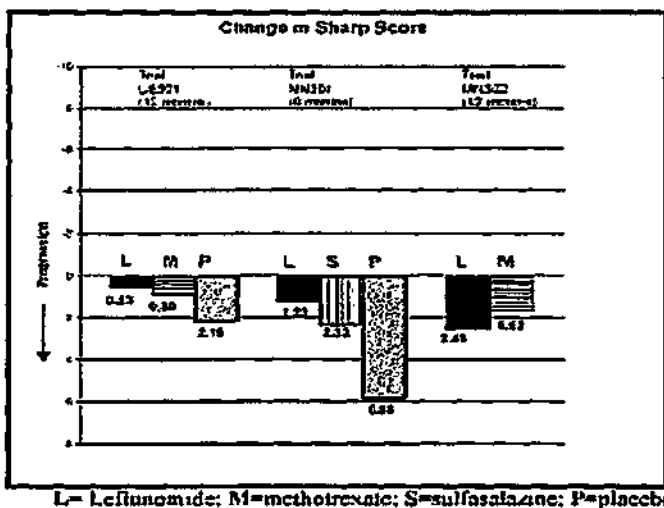
La mejora desde la situación basal en los componentes individuales de los criterios de respondedores ACR también se mantuvo en la mayor parte de los pacientes durante el segundo año de tratamiento con Leflunomida en los tres estudios.

b) Inhibición del daño estructural

La inhibición del daño estructural comparado con el control se valoró usando la Puntuación de Sharp, una escala compuesta de erosiones evidenciadas por rayos x y estrechamiento del espacio articular en las manos, los puños y la parte anterior del pie. El cambio desde la situación basal hasta el punto final en la progresión de la enfermedad estructural, medida por la puntuación de rayos X de Sharp, se muestra en la Figura 3. Arava® fue estadísticamente superior al placebo, en la inhibición del avance de la enfermedad mediante la Puntuación de Sharp. No se demostraron diferencias relevantes durante el tratamiento entre leflunomida y metotrexato o entre leflunomida y sulfasalazina.

Figura 3

Cambio en la puntuación de Sharp



82

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	<p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015.</p> <p>Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>

Comparaciones	Intervalo de confianza 95%	Valor p
US301 Leflunomida vs. Placebo	(-4,0, -1,1)	0,0007
Metotrexato vs. Placebo	(-2,6, -0,2)	0,0196
Leflunomida vs. Metotrexato	(-2,3, 0,0)	0,0499
MN301 Leflunomida vs. Placebo	(-6,2, -1,8)	0,0004
Sulfasalazina vs. Placebo	(-6,9, 0,0)	0,0484
Leflunomida vs. Sulfasalazina	(-3,3, 1,2)	NS
MN302 Leflunomida vs. Metotrexato	(-2,2, 7,4)	NS

c) Mejora de la función física

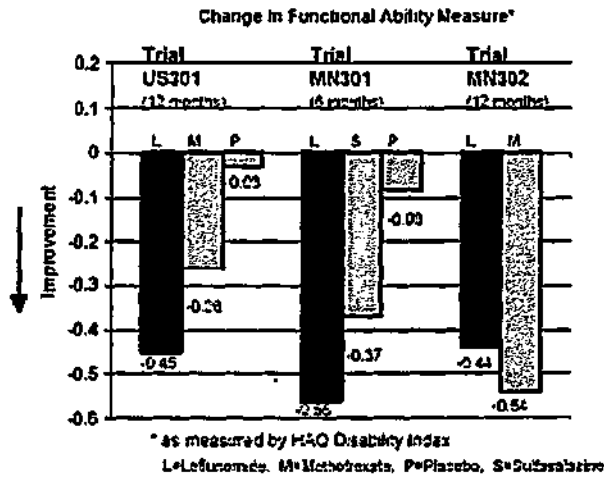
La mejora de la función física se valoró usando el Cuestionario de Valoración de la Salud (HAQ) y el Formulario reducido de la Encuesta de Resultados Médicos (SF-36). El Cuestionario de Valoración de la Salud (HAQ) valora la función física del paciente y su grado de discapacidad. El cambio medio desde la situación basal en la capacidad funcional medido con el Índice de Discapacidad del HAQ (HAQ DI) en los estudios de 6 y 12 meses controlados con placebo y con sustancia activa se muestra en la Figura 4. La Leflunomida fue superior al placebo en grado estadísticamente significativo en la mejora de la función física. La superioridad al placebo se demostró de forma constante en las ocho escalas secundarias del HAQ DI (vestirse, incorporarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar y actividades) en ambos estudios controlados con placebo.

El Formulario reducido de la Encuesta de Resultados Médicos 36 (SF-36), un cuestionario genérico de la calidad de vida relacionada con la salud, considera además la función física. En el estudio US301, a los 12 meses la leflunomida produjo mejoras estadísticamente significativas, comparada con el placebo en el Puntuación Resumida del Componente Físico (PCS).

83

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	---

Figura 4. Cambio en la medición de la capacidad funcional*



Comparación	Intervalo Confianza 95%	Valor p
US301 Leflunomida vs. Placebo	(-0,58, -0,29)	0,0001
US301 Leflunomida vs. Metotrexato	(-0,34, -0,07)	0,0026
MN301 Leflunomida vs. Placebo	(-0,67, -0,36)	<0,0001
MN301 Leflunomida vs. Sulfasalazina	(-0,33, -0,03)	0,0163
MN302 Leflunomida vs. Metotrexato	(0,01, 0,16)	0,221

Mantenimiento del efecto

La mejora de la función física demostrada a los 6 y 12 meses se mantuvo durante dos años. En aquellos pacientes que continuaron terapia durante un segundo año, esta mejora de la función física medida con el HAQ y el SF-36 (PCS) se mantuvo.

17. ARTRITIS PSORIÁSICA

Se asignaron al azar pacientes adultos con artritis psoriásica (APs) bien sea a recibir leflunomida o placebo. La duración del tratamiento fue de 6 meses y las dosis fueron de 100 mg/día durante tres días seguido de 20 mg/día de leflunomida durante el resto del periodo. En el grupo de leflunomida, de los pacientes que fueron completamente analizables (n=186), 59,0% tuvieron una mejora de los Criterios de Respuesta al Tratamiento de la Artritis Psoriásica (PsARC), el punto final primario, comparados con 29,7% en el grupo de placebo (p<0.0001). El PsARC por sus siglas en inglés, es una medida que combina la valoración global del médico, una evaluación de seguridad global del paciente, una puntuación de dolor / sensibilidad articular y una puntuación de tumefacción articular. La mejora de los

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	<p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>

PsARC se define como una disminución de \geq a 30% de las puntuaciones articulares y de un punto para las valoraciones globales. Una mejora de por lo menos 2 de los anteriores, uno de los cuales ha de ser la puntuación de dolor / sensibilidad o de tumefacción articular y no empeoramiento de ninguna de las 4 medidas se requirió para considerar al paciente como un respondedor. (Ver la Tabla 3).

Tabla 3: Cambio Medio en el Índice de Respuesta a los Componentes de los PsARC*			
Componentes	Estudio controlado con placebo (6 meses)		
	Leflunomida (n=95)	Placebo (n=91)	Valores p
Puntuación de dolor /sensibilidad	-9,1	-4,6	0,0022
Puntuación de tumefacción articular*	-6,8	-4,2	0,0013
Valoración global del médico - mejora de por lo menos una categoría ¹	52,6%	34,1%	< 0,0001
Autovaloración global del paciente- mejora de por lo menos una categoría ¹	31,6%	30,8%	0,0036

*Cambio negativo indica mejora
Escala de Likert de 1 a 5 puntos donde 1 = Muy bueno; 5 = Muy malo

Los cambios en el Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI) reflejan cambios en la extensión y la gravedad de las lesiones de psoriasis a juzgar por eritema, descamación e infiltración. La Leflunomida dio lugar a una mejoría significativa en las puntuaciones PASI en el curso de las 24 semanas del estudio con respecto al placebo, con una mejora media (\pm DE) de 22,4% (\pm 51,6%) en el grupo de leflunomida comparada con un deterioro de 2,2% (\pm 70,4%) en el grupo de placebo ($p = 0,0030$). Comparado con el grupo de placebo, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de leflunomida experimentó una reducción $\geq 50\%$ en las puntuaciones PASI (PASI 50; 18,9% vs. 30,4%; $p = 0,050$) y una reducción de las puntuaciones PASI $\geq 75\%$ (PASI 75; 7,8% vs. 17,4%; $p = 0,048$) desde la situación basal. Los eventos adversos observados en el estudio clínico en pacientes con Artritis Psoriásica fueron

85

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

comparables con los eventos adversos vistos en los estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoidea.

Exposición durante el Embarazo

Leflunomida no debe ser empleada en mujeres embarazadas, o en mujeres que pueden quedar en embarazo si no están utilizando un método de contracepción confiable durante el tratamiento con leflunomida. El embarazo debe ser descartado antes del inicio del tratamiento con leflunomida. Se debe aconsejar a los pacientes que ante el riesgo o sospecha de embarazo, deben notificar inmediatamente a su médico tratante para realizar una prueba de embarazo y si ésta es positiva, se deben discutir los riesgos relacionados con el desenlace del embarazo. Los procedimientos para eliminación del fármaco para bajar rápidamente los niveles sanguíneos del metabolito activo pueden disminuir el riesgo para el feto (Ver secciones 4 y 8).

Un estudio prospectivo de los desenlaces del embarazo para determinar el riesgo de defectos al nacimiento y otros desenlaces adversos debido a al consumo inadvertido de leflunomida durante el primer trimestre de embarazo, fue realizado por la Organización de Especialistas en Información sobre Teratología (OTIS, en inglés: Organization of Teratology Information Specialists). Las mujeres en embarazo fueron reclutadas en uno de tres grupos: mujeres con diagnóstico de artritis reumatoidea que tomaron al menos una dosis de leflunomida (n=64), un grupo control pareado por enfermedad sin exposición a leflunomida durante el embarazo (n=108), o un grupo comparativo de mujeres embarazadas sanas (n=78). La exposición inadvertida a leflunomida durante el primer trimestre de embarazo, seguido de la discontinuación del medicamento y lavado del medicamento con colestiramina resultó en defectos estructurales mayores en 5.4% de los nacidos vivos comparado con alguno de los dos grupos de comparación (4.2% en el grupo pareado por enfermedad y 4.2% en mujeres embarazadas sanas).

Los resultados de este estudio, que fue discontinuado prematuramente debido a una disminución del reclutamiento, no modifican la contraindicación del uso de leflunomida durante el embarazo. Es importante recalcar que el estudio no investigó los posibles riesgos del uso de leflunomida durante el período embrionario completo, dado que todas las mujeres en el grupo expuesto a leflunomida discontinuaron la medicación al tener conocimiento del embarazo, casi todas tuvieron por lo menos un curso de tratamiento de eliminación del medicamento y la gran mayoría no estuvieron expuestas al medicamento luego de la tercera semana de gestación.

Estudios durante el postmercadeo

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">86</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	---

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado determinó la eficacia clínica de leflunomida con dos regímenes posológicos (con o sin dosis de carga) en pacientes con AR temprana sin exposición previa a DMARDS (n=121), utilizando los criterios ACR20 luego de tres meses como medida de desenlace primaria. Durante los primeros 3 días (período inicial doble -ciego), dos grupos en paralelo recibieron 20 mg o 100 mg de leflunomida con el placebo respectivo. El período inicial fue seguido por un período abierto de mantenimiento de 3 meses, durante el cual ambos grupos recibieron leflunomida 20mg por día. La eficacia de leflunomida fue comprobada, pero no se demostró un beneficio adicional en el grupo que recibió la dosis de carga. Al finalizar el estudio, la tasa de respuesta ACR 20 fue 58.5% en el grupo que recibió dosis de carga comparado con 77.8% en el grupo sin dosis de carga (p=0.025). Para las medidas de desenlace secundarias analizadas (ACR50, ACR70, DAS28), no se demostraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento con un límite de probabilidad de 0.05. Se observó una respuesta clínica durante el primer mes de tratamiento en más de la mitad de los sujetos participantes, pero no se observaron diferencias significativas a los 30 días entre los grupos de tratamiento para todas las medidas de eficacia. Los datos de seguridad obtenidos de ambos grupos de tratamiento fueron consistentes con el perfil de seguridad ya conocido para leflunomida. Sin embargo, se observó una tendencia al aumento de la incidencia de eventos adversos gastrointestinales y de elevación de enzimas hepáticas en pacientes que recibieron la dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

18. FARMACOCINÉTICA

Leflunomida es convertida rápidamente al metabolito activo A771726, mediante metabolismo de primer paso (apertura del anillo) en la pared intestinal y el hígado. En un estudio con Leflunomida radio marcada con ¹⁴C en tres voluntarios sanos, no se detectó Leflunomida sin cambio en plasma, orina o heces. En otros estudios, los niveles de Leflunomida inmodificada en plasma, medidos en ng/mL rara vez han sido detectados. El único metabolito radio marcado detectado en plasma fue A771726. Este metabolito es el responsable de toda la actividad *in vivo* de ARAVA®.

- **Absorción**

Los datos de excreción del estudio con ¹⁴C indicaron que al menos cerca del 82 al 95% de la dosis es absorbida. El tiempo para las concentraciones pico en plasma de A771726 es muy variable; los niveles pico en plasma pueden presentarse entre una hora y las 24 horas posteriores a la administración única.

Leflunomida puede ser administrada con alimentos, pues el grado de absorción es comparable con alimentos y en ayunas. Debido a la vida media larga de A771726, aproximadamente 2 semanas, una dosis de carga de 100 mg durante 3 días fue usada en los estudios, para lograr rápidas concentraciones plasmáticas del estado estable de A771726.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

Sin una dosis de carga, se estima que las concentraciones plasmáticas estables de A771726 se obtienen después de dos meses de dosificación. En estudios de dosis múltiples en pacientes con artritis reumatoide, los parámetros farmacocinéticos de A771726 fueron lineales a lo largo del rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos estudios, el efecto clínico estuvo estrechamente relacionado con la concentración plasmática de A771726 y la dosis diaria de Leflunomida. Con un nivel de dosis de 20 mg/día, la concentración promedio en plasma de A771726 en estado estable es de aproximadamente 35 µg/mL. En estado estable los niveles en plasma se acumulan cerca de 33 a 35 veces, en comparación con la dosis única.

- **Distribución**

En el plasma humano, A771726 se liga ampliamente a la proteína (albúmina). La fracción no ligada de A771726 es aproximadamente de 0,62%. El enlace de A771726 es lineal en el rango de concentración terapéutica. El enlace de A771726 aparece ligeramente reducido y más variable en el plasma de los pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. El ligamiento extenso con la proteína del A771726 puede llevar a un desplazamiento de otros fármacos altamente ligados. Sin embargo, los estudios *in vitro* de interacción de enlace proteínico en plasma con warfarina en concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron interacción. Estudios similares mostraron que ibuprofeno y diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que la fracción no ligada de A771726 se aumenta en 2 a 3 veces en presencia de tolbutamida. A771726 desplazó al ibuprofeno, al diclofenaco y a la tolbutamida pero la fracción no ligada de estos medicamentos sólo se aumentó entre el 10 y 50%. No hay indicación de que estos efectos sean de relevancia clínica. En forma consistente con el enlace proteínico extenso, A771726 tiene un aparente bajo volumen de distribución (aproximadamente 11 L). No hay afinidad por los eritrocitos.

- **Metabolismo**

Leflunomida es metabolizada a un metabolito principal (A771726) y otros muchos metabolitos menores incluyendo TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de Leflunomida a A771726 y el metabolismo subsiguiente de A771726 no es controlado por una enzima única y ha sido demostrado que ocurre en las fracciones celulares microsómicas y citosólicas. Los estudios de interacción con cimetidina (inhibidor no específico de la citocromo P-450) y rifampicina (inductor no específico de la citocromo P-450) indican que las enzimas CYP *in vivo* están comprometidas en el metabolismo de Leflunomida sólo en grado mínimo.

- **Eliminación**

La eliminación de A771726 es lenta y caracterizada por una depuración aparente de cerca de 31 mL/h. La vida media de eliminación en los pacientes es aproximadamente de 2 semanas. Después de la administración de una dosis radio marcada de Leflunomida, la

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

radioactividad es excretada por igual en heces, probablemente por eliminación biliar, y orina. El A771726 es detectable en orina y en heces aún 36 días después de una administración única. Los principales metabolitos urinarios fueron los productos glucurónidos derivados de Leflunomida (principalmente en muestras de 0 a 24 horas) y un derivado del ácido oxálico de A771726. El principal componente fecal fue A771726.

Se ha demostrado que en el hombre, la administración de una suspensión oral de carbón activado en polvo o de colestiramina, conduce a un aumento rápido y significativo en la tasa de eliminación de A771726 y una disminución en las concentraciones plasmáticas (ver sección Manejo de sobredosis). Se piensa que esto se logra gracias a un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o por la interrupción de la recirculación enterohepática.

POBLACIONES ESPECIALES

- ***Insuficiencia Renal***

Leflunomida fue administrada como una dosis oral única de 100 mg a 3 pacientes con hemodiálisis y a 3 pacientes con diálisis peritoneal continua (CAPD). La farmacocinética del metabolito activo A771726 en los sujetos con CAPD fue similar a la de los voluntarios sanos. En los sujetos con hemodiálisis, ocurrió una eliminación más rápida del A771726, lo cual no fue debido a la extracción del fármaco por la diálisis sino al desplazamiento de la unión a las proteínas. El análisis de la cinética de 6 de esos pacientes demostró que, aunque la depuración del A771726 incrementó 2 veces la vida media de eliminación terminal, es similar a la de los sujetos sanos, dado que el volumen de distribución está también aumentado.

- ***Insuficiencia Hepática***

No hay datos disponibles con respecto al tratamiento de los pacientes con deterioro hepático. El metabolito activo A771726 presenta una extensa unión a proteínas y es depurado por medio del metabolismo hepático y secreción biliar. Estos procesos pueden ser afectados por disfunción hepática.

- ***Influencia de la edad***

La farmacocinética en los niños y en los adolescentes no ha sido estudiada. Los datos farmacocinéticos en ancianos (>65 años de edad) son limitados pero consistentes con la farmacocinética en los adultos jóvenes.

- ***Tabaquismo***

Los datos de un análisis farmacocinético basado en la población de los estudios fase III indicaron que los fumadores tuvieron un incremento del 38% en la depuración sobre los no

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	--

fumadores; sin embargo, no se vio ninguna diferencia en la eficacia clínica entre unos y otros.

19. DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICA

- **Toxicidad aguda**

Leflunomida, administrada oral e intraperitonealmente, ha sido analizada en estudios de toxicidad aguda en ratones y ratas.

En los ratones, los valores de LD50 oral fluctuaron entre 200 y 500 mg/Kg y en las ratas entre 100 y 250 mg/Kg. Posterior a la administración intraperitoneal, los valores LD50 fueron de aproximadamente 400 mg/Kg en los ratones y entre 200 y 400 mg/Kg en las ratas.

- **Toxicidad crónica**

La administración oral repetida de Leflunomida a ratas y perros hasta por 6 meses, no reveló efectos de las dosis de 0,5 y 0,8 mg/Kg/día, respectivamente. Dosis mayores causaron cambios patológicos en ratas, en especial hipoplasia de la médula ósea, trombocitopenia esplénica reducida, atrofia del timo, hemorragias en el tracto gastrointestinal y otros tejidos, y muerte. Con dosis de 1 mg/Kg/día o mayores, se presentaron anemia y eritropoyesis extramedular esplénica. En perros se notó reducción de los parámetros de la eritropoyesis, presencia de cuerpos de Heinz y/o cuerpos de Howell-Jolly, hemopoyesis extramedular y hemosiderosis. Las muertes se presentaron en perros a los cuales se les administraron 8 mg/Kg/día.

Debido a su actividad farmacodinámica, Leflunomida inhibe la proliferación y la diferenciación celular. Consecuentemente, los efectos sobre los órganos reproductores se vieron en estudios de dosis repetida en ratones, con niveles altos de medicamento (degeneración y atrofia de testículos, próstata, vesículas seminales, con 30 mg/Kg de peso corporal, y atrofia de ovarios y útero con 100 mg/Kg de peso corporal). En los perros, fue observada disminución de peso de la próstata y los testículos en el grupo de altas dosis (8 mg/Kg de peso corporal), estudio de 3 meses, Mutagénesis

Leflunomida no fue mutagénica en el ensayo de Ames, ensayo no-programado de síntesis de DNA o en el ensayo de mutación genética HGPRT. Adicionalmente, Leflunomida no fue clastogénica en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, ni en la prueba citogenética *in vivo* en células de médula ósea de hámster chino.

Sin embargo, la 4-trifluorometilanilina (TFMA), un metabolito menor de la Leflunomida, fue mutagénica en el ensayo Ames y en el ensayo de mutación genética HGPRT y clastogénica en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de hámster chino. La TFMA no fue clastogénica en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, ni en la prueba citogénica *in vivo* en células de médula ósea de hámster chino.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

- ***Carcinogenicidad***

No se observó evidencia alguna de carcinogenicidad en un bio-ensayo de 2 años en ratas con dosis orales de Leflunomida hasta dosis máxima de 6 mg/Kg (aproximadamente 1/40 de la exposición sistémica humana máxima M1 con base en la AUC). Sin embargo, ratones machos en un bio-ensayo de 2 años presentaron una incidencia mayor de linfoma con una dosis oral de 15 mg/Kg, la dosis más alta estudiada (1,7 veces la exposición humana M1 basada en la AUC). En el mismo estudio, los ratones hembras presentaron una mayor incidencia relacionada con la dosis de adenomas y carcinomas bronco alveolares combinados, empezando en 1,5 mg/Kg (aproximadamente 1/10 de la exposición humana M1 basada en la AUC). No se conoce el significado de los hallazgos en ratones relativo al uso clínico de Leflunomida.

- ***Antigenicidad***

Leflunomida no fue antigénica en la prueba de anafilaxis cutánea pasiva y sistémica activa, llevada a cabo en cobayos y estuvo exenta de propiedades sensibilizantes.

- ***Teratogenicidad***

A771726 es teratogénico en ratas y conejos.

Leflunomida, cuando fue administrada oralmente a ratas durante la organogénesis en una dosis de 15 mg/Kg, fue teratogénica (siendo lo más notable anoftalmia o microftalmia e hidrocefalo interno). La exposición sistémica de ratas en esta dosis fue de aproximadamente 1/10 del nivel de la exposición humana basada en la AUC. Bajo estas condiciones de exposición, Leflunomida causó un descenso en el peso corporal materno y un aumento en la embrio-letalidad, con un descenso en el peso corporal fetal en los fetos sobrevivientes. En los conejos, el tratamiento oral con 10 mg/Kg de Leflunomida durante la organogénesis tuvo como resultado fusión y esterneras displásicas. El nivel de exposición con esta dosis fue en esencia equivalente al máximo nivel de exposición humana con base en la AUC. En una dosis de 1 mg/Kg, Leflunomida no fue teratogénica en ratas y conejos.

Cuando las ratas hembras fueron tratadas con 1,25 mg/Kg de Leflunomida, empezando 14 días antes del apareamiento y continuando hasta el fin de la lactancia, la descendencia presentó descensos notables (mayores al 90%) en la sobrevivencia postnatal. El nivel de exposición sistémica con 1,25 mg/Kg fue de aproximadamente 1/100 del nivel de exposición humana con base en la AUC.

20. INCOMPATIBILIDADES / COMPATIBILIDADES

No aplica.

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

21. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA DE ALMACENAJE

Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Tiempo de Vida útil:

ARAVA® 20 mg : 2 años.

ARAVA® 100 mg : 3 años

22. PRESENTACIONES

ARAVA® 20 mg Frasco por 30 tabletas recubiertas. Reg. INVIMA 2009 M-013233-R1

ARAVA® 100 mg Caja blíster por 3 tabletas recubiertas. Reg. INVIMA 2009M-013232 R1

Versión CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015

Arava®

leflunomida

Perú / **20 mg tabletas recubiertas**





FICHA TÉCNICA

ARAVA®

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMUN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA ARAVA®

Leflunomida

Tableta Recubierta

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Arava® de 20mg

Cada tableta recubierta contiene:

Leflunomida..... 20mg Excipientes c.s.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Artritis reumatoide activa como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME).
- Artritis psoriásica activa.

El tratamiento reciente o concomitante con FARMEs hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir la leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado (ver advertencias y precauciones), puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por especialistas con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoide y artritis psoriásica.

Los niveles de alanina transaminasa (ALT) o transaminasa piruvato glutamato sérico (SGPT) y un recuento hemático completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas, deben determinarse simultáneamente, y con la misma frecuencia en las siguientes situaciones:

- Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida.
- Cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y
- Posteriormente, cada ocho semanas. (ver advertencias y precauciones),

Dosis



FICHA TÉCNICA

- En artritis reumatoide: el tratamiento con leflunomida se inicia normalmente con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La omisión de la dosis de carga puede disminuir el riesgo de reacciones adversas (ver Propiedades farmacodinámicas).

La dosis de mantenimiento recomendada es de 10 mg a 20 mg de leflunomida una vez al día dependiendo de la gravedad (actividad) de la enfermedad.

- En artritis psoriásica: el tratamiento con leflunomida se inicia con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg de leflunomida una vez al día. (ver Propiedades farmacodinámicas).

El efecto terapéutico normalmente empieza después de 4 ó 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 ó 6 meses.

No hay un ajuste de dosis recomendable en pacientes con insuficiencia renal leve.

No se requiere realizar un ajuste de la dosis en los pacientes con edad superior a 65 años.

Población pediátrica

No se recomienda la utilización de Arava en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en la artritis reumatoide juvenil (ARJ) (Ver propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas).

Forma de administración

Las tabletas recubiertas de Arava son para vía oral. Las tabletas recubiertas deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de la leflunomida.

3.3 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad (especialmente con antecedentes previos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) al principio activo, a la teriflunomida, su principal metabolito activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección de lista de excipientes.
- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importantes debidas a causas distintas a la artritis reumatoide o psoriásica.
- Pacientes con infecciones graves (ver advertencias y precauciones).
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteinemia severa, por ejemplo en el síndrome nefrótico.



FICHA TÉCNICA

- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l (ver fertilidad, embarazo y lactancia). Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia (ver fertilidad, embarazo y lactancia).

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No se aconseja la administración conjunta con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo metotrexato).

El metabolito activo de leflunomida, A771726, tiene una semivida larga, generalmente de 1 a 4 semanas. Pueden producirse efectos adversos graves (por ejemplo: hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas, ver más abajo), aunque se haya interrumpido el tratamiento con leflunomida. Por tanto, cuando aparezcan estos efectos adversos o si por cualquier otro motivo se necesita eliminar rápidamente del organismo el metabolito A771726, se deberá realizar el procedimiento de lavado. Este proceso podría repetirse las veces que sea clínicamente necesario.

Para consultar el procedimiento para realizar el periodo de lavado en caso de embarazo tanto deseado como no planificado, ver fertilidad, embarazo y lactancia.

Reacciones hepáticas

Durante el tratamiento con leflunomida, raramente se han notificado casos de lesiones hepáticas graves, incluyendo casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos se produjeron durante los primeros seis meses de tratamiento. En estos casos, fue frecuente el tratamiento concomitante con otros fármacos hepatotóxicos. Se considera esencial que se cumplan estrictamente las recomendaciones de monitorización.

Los niveles de ALT (SGPT) deben medirse antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, con la misma frecuencia que el recuento hemático completo (cada dos semanas) durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente, cada ocho semanas.

En el caso de elevaciones de ALT (SGPT) entre dos y tres veces el límite superior del rango normal, debe considerarse una reducción de la dosis de 20 mg a 10 mg y se debe realizar un control semanal de la función hepática. En el caso de que persista un aumento de los niveles de ALT (SGPT) de más de dos veces el límite superior del rango normal, o si se produjeran elevaciones de más de tres veces el límite superior del rango normal debe suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar el procedimiento de lavado. Después de suspender el tratamiento, se recomienda mantener la monitorización de las enzimas hepáticas hasta su completa normalización.

Debido al potencial de efectos hepatotóxicos aditivos, se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con leflunomida.

Dado que el metabolito activo de la leflunomida, A771726, se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina vía metabolismo hepático y secreción biliar, es esperable que los niveles



FICHA TÉCNICA

plasmáticos de A771726 estén incrementados en pacientes con hipoproteinemia. Arava está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia severa o insuficiencia hepática (ver contraindicaciones).

Reacciones hematológicas

Junto con los niveles de ALT, debe realizarse un recuento hemático completo, incluyendo recuento diferencial de leucocitos y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, así como cada 2 semanas durante los 6 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, cada 8 semanas.

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistente, así como en pacientes con la función alterada de la médula ósea o aquéllos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un procedimiento de lavado (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

En el caso de que se produzcan reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe suspender el tratamiento con Arava y con cualquier tratamiento concomitante mielosupresor e iniciar un procedimiento de lavado de leflunomida.

Combinaciones con otros tratamientos

Hasta el momento no se ha estudiado suficientemente en ensayos aleatorizados (a excepción del metotrexato, ver Interacciones) el empleo de la leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxiclороquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores incluyendo Inhibidores alfa del Factor de Necrosis Tumoral. Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. No se recomienda la combinación de leflunomida con otros FARMEs (por ejemplo metotrexato) debido a que este tipo de tratamiento puede causar toxicidad aditiva o incluso de tipo sinérgico (por ejemplo: hepato o hematotoxicidad).

No se recomienda la administración de forma conjunta de teriflunomida con leflunomida, debido a que la leflunomida es el compuesto parental de la teriflunomida.

Cambio a otros tratamientos

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

De forma similar, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo: metotrexato) puede producir un aumento de los efectos adversos; por tanto, debe considerarse cuidadosamente si se inicia el tratamiento con leflunomida teniendo en cuenta el beneficio/riesgo y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.

Reacciones cutáneas



FICHA TÉCNICA

En caso de estomatitis ulcerativa deberá suspenderse la administración de leflunomida.

Muy raramente se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de las mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse el tratamiento con Arava y con cualquier otro tratamiento con el que se pueda asociar e iniciar inmediatamente el procedimiento de lavado de leflunomida. En estos casos es esencial llevar a cabo un lavado completo. En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomida (ver contraindicaciones).

Se han notificado casos de psoriasis pustular y empeoramiento de psoriasis después del uso de leflunomida. Podrá considerarse la retirada del tratamiento teniendo en cuenta la enfermedad y los antecedentes del paciente.

Durante el tratamiento con leflunomida pueden producirse úlceras cutáneas en los pacientes. Si se sospecha la existencia de una úlcera cutánea asociada a la leflunomida o si las úlceras cutáneas persisten a pesar del tratamiento adecuado, debe considerarse la interrupción de la leflunomida y un procedimiento de lavado completo. La decisión de reanudar la leflunomida después de las úlceras cutáneas debe basarse en el juicio clínico de una adecuada cicatrización de la herida.

Infecciones

Se sabe que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras - como la leflunomida- pueden producir que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser de naturaleza más grave, y por tanto, pueden requerir un tratamiento precoz y enérgico. En caso de que se presentara una infección grave no controlada, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y realizar un procedimiento de lavado, tal como se describe más adelante.

Raramente se han notificado casos raros de Leucoencefalopatía Progresiva Multifocal (LPM) en pacientes que reciben leflunomida entre otros inmunosupresores.

Antes de iniciar el tratamiento, en todos los pacientes se debe descartar una tuberculosis activa o inactiva (“latente”), según recomendaciones locales. Esto puede incluir antecedentes médicos, el posible contacto anterior con la tuberculosis, y/o la exploración apropiada como una radiografía de pulmón, un test de reacción a la tuberculina y/o el test de liberación de interferón gamma (Interferón – gamma release assays, IGRA), según proceda. Se recuerda a los prescriptores el riesgo de resultados de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en los pacientes que estén gravemente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser supervisados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Reacciones respiratorias



FICHA TÉCNICA

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial, así como casos aislados de hipertensión pulmonar (ver Reacciones adversas). El riesgo de que se produzcan estas afecciones puede ser mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es un trastorno potencialmente mortal, que puede aparecer de forma aguda durante el tratamiento. Síntomas pulmonares, como tos y disnea, pueden ser un motivo para interrumpir el tratamiento y realizar un estudio, si se considera apropiado.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben ARAVA. La mayoría de los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento con ARAVA. Sin embargo existe una amplia variabilidad en el desenlace final, ej: en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y en otros pacientes persistieron los síntomas. En pacientes de más de 60 años, el tratamiento concomitante con medicación neurotóxicas, y la diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando ARAVA desarrolla una neuropatía periférica, considere interrumpir el tratamiento con ARAVA y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (ver advertencias y precauciones).

Colitis

Se han notificado casos de colitis, incluyendo colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida.

En pacientes que reciben tratamiento con leflunomida y presentan una diarrea crónica de origen desconocido, se deben realizar los procedimientos diagnósticos adecuados.

Presión sanguínea

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

Procreación (recomendaciones para los hombres)

Debe advertirse a los pacientes varones acerca de la posible toxicidad fetal mediada por el varón. Durante el tratamiento con leflunomida debe garantizarse una contracepción eficaz.

No existen datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada a través del varón. A pesar de ello, no se han realizado estudios en animales para evaluar este posible riesgo. Para minimizar este posible riesgo, los hombres que deseen tener descendencia, deben considerar el suspender el uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante 11 días ó 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante 11 días.

En cualquiera de estos casos, debe medirse por primera vez la concentración plasmática de A771726. Posteriormente, debe determinarse de nuevo la concentración plasmática de A771726 después de un intervalo mínimo de 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a



FICHA TÉCNICA

0,02 mg/l y se espera un periodo mínimo de 3 meses desde la suspensión del tratamiento, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

Procedimiento de lavado

Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día o como alternativa, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día. Por lo general, la duración de un lavado completo es de 11 días.

La duración se puede modificar dependiendo de variables clínicas o de laboratorio.

Lactosa

Arava contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Interferencia con la Determinación de niveles de calcio ionizado

La medición de los niveles de calcio ionizado podrían mostrar falsas disminuciones de los valores cuando un paciente se esté tratando con Leflunomida y/o Teriflunomida (el metabolito activo de la Leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado que se utilice (analizador de gases en sangre). Por lo tanto, la plausibilidad de la disminución observada en los niveles de calcio ionizados se debe cuestionar en pacientes sometidos a tratamiento con Leflunomida o Teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero ajustado a la albúmina.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración reciente o el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos, así como la administración de dichos medicamentos tras el tratamiento con leflunomida sin un período de lavado, puede suponer un aumento de los efectos adversos (ver también las pautas relativas a la combinación con otros tratamientos, sección advertencias y precauciones). Por tanto, se recomienda una monitorización más rigurosa de las enzimas hepáticas y los parámetros hematológicos en la fase inicial después del cambio.

Metotrexato:

En un reducido estudio (n=30) en el que se estudió la administración concomitante de leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) se observó una elevación de las enzimas hepáticas de entre 2 a 3 veces los valores normales, en 5 de 30 pacientes. Todas las elevaciones se solucionaron, en 2 pacientes se resolvieron manteniendo la administración de los dos medicamentos y en 3 pacientes se resolvieron al interrumpir el tratamiento con leflunomida. En otros 5 pacientes se observó una elevación de las enzimas hepáticas superior a 3 veces los valores normales. Todas estas elevaciones también se resolvieron, en 2 pacientes con la continuación de ambos medicamentos y en 3 pacientes tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.



FICHA TÉCNICA

En pacientes con artritis reumatoide, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre leflunomida (10 – 20 mg/día) y metotrexato (10 – 25 mg/semana).

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 vacunación con vacunas vivas atenuadas.

Cuando se considere la administración de vacunas vivas atenuadas tras la finalización del tratamiento con Arava, se debe tener en cuenta que la leflunomida posee una semivida larga.

Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos

Se han notificado casos de aumento del tiempo de protrombina, cuando se administran conjuntamente leflunomida y warfarina. En un estudio farmacológico clínico con A771726, se observó una interacción farmacodinámica con la warfarina (ver más adelante). Por tanto, se recomienda una estrecha monitorización y seguimiento del INR (international normalised ratio) cuando se administre warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante.

AINes/Corticosteroides

Si el paciente está en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINes) y/o corticosteroides, puede mantenerse la administración de los mismos después de iniciar el tratamiento con leflunomida.

Efecto de otros medicamentos en leflunomida:

Colestiramina o carbón activado

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activo en polvo, ya que se produciría un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de la leflunomida; ver sección 4). Es posible que esto se deba a la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal del A771726.

Inhibidores CYP450 e inductores

Estudios de inhibición *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, sugieren que el citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 y 3A4 están involucrados en el metabolismo de leflunomida. En un estudio *in vivo* de interacción con leflunomida y cimetidina (inhibidor débil no específico del citocromo P450 (CYP) se ha demostrado la falta de repercusión significativa en la exposición a A771726. Tras la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos en tratamiento con dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico del citocromo P450) los niveles máximos de A771726 se incrementaron en aproximadamente el 40%, mientras que el AUC no varió significativamente. El mecanismo de este efecto no está claro.



FICHA TÉCNICA

Efecto de leflunomida en otros medicamentos:

Anticonceptivos orales

En un estudio con voluntarias sanas en el que se administró leflunomida junto con una píldora anticonceptiva oral trifásica que contenía 30 µg de etinilestradiol, no se produjo ninguna reducción en la eficacia anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 se mantuvo dentro de los niveles previstos. Se observó una interacción farmacocinética del A771726 con anticonceptivos orales (ver abajo).

Se realizaron los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de leflunomida). No pueden excluirse interacciones similares fármaco- fármaco para leflunomida a las dosis recomendadas. Los siguientes resultados de los estudios y recomendaciones deben ser considerados en pacientes tratados con leflunomida:

Efecto en repaglinida (sustrato de CYP2C8)

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y la AUC (1,7- y 2,4-veces, respectivamente) de la repaglinida, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor de CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, se recomienda la monitorización de los pacientes con uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, tales como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, ya que podrían tener una mayor exposición.

Efecto en cafeína (sustrato de CYP1A2)

Dosis repetidas de A771726 disminuyeron la C_{max} media y AUC de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y 55%, respectivamente, y sugieren que el A771726 puede ser un débil inductor del CYP1A2 *in vivo*. Por tanto, medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (tales como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) deben ser utilizados con precaución durante el tratamiento, ya que puede reducirse la eficacia de estos productos.

Efecto en sustratos del transportador de anión orgánico 3 (OAT3)

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (1,43- y 1,54-veces, respectivamente) de cefaclor, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor del OAT3 *in vivo*. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente con sustratos del OAT3, tales como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Efecto en la BCRP (Proteína de Resistencia de Cáncer de Mama) y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATPs) B1 y B3 (OATP1B1/B3).

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (2,65- and 2,51-veces, respectivamente) de rosuvastatina. Sin embargo, no hubo impacto aparente de este aumento de la exposición en plasma de rosuvastatina en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Si se usan conjuntamente, la dosis diaria de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg. Para otros sustratos de



FICHA TÉCNICA

BCRP (ej: metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y de la familia OATP especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ej.: simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), deben ser también utilizados con precaución cuando se usen conjuntamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y se debe considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

Efecto en anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol y 0,15 mg levonorgestrel)

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC_{0-24} (1,58- y 1,54-veces, respectivamente) de etinilestradiol y la C_{max} media y AUC_{0-24} (1,33- y 1,41-veces, respectivamente) de levonorgestrel.

Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa en la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe tomar en consideración el tipo de tratamiento con anticonceptivos orales.

Efecto en warfarina (sustrato de CYP2C9)

Dosis repetidas de A771726 no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, indicando que A771726 no es un inhibidor ni un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25% en el pico del INR (international normalised ratio) cuando se administró conjuntamente A771726 con warfarina, comparado con la administración de warfarina sola. Por tanto, cuando se administre conjuntamente con warfarina, se recomienda el seguimiento y monitorización del INR.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

Se sospecha que el metabolito activo de la leflunomida, el A771726, provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo. El tratamiento con Arava está contraindicado durante el embarazo (ver contraindicaciones).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo (ver "Período de espera" más adelante) o hasta 11 días después del tratamiento (ver "Período de lavado" más adelante).

La paciente debe ser avisada de que si hubiera un retraso en la menstruación o cualquier otra razón por la que se sospeche un embarazo, debe avisar al médico inmediatamente para que le realice una prueba de embarazo y, en caso positivo, la paciente y el médico deben discutir el riesgo para el embarazo. Es posible que el riesgo para el feto producido por la leflunomida disminuya si en el primer retraso de la menstruación se reducen los niveles plasmáticos del metabolito activo mediante la instauración de los procesos de eliminación descritos posteriormente.

En un reducido estudio prospectivo en mujeres (n=64) que se quedaron embarazadas involuntariamente mientras estaban tomando leflunomida durante un periodo de tiempo de no más de tres semanas después de la concepción y seguido de un procedimiento de eliminación del fármaco, no se observaron diferencias significativas (p=0.13) en la tasa total de defectos



FICHA TÉCNICA

estructurales graves (5,4%) en comparación con cualquiera de los grupos comparativos (4,2% en el grupo en el que se presenta la enfermedad [n=108] y 4,2% en mujeres sanas embarazadas [n=78]). En las mujeres en tratamiento con leflunomida que deseen quedarse embarazadas se recomienda uno de los siguientes procedimientos, para asegurar que el feto no sea expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración diana inferior a 0,02 mg/l).

Período de espera

Es esperable que los niveles plasmáticos de A771726 sean superiores a 0,02 mg/l durante un período de tiempo prolongado. La concentración de este metabolito podría descender por debajo de 0,02 mg/l después de aproximadamente 2 años tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

Tras un período de espera de 2 años, se mide por primera vez la concentración plasmática de A771726. Después, tras un intervalo mínimo de 14 días, debe determinarse nuevamente la concentración plasmática de A771726. No se espera riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.

Para más información sobre las muestras para los análisis, contacte con el Titular de la Autorización de Comercialización o con sus representantes locales.

Procedimiento de lavado

Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida:

- Administrar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante un período de 11 días.
- Como alternativa, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante un período de 11 días.

Sin embargo, incluso siguiendo cualquiera de los dos procedimientos de lavado, es necesario que se verifique que los niveles plasmáticos del metabolito son inferiores a 0,02 mg/l mediante la realización de dos análisis separados por un intervalo mínimo de 14 días y también se requiere un periodo de espera de un mes y medio desde la primera medición en la que se obtenga un valor inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas, que se requiere un período de espera de 2 años después de finalizar el tratamiento con leflunomida. Si no es posible que la paciente cumpla un periodo de espera de aproximadamente 2 años con una contracepción fiable, se recomienda la realización de un procedimiento de lavado.

Tanto la colestiramina como el carbón activo en polvo pueden modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que la contracepción con anticonceptivos orales no está garantizada durante el período de lavado con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

Lactancia

Los estudios en animales indican que la leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Por tanto, las mujeres en período de lactancia, no deben recibir tratamiento con leflunomida.



FICHA TÉCNICA

Fertilidad

Los resultados de estudios de fertilidad realizados en animales no han mostrado efectos en la fertilidad masculina y femenina pero en estudios de toxicidad, a dosis repetidas, se observaron reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos (ver Datos preclínicos de seguridad).

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

En caso de que se produzcan efectos adversos como el mareo, puede verse afectada la capacidad de concentración y reacción del paciente. En estos casos, los pacientes deberán abstenerse de conducir coches y utilizar maquinaria.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento con leflunomida son:

Aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel, tenosinovitis, incremento de creatinfosfoquinasa (CPK), anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente gamma- GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)).

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Raras: infecciones graves, incluyendo sepsis que puede ser mortal.

Como otros agentes con potencial inmunosupresor, leflunomida puede aumentar la susceptibilidad del paciente de padecer infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver Advertencias y precauciones). Por tanto la incidencia total de infecciones puede incrementarse (en particular, rinitis, bronquitis y neumonía).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos).

El riesgo de malignidad, particularmente los trastornos linfoproliferativos, es mayor con el uso de algunos agentes inmunosupresores.



FICHA TÉCNICA

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: leucopenia (leucocitos > 2 g/L).

Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia leve (plaquetas < 100 g/L).

Raras: pancitopenia (probablemente mediada por un mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucocitos < 2 g/L), eosinofilia.

Muy raras: agranulocitosis.

El uso reciente, concomitante o consecutivo de medicamentos potencialmente mielotóxicos puede asociarse con un mayor riesgo de reacciones hematológicas.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacciones alérgicas leves.

Muy raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: incremento de CPK.

Poco frecuentes: hipopotasemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia.

Raras: incremento de LDH.

Frecuencia no conocida: hipouricemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: parestesia, cefalea, mareo, neuropatía periférica.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: leve aumento de la presión arterial.

Raras: aumento pronunciado de la presión arterial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo pneumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal.

Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: colitis incluyendo colitis microscópica como colitis linfocítica, colitis colágena, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal.

Poco frecuentes: alteraciones del gusto.



FICHA TÉCNICA

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

Raras: hepatitis, ictericia/colestasis.

Muy raras: daño hepático grave, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que pueden llegar a ser mortales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel.

Poco frecuentes: urticaria.

Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Frecuencia no conocida: lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o empeoramiento de psoriasis, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS), úlcera cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Frecuentes: tenosinovitis.

Poco frecuentes: rotura de tendón.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: fallo renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: leve disminución (reversible) de la concentración de espermatozoides, recuento total de espermatozoides y de la motilidad progresiva rápida.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio /riesgo, del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>. Comunicar a su médico o farmacéutico en caso presente cualquier reacción adversa no descrita en este inserto.

3.9 SOBREDOSIS



FICHA TÉCNICA

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes en tratamiento con una dosis diaria de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada de Arava, y casos de sobredosis aguda en adultos y niños. No se observaron reacciones adversas en la mayoría de los casos notificados de sobredosis. Las reacciones adversas coherentes con el perfil de seguridad de leflunomida fueron dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción cutánea.

Tratamiento

En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activo para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral a tres voluntarios sanos, a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas, disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 aproximadamente en un 40% en 24 horas, y en un 49 % a 65%, en 48 horas.

La administración de carbón activo (polvo para suspensión), por vía oral o intubación nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas), ha demostrado que reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas. Estos procedimientos de lavado se podrían repetir si fuera clínicamente necesario.

Estudios realizados tanto con hemodiálisis como con DPAC (diálisis peritoneal ambulatoria crónica) indican que A771726, el metabolito primario de leflunomida, no es dializable.

Para mayor información sobre ARAVA. Póngase en contacto con la compañía sanofi-aventis al teléfono +511 6319100 o al correo informacionmedica@sanofi.com

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, Código ATC: L04AA13.

Farmacología humana

Leflunomida es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas.

Farmacología animal

La leflunomida es eficaz tanto en los modelos animales de artritis como en los de otras enfermedades autoinmunes y de trasplante, principalmente si se administra durante la fase de sensibilización. Posee efectos inmunomoduladores/inmunosupresores, actúa como agente antiproliferativo y desarrolla propiedades antiinflamatorias. Los mejores efectos protectores de la leflunomida en modelos de enfermedad autoinmune en animales se obtienen si se administra en las fases iniciales de la evolución (progresión) de la enfermedad.

In vivo, la leflunomida se metaboliza rápidamente y casi por completo al metabolito activo *in vitro* A771726, que se supone que es el responsable del efecto terapéutico.

Mecanismo de acción

El A771726, el metabolito activo de la leflunomida, inhibe al enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.



FICHA TÉCNICA

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Se ha demostrado la eficacia de Arava en el tratamiento de la artritis reumatoide en 4 ensayos clínicos controlados (1 en fase II y 3 en fase III). En el ensayo YU203 en fase II, se randomizaron 402 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir placebo (n=102) o 5 mg de leflunomida (n=95), 10 mg de leflunomida (n=101) ó 25 mg/día de leflunomida (n=104). La duración del tratamiento fue de 6 meses. En los ensayos clínicos en fase III, todos los pacientes tratados con leflunomida recibieron una dosis inicial de 100 mg durante 3 días.

En el ensayo MN301, se randomizaron 358 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=133), 2 g/día de sulfasalazina (n=133) o placebo (n=92). La duración del tratamiento fue de 6 meses.

El ensayo MN303 fue un estudio de continuación del MN301 de 6 meses de duración, sin grupo placebo, ciego y opcional que permitió obtener datos comparativos entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses.

En el ensayo MN302 se randomizaron 999 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=501) o metotrexato a 7,5 mg/semana incrementándolo a 15 mg/semana (n=498). La administración de un suplemento fólico fue opcional y sólo se utilizó en el 10% de los pacientes.

La duración del tratamiento fue de 12 meses.

En el ensayo US301 se randomizaron 482 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=182), metotrexato 7,5 mg/semana incrementándolo a 15 mg/semana (n=182) o placebo (n=118). Todos los pacientes recibieron 1 mg bid de folato. La duración del tratamiento fue de 12 meses.

Leflunomida, administrada diariamente en una dosis mínima de 10 mg (10 a 25 mg en el ensayo YU203, 20 mg en los ensayos MN301 y US301) resultó estadísticamente superior a placebo reduciendo los signos y síntomas de la artritis reumatoide en los tres ensayos controlados con placebo.

Las tasas de respuesta del ensayo YU203 según el ACR (American College of Rheumatology) fueron 27,7% para placebo, 31,9% para leflunomida 5 mg, 50,5% para leflunomida 10 mg y 54,5% para leflunomida 25 mg/día. En los ensayos fase III las tasas de respuesta ACR para leflunomida 20 mg/día versus placebo, fueron 54,6% vs. 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% vs. 26,3% (ensayo US301). Después de 12 meses de tratamiento activo, las tasas de respuesta ACR en los pacientes tratados con leflunomida fueron del 52,3% (ensayos MN301/303), 50,5% (ensayo MN302) y 49,4% (ensayo US301), comparado con la tasa de respuesta de la sulfasalazina que fue del 53,8% (ensayos MN301/303) y del metotrexato 64,8% (ensayo MN302) y 43,9% (ensayo US301). En el ensayo MN302 la leflunomida fue significativamente menos efectiva que metotrexato. Sin embargo, en el ensayo US301 no se observaron diferencias significativas entre leflunomida y metotrexato en las variables primarias de eficacia. No se observaron diferencias entre leflunomida y sulfasalazina (ensayo MN301). El efecto del tratamiento con leflunomida fue evidente después de aproximadamente un mes de tratamiento, se estabilizó entre 3 a 6 meses y continuó a lo largo del



FICHA TÉCNICA

curso del tratamiento. Un ensayo clínico doble ciego, randomizado, de grupos paralelos y de no inferioridad, comparó la eficacia relativa de dos dosis diarias de mantenimiento diferentes de leflunomida, 10 y 20 mg. De los resultados se puede concluir que la eficacia de la dosis de mantenimiento de 20 mg fue más favorable aunque, por otro lado, los resultados de seguridad favorecieron la dosis de mantenimiento de 10 mg diarios.

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con comparador activo para estudiar el efecto de la administración de leflunomida en 94 pacientes (47 por brazo) con artritis reumatoide juvenil poliarticular.

Los pacientes se reclutaron con un rango de edad entre 3-17 años, con artritis reumatoide juvenil poliarticular independientemente del comienzo de la enfermedad y naïve a metotrexato o leflunomida (sin tratamiento previo). En este ensayo, la dosis inicial y de mantenimiento de leflunomida se basó en tres categorías de pesos: < 20 kg, 20-40 kg y > de 40 kg. Después de 16 semanas de tratamiento, la diferencia en las tasas de respuesta fue estadísticamente significativa a favor del metotrexato, siguiendo la definición de mejoría de la artritis reumatoide juvenil $\geq 30\%$ ($p=0.02$) (ARJ "Definition of improvement" (DOI)). En los pacientes respondedores, esta respuesta se mantuvo durante 48 semanas (ver posología y forma de administración). El perfil de efectos adversos de leflunomida y metotrexato parece ser similar, pero la dosis utilizada en pacientes de bajo peso produjo una exposición relativamente baja (ver propiedades farmacocinéticas). Estos datos no permiten recomendar una dosis segura y eficaz en esta población.

Artritis psoriásica

La eficacia de Arava se demostró en el ensayo 3L01, doble ciego, controlado, randomizado, en el que se administró 20 mg al día de leflunomida a 188 pacientes con artritis psoriásica. La duración del tratamiento fue de 6 meses.

La administración de 20 mg diarios de leflunomida resultó significativamente superior a placebo en la reducción de los síntomas de la artritis en pacientes con artritis psoriásica. Después de 6 meses de tratamiento y siguiendo el criterio de respuesta del tratamiento de la Artritis Psoriásica (PsARC), el 59% de los pacientes en el grupo de leflunomida fueron respondedores, frente al 29,7 % en grupo placebo ($p<0,0001$). El efecto de la leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

Estudios Post-comercialización

Se ha realizado un estudio aleatorizado para evaluar la tasa de respuesta eficacia clínica en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) precoz que nunca habían recibido tratamiento con DMARD ($n=121$), los cuales tomaron 20 mg o 100 mg de leflunomida en 2 grupos paralelos, doble ciego durante los 3 primeros días. Este periodo inicial fue seguido de un periodo de mantenimiento de 3 meses en abierto, durante el cual ambos grupos recibieron 20 mg de leflunomida diarias. No se observó ningún incremento del beneficio total en la población en estudio con el uso de una dosis de carga. Los datos de seguridad obtenidos en ambos grupos de tratamiento fueron concordantes con el perfil



FICHA TÉCNICA

de seguridad conocido de leflunomida, sin embargo, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y enzimas hepáticas elevadas tendía a aumentar en los pacientes que recibieron la dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La leflunomida se convierte rápidamente en el metabolito activo, A771726, mediante un metabolismo de primer paso (apertura del anillo) en la pared intestinal y el hígado. En un ensayo con leflunomida marcada radiactivamente (¹⁴C-leflunomida) en tres voluntarios sanos, no se detectó leflunomida inalterada en plasma, orina o heces. En otros ensayos, raramente se han podido detectar niveles plasmáticos de leflunomida inalterada, aunque a niveles plasmáticos de ng/ml. El único metabolito radiomarcado detectado en plasma fue el A771726. Este metabolito es mayoritariamente el responsable de la actividad total *in vivo* de Arava.

Absorción

Los datos de excreción del ensayo con ¹⁴C, indican que al menos se absorbe de un 82 a un 95 % de la dosis. El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos máximos pueden aparecer entre 1 hora y 24 horas tras la administración única. Leflunomida puede administrarse con la comida ya que el grado de absorción es comparable tanto si se administra en ayunas como con las comidas. Teniendo en cuenta que la semivida de A771726 es larga (aproximadamente 2 semanas), en los ensayos clínicos se utilizó una dosis de carga de 100 mg durante 3 días para facilitar la rápida obtención de los niveles estacionarios de A771726. Sin una dosis de carga, se estima que la obtención de los niveles plasmáticos estacionarios puede requerir cerca de dos meses de dosificación. En ensayos a dosis múltiples en pacientes con artritis reumatoide, los parámetros farmacocinéticos de A771726 fueron lineales en el rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos ensayos, el efecto clínico se relacionó con las concentraciones plasmáticas de A771726 y la dosis diaria de leflunomida. Con una dosis de 20 mg/día, las concentraciones plasmáticas medias de A771726 en el estado estacionario es de aproximadamente 35 µg/ml. En el estado estacionario, los niveles plasmáticos se acumularon aproximadamente 33 a 35 veces en comparación con la dosis única.

Distribución

En el plasma humano, A771726 se une extensamente a las proteínas (albúmina). La fracción de A771726 no ligada a proteínas es de, aproximadamente, el 0,62 %. La unión de A771726 es lineal en el rango de concentración terapéutico. La unión de A771726 aparece ligeramente reducida y más variable en el plasma de pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. El hecho de que A771726 se una extensamente a las proteínas puede originar el desplazamiento de otros fármacos altamente ligados. Sin embargo, los estudios *in vitro* de interacción con warfarina en la unión a las proteínas plasmáticas a concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron ninguna interacción. Estudios similares muestran que el ibuprofeno y el diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que la tolbutamida produce un incremento de 2 o 3 veces en la fracción no unida



FICHA TÉCNICA

a proteínas del metabolito A771726. Este metabolito desplaza de su unión a proteínas al ibuprofeno, diclofenaco y tolbutamida, aunque la fracción no ligada de estos fármacos se incrementa solamente entre un 10 % y un 50 %. No hay indicios de que estos efectos sean clínicamente relevantes. En consistencia con la importante unión a proteínas, A771726 tiene un volumen de distribución aparente bajo (aproximadamente 11 litros). No hay una captación preferencial en los eritrocitos.

Biotransformación

Leflunomida se metaboliza a un metabolito principal (A771726) y otros muchos metabolitos menores incluyendo a TFMA (4-trifluorometilnilina). La biotransformación metabólica de leflunomida a A771726 y el metabolismo subsecuente de A771726 no están controlados por un único enzima y se ha visto que ocurre en las fracciones celulares citosólicas y microsomales. Los estudios de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) y rifampicina (inductor no específico del citocromo P450), indican que, in vivo, los enzimas CYP están involucrados en el metabolismo de leflunomida solamente en una pequeña parte.

Eliminación

La eliminación de A771726 es lenta y se caracteriza por un aclaramiento aparente de aproximadamente 31 ml/h. La semivida de eliminación en pacientes es de aproximadamente 2 semanas. Tras la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad fue igualmente excretada en orina y heces, probablemente por eliminación biliar y urinaria. A771726 fue aún detectable en orina y heces 36 días después de una administración única. Los principales metabolitos en orina fueron compuestos glucurónidos derivados de leflunomida (principalmente en las muestras de 0 a 24 horas) y un ácido oxalínico derivado de A771726. El principal componente en heces fue A771726.

En el hombre, se ha demostrado que la administración de una suspensión oral de carbón activo en polvo o de colestiramina produce un aumento rápido y significativo de la tasa de eliminación y disminución de las concentraciones plasmáticas de A771726 (ver sobredosis). Se considera que esto puede deberse a un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o a la interrupción del ciclo enterohepático.

Insuficiencia renal

La leflunomida se administró en una dosis oral única de 100 mg a 3 pacientes sometidos a hemodiálisis y a 3 pacientes en diálisis peritoneal continua (DPCA). Parece que la farmacocinética de A771726 en pacientes sometidos a DPCA es similar a la de voluntarios sanos. Se ha observado que en individuos hemodializados A771726 se elimina más rápidamente aunque esta rápida eliminación no se debe a la extracción del medicamento durante la diálisis.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos del tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática. El metabolito activo A771726 se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina a través de metabolismo hepático y secreción biliar. Estos procesos podrían verse afectados por una disfunción hepática.



FICHA TÉCNICA

Población pediátrica

Se ha estudiado la farmacocinética de A771726 después de la administración de leflunomida por vía oral en 73 pacientes pediátricos con artritis reumatoide infantil poliarticular (artritis reumatoide juvenil o ARJ) en un rango de edad comprendido entre 3 y 17 años.

Los resultados de los análisis farmacocinéticos del ensayo en esta población han demostrado que los pacientes pediátricos con un peso corporal ≤ 40 kg tienen una exposición sistémica reducida (medida con C_{ss}) de A771726 comparados con pacientes adultos con artritis reumatoide (ver posología y forma de administración).

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada (>65 años) son limitados pero consistentes con la farmacocinética en adultos jóvenes.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

La leflunomida se ha evaluado en estudios de toxicidad aguda en el ratón y la rata, tras administración oral e intraperitoneal.

La administración repetida de la leflunomida por vía oral a ratones durante un periodo de hasta 3 meses, a ratas y a perros hasta 6 meses y a monos hasta 1 mes, reveló que los órganos diana principales en cuanto a la toxicidad, fueron la médula ósea, sangre, tracto gastrointestinal, piel, bazo, timo y nódulos linfáticos. Los efectos adversos más importantes fueron anemia, leucopenia, disminución del número de plaquetas y panmielopatía, y reflejan el modo básico de acción del compuesto (inhibición de la síntesis de ADN). En ratas y perros, se encontraron cuerpos de Heinz y Howell-Jolly. Se observaron otros efectos adversos en el corazón, hígado, córnea y tracto respiratorio que podrían explicarse como infecciones debidas a la inmunosupresión. La toxicidad en animales se encontró a dosis equivalentes a las dosis terapéuticas humanas.

Leflunomida no fue mutagénica. Sin embargo, el metabolito menor TFMA (4-trifluorometilnilina) causó clastogenicidad y mutaciones puntuales in vitro, aunque no se dispone de suficiente información para conocer la posibilidad de que este efecto aparezca in vivo.

En un estudio de carcinogénesis en rata, la leflunomida no mostró potencial carcinogénico. En un estudio de carcinogénesis en ratón, se observó un aumento en la incidencia de linfomas malignos en los machos del grupo que recibía la dosis más alta, que se consideró producido por la actividad inmunosupresora de la leflunomida. En el ratón hembra se observó un aumento dosis-dependiente en la incidencia de adenomas bronquiolo-alveolares y de carcinomas de pulmón. La relevancia de estos hallazgos en el ratón respecto al uso clínico de leflunomida es incierta.

La leflunomida no fue antigénica en modelos animales.

En estudios de la dosis repetidas, la leflunomida resultó embriotóxica y teratogénica a dosis en el rango terapéutico humano en ratas y conejos, también se observó que produce reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. La fertilidad no se redujo.



FICHA TÉCNICA

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Arava® 20mg Tableta recubierta:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Povidona

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Crospovidona

Recubrimiento

Hipromelosa (Metilhidroxipropilcelulosa) Macrogol 8000 (polietilenglicol 8000)

Dióxido de titanio

Oxido amarillo de hierro

Talco

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado

5.3 TIEMPO DE VIDA UTIL

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN Conserve a temperatura inferior de 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

ARAVA 20mg Tableta Recubierta, Caja de cartón con 10, 30 y 100 tabletas recubiertas en frasco de polietileno de alta densidad blanco.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Sin exigencias particulares.

6 REFERENCIA

European Medicines Agency (EMA).

Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película

Reg. EU/1/99/118/009

Titular: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Revisión: 28/03/2022

URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arava-RD.4617-11>

7 FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO



FICHA TÉCNICA

Versión 2.0
30/09/2022



FICHA TÉCNICA

Arava®

leflunomida

Ecuador / **20 mg tabletas recubiertas**



ARAVA®

Leflunomida

Tabletas Recubiertas

Vía Oral

FÓRMULA

Cada tableta recubierta contiene:

Leflunomida 20mg

Cada tableta recubierta contiene:

Leflunomida 100mg

Excipientes: almidón, povidona, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, lactosa monohidrato, macrogol 8000, y - para la tableta de 20 mg - óxido férrico amarillo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacología en humanos

La leflunomida es un agente antirreumático modulador de la enfermedad con propiedades anti-proliferativas. Leflunomida ha mostrado una mejoría de los síntomas y de los signos y una disminución del progreso de la destrucción de las articulaciones en la artritis reumatoide activa. En los estudios respectivos la gran mayoría de los pacientes utilizaron de forma concomitante AINEs o bajas dosis de corticosteroides.

Mecanismo de acción

El A771726, el metabolito activo de la leflunomida, disminuyó la proliferación de células blanco a través de diferentes fases del ciclo celular. In vitro, luego de una estimulación mitogénica, el A771726, el metabolito activo, inhibió la proliferación de células T y la síntesis del ADN. Inhibe la proliferación de células mononucleares de sangre periférica humana estimulada por mitógenos, y la proliferación en líneas celulares humanas y murinas transformadas, de manera dosis dependiente.

Esta actividad anti-proliferativa es revertida por la adición de uridina al cultivo celular, indicando que el A771726 actuó a nivel de la pirimidina a través de la biosíntesis. Estudios de fijación utilizando ligandos radio-marcados demostraron que el metabolito activo se fijó e inhibió la enzima humana dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

En conjunto, estos datos sugieren que, *in vivo*, en concentraciones alcanzables en pacientes que han recibido leflunomida, la síntesis de pirimidinas en los linfocitos y otras poblaciones celulares rápidamente divisibles puede estar inhibida. Adicionalmente ha sido reportada, la inhibición de la actividad de tirosina kinasa, en situaciones tanto *in vivo* como *in vitro*. La actividad *in vitro* no parece estar mediada directamente a través de la inhibición de enzimas y toma lugar únicamente en concentraciones mucho más altas de A771726 que las necesarias para la inhibición del DHODH.

Exposición durante el embarazo

Categoría de riesgo en el embarazo: X Leflunomida esta contraindicada en mujeres embarazadas, o mujeres potencialmente fértiles quienes no estén utilizando métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con leflunomida y después de su uso en la medida en que los niveles plasmáticos del metabolito activo A771726 se encuentren por encima de 0.02mg/L. Antes del comienzo del tratamiento con leflunomida se deben

realizar pruebas para descartar el embarazo. Se les debe aconsejar a las pacientes que si existe cualquier razón para sospechar el embarazo, esto se debe notificar inmediatamente a sus médicos para la realización de las pruebas respectivas, y de ser positivo, se deben discutir los riesgos relacionados al resultado del embarazo.

Es posible que bajando los niveles sanguíneos del metabolito de manera rápida, mediante la institución de un procedimiento de lavado desde el primer retraso, pueda disminuir el riesgo para el feto, causado por leflunomida.

Un estudio prospectivo de desenlaces de embarazo, fue conducido por la Organización de especialistas de información Teratológica (OTIS, siglas en inglés) para estimar el riesgo de los defectos de nacimiento y otros desenlaces adversos para el embarazo debido a la exposición inadvertida a la leflunomida en el primer trimestre del embarazo.

Las mujeres en período de gestación fueron reclutadas en uno de los tres grupos: mujeres con diagnóstico de artritis reumatoide quienes tomaron al menos una dosis de leflunomida (n=64), grupo de comparación con la misma patología sin exposición a la leflunomida durante el embarazo (n=108), o un grupo de comparación de mujeres saludables embarazadas (n=78). La exposición inadvertida de la leflunomida durante el primer trimestre de embarazo seguido por la discontinuación del medicamento más un procedimiento de lavado con colestiramina resultó en defectos estructurales en 5.4% de los de los nacidos vivos en comparación a cualquiera de los grupos de comparación (4.2% en el grupo con la misma patología y 4.2% en mujeres saludables en periodo de gestación). Los resultados de este estudio, el cual fue discontinuado de forma prematura debido a la disminución en el reclutamiento, no cambian la contraindicación inicial del uso del leflunomida durante el embarazo. En particular, el estudio no mostró los posibles riesgos asociados con el uso de la leflunomida durante todo el periodo de desarrollo embrionario ya que todas las mujeres en el grupo de exposición a leflunomida discontinuaron la medicación con el reconocimiento del embarazo, casi todas las pacientes se sometieron al menos a un procedimiento de eliminación del medicamento y la mayoría de ellas no estuvieron expuestas a leflunomida por más de 3 semanas posterior a la concepción.

INDICACIONES

Arava® es un agente inmunomodulador indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa para reducir los signos y síntomas, para inhibir el daño articular; para mejorar la capacidad funcional y salud, relacionados con la calidad de vida. Arava® es utilizado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa. Si el paciente ya estaba recibiendo AINEs y/o dosis bajas de corticosteroides, estas pueden continuarse luego del inicio de la terapia con leflunomida. El uso combinado de leflunomida con antimaláricos, usados en enfermedades reumáticas (ejemplo: cloroquina e hidroxiclороquina), oro intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina y otros medicamentos inmunosupresores (ej. Ciclosporina, metotrexato) no han sido estudiadas de manera adecuada.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS

- Pueden ocurrir incrementos en los efectos colaterales en caso del uso reciente o concomitante de sustancias hepatotóxicas (incluyendo alcohol), hematotóxicas o inmunosupresoras. Esto también debe ser considerado cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichas sustancias sin un periodo de lavado.
- Metotrexato: En un estudio pequeño (n=30) en pacientes con artritis reumatoide con una administración concomitante de leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) se observó una elevación de 2 a 3 veces las enzimas hepáticas en 5 de los 30 pacientes. Todas las elevaciones se resolvieron, 2 con la continuación de ambos medicamentos y 3 luego de la discontinuación de leflunomida. En otros 5

pacientes se observó una elevación de más de 3 veces. Estas también se resolvieron, 2 con la continuación de ambos medicamentos y 3 luego de la discontinuación de leflunomida. Por lo tanto, aunque, en general, no se necesitó un periodo de espera cuando se cambió de leflunomida al metotrexato, se recomienda un monitoreo cercano de las enzimas hepáticas en la fase inicial luego del cambio.

- Vacunas: no están disponibles los datos clínicos en la eficacia y seguridad de las vacunas durante el tratamiento con leflunomida. Sin embargo, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas. La larga vida media de la leflunomida debe considerarse cuando se contempla la administración de una vacuna viva después de suspenderla leflunomida.

- Warfarina: ha habido informes de casos de aumento del tiempo de protrombina, en casos de coadministración de leflunomida y warfarina. Una interacción farmacodinámica con warfarina se observó con A771726 en un estudio de farmacología clínica. Por lo tanto, cuando se coadministra warfarina, se recomienda hacer seguimiento y monitoreo cerca de INR.

- Comida: El grado de absorción de leflunomida no se ve afectada cuando se toma con alimentos.

Efecto de otros medicamentos en leflunomida:

En los estudios de inhibición *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 y 3A4 están implicados en el metabolismo de leflunomida. En un estudio de interacción con leflunomida y cimetidina (inhibidor no específico débil del citocromo P450) se demostró que no existe impacto significativo en la exposición a A771726.

- Luego de la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos que recibieron dosis múltiples de rifampicina (un inductor no específico del citocromo P450) los niveles máximos de A771726 se incrementaron en aproximadamente 40%, mientras que el Área Bajo la Curva no cambió significativamente. El mecanismo de este efecto no está claro. El potencial del nivel de leflunomida para continuar el incremento con las dosis múltiples, debe ser considerado si los pacientes van a recibir la leflunomida y rifampicina.

- La administración de colestiramina o carbón activado conduce a una rápida y disminución significativa en la concentración plasmática de A771726. El mecanismo se piensa que es por la interrupción de recirculación enterohepática y/o diálisis gastrointestinal de A771726. Ver también las secciones del embarazo y sobredosis.

Efecto de la leflunomida sobre otros fármacos:

□ Sustratos BCRP: no se demostró interacción farmacocinética entre leflunomida (10 a 20 mg por día) y metotrexato (10 a 25 mg por semana).

- Los estudios *in vivo* de interacciones con drogas han demostrado la carencia de interacciones significativas entre leflunomida y anticonceptivos orales trifásicos.

En un estudio la leflunomida fue administrada de forma concomitante con píldoras anticonceptivas trifásicas que contienen 30µg de etinilestradiol a voluntarias saludables del género femenino. No hubo una reducción de la actividad anticonceptiva de la píldora, y la farmacocinética del A771726 estuvo entre los rangos predichos. Se observó interacción farmacocinética con los anticonceptivos orales con A771726.

Los siguientes estudios farmacocinética y farmacodinámica fueron realizado con A771726 (principal metabolito activo de la leflunomida).

- Monitoreo de los pacientes con el uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, como la repaglinida, paclitaxel, la pioglitazona o rosiglitazona, se recomienda ya que pueden tener mayor exposición.
- Los medicamentos metabolizados por CYP1A2 (por ejemplo, duloxetina, alosetrón, teofilina y tizanidina) se deben administrar con precaución durante el tratamiento concomitante con leflunomida, pues puede haber reducción de la eficacia de estos medicamentos.
- Se recomienda precaución cuando se coadministra con sustratos de OAT3, como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.
- Si se usan juntos, la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg una vez al día. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorrubicina, doxorrubicina) y los inhibidores de la reductasa de la familia OATP especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina) la administración concomitante también debe realizarse con precaución. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y la reducción de la dosis de estos medicamentos debe ser considerada.
- Si bien no se espera que esta interacción pueda impactar adversamente la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar el tipo de tratamiento anticonceptivo oral.
- Cuando se co-administra warfarina, se recomienda el monitoreo de INR.

CONTRAINDICACIONES

Arava® no debe ser utilizado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a la leflunomida, teriflunomida o a cualquiera de sus excipientes.

Pacientes con daño significativo de la función de la médula ósea o anemia significativa, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia debido a otras causas que no sean artritis reumatoidea o psoriática.

- Pacientes con daño hepático de cualquier intensidad, incluyendo pacientes con serología positiva subyacente para la Hepatitis de tipo de B o C.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, no existen suficientes estudios clínicos para este grupo de pacientes.
- Pacientes con hipo-proteinemia severa (Ej. Síndrome nefrítico).
- Mujeres en gestación o en mujeres potencialmente fértiles que no estén utilizando métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con leflunomida y durante el tiempo que los niveles del metabolito A771726, en plasma sean superiores a 0.02 mg/L.

El embarazo y la lactancia deben ser descartados antes de iniciar la terapia con leflunomida.

- Pacientes menores de 18 años de edad, no existen estudios clínicos para este grupo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Arava® es un producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

La prescripción de leflunomida sólo puede realizarse por médicos especialistas en el tratamiento de enfermedades reumáticas.

Si el paciente ya está recibiendo AINEs y/o corticosteroides a dosis bajas, puede continuarse su administración después de iniciar el tratamiento con leflunomida.

El riesgo de malignidad, en particular de desórdenes linfoproliferativos, podría ser aumentado con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores.

Generales

Debido a la prolongada vida media del metabolito activo, A771726, pueden ocurrir o persistir reacciones adversas incluso luego de la discontinuación de la administración de leflunomida. De ocurrir una reacción adversa severa por leflunomida, o si por cualquier otra razón se necesita eliminar rápidamente el A771726 del organismo, se debe iniciar el tratamiento con colestiramina o carbón activado según lo descrito (ver sobredosis) y continuarlo/repetirlo cuando sea clínicamente necesario. Para el tratamiento de sospechas de reacciones alérgicas / inmunológicas severas, puede ser necesaria la administración más prolongada de colestiramina o carbón activado para alcanzar una eliminación rápida y suficiente.

No se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida, como leflunomida es el compuesto original de teriflunomida.

Sistema Hepático Debido a que el metabolito activo del leflunomida, A771726, se fija fuertemente a las proteínas y se elimina por medio del metabolismo hepático y secreción biliar, y dado que posee un riesgo de hepatotoxicidad, leflunomida debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. No se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con disfunción hepática severa o patologías hepáticas pre-existentes. Antes del inicio del tratamiento y, al menos en intervalos mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento, se debe verificar el valor de ALT (SGPT), posteriormente este se debe verificar cada 6-8 semanas. Los lineamientos para el ajuste de la dosis o la discontinuación en base a la severidad y persistencia de la elevación del valor de ALT son los siguientes: Para elevaciones confirmadas de ALT entre 2 a 3 veces del límite superior normal, la reducción de la dosis normal de 20 a 10 mg/día puede permitir la continuidad de la administración de leflunomida bajo estrecho monitoreo. Si la elevación de la ALT (SGPT) entre 2 a 3 veces desde límite superior normal persiste o si se confirman elevaciones de ALT de más de tres veces, se debe discontinuar la administración de leflunomida. Se debe administrar colestiramina o carbón activado para disminuir rápidamente los niveles de A771726. Durante el tratamiento con leflunomida se han reportado casos raros de lesiones hepáticas serias, en casos aislados con desenlaces fatales. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque no se ha establecido una relación causal con la leflunomida y en la mayoría de los casos estuvieron presentes múltiples factores de confusión, se considera esencial que las recomendaciones de monitoreo se sigan muy de cerca. Debido a un potencial efecto hepatotóxico aditivo, se recomienda que el consumo del alcohol se evite durante el tratamiento con leflunomida.

Sistema inmunológico y hematopoyético

Pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia pre-existente así como también pacientes con disfunción de la médula ósea o aquellos en riesgo de supresión de la médula ósea, poseen un alto riesgo de reacciones hematológicas. Antes de comenzar el tratamiento con leflunomida se debe llevar a cabo un conteo completo de las células sanguíneas, incluyendo un conteo diferencial de células blancas y plaquetas, esto también se debe llevar a cabo de forma mensual por los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 6-8 semanas. Se debe llevar a cabo monitoreo hematológico frecuente (cuadro hemático completo, incluyendo conteo diferencial de células blancas y plaquetas) en:

- Pacientes con tratamientos concomitantes o recientes con medicamentos inmunosupresores o hematotóxicos, y cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichas sustancias sin un periodo de lavado.
- Pacientes con historial de alteraciones hematológicas significativas.
- Pacientes con alteraciones hematológicas significativas severas al inicio del tratamiento debido a causas distintas a patologías artríticas.

Debido al potencial de inmunosupresión, aunque no existe experiencia clínica, la leflunomida no es recomendada en pacientes con: inmunodeficiencia severa (ej. SIDA), disfunción significativa de la médula ósea e infecciones severas.

Infecciones

Los medicamentos tales como leflunomida que poseen un potencial de inmunosupresión pueden hacer a los pacientes más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser más severas y por lo tanto, requerir tratamientos tempranos y agresivos.

En el evento de ocurrencia de una infección seria puede ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y administrar un procedimiento de lavado.

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa e inactiva ("latente"), según las recomendaciones locales. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Aparato respiratorio

Durante el tratamiento con leflunomida se puede presentar la enfermedad pulmonar intersticial aguda. El riesgo de que esto ocurra se ha observado principalmente en pacientes con un historial de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, puede ocurrir de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, tales como tos y disnea, pueden ser una razón para la discontinuación de la terapia y realizar una adecuada investigación posterior.

Neuropatía Periférica

Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con leflunomida. La mayoría de los pacientes se recuperaron después de discontinuar leflunomida pero algunos pacientes presentaron persistencia de los síntomas. Pacientes mayores de 60 años, la administración de medicamentos neurotóxicos concomitante, y diabetes puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que toma leflunomida desarrolla neuropatía periférica, se debe considerar la discontinuación del tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento.

Disfunción renal

Actualmente la experiencia disponible no es suficiente para realizar recomendaciones de dosificación para pacientes con disfunción renal. Se debe tener precaución cuando se administra la leflunomida en esta población. Es de considerar que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se fija fuertemente a las proteínas.

Reacciones de la piel

Los casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) han sido reportados en pacientes tratados con leflunomida (véase Reacciones Adversas). Si un paciente tratado con leflunomida desarrolla alguna de estas enfermedades de la piel, el tratamiento debe interrumpirse y los procedimientos de lavado debe iniciarse inmediatamente.

Presión sanguínea

Se debe verificar la presión sanguínea antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y luego de forma periódica.

Uso en pacientes del sexo masculino

La información disponible no sugiere que la leflunomida pueda ser asociada con un incremento en la toxicidad fetal mediada por el sexo masculino. Sin embargo, no se han conducido estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que estén deseando ser padres deben considerar discontinuar el uso de leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación de la droga.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No existen datos clínicos que evalúen leflunomida en mujeres en período de gestación. Sin embargo el A771726 es teratogénico en ratas y conejos, y puede causar daños fetales en humanos. Leflunomida está contraindicada en mujeres en periodo de gestación, o en mujeres potencialmente fértiles quienes no estén utilizando métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con leflunomida y posteriormente mientras los niveles en plasma del metabolito A771726 continúen superiores a 0.02mg/L. Se debe excluir un embarazo antes de iniciar el tratamiento con leflunomida.

Se les debe aconsejar a las pacientes que si ocurriera un retraso del ciclo menstrual u otra razón de sospecha de embarazo, se debe notificar de inmediato al médico para realizar las respectivas pruebas de embarazo, y de ser positivas el médico y la paciente deben discutir el riesgo del embarazo.

Es posible que la disminución rápida de los niveles en sangre del metabolito activo, mediante el procedimiento de eliminación de la droga descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación pueda disminuir el riesgo para el feto causado por leflunomida.

Se recomienda el uso de cualquiera de los siguientes procedimientos para mujeres que deseen quedar embarazadas luego de recibir el tratamiento con leflunomida:

Método 1: Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 8g de colestiramina 3 veces al día, por un periodo de 11 días.

Método 2: Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 50g de carbón activado, 4 veces al día por un periodo de 11 días.

El periodo de tiempo de 11 días no necesariamente tiene que ser consecutivo a menos que se necesite una disminución muy rápida de los niveles en plasma del metabolito A771726.

En cualquiera de los casos, los niveles en plasma del A771726 < 0.02mg/l deben ser verificados por dos análisis, separados al menos 14 días entre uno y otro. Con base a los

datos disponibles, se espera que los niveles en plasma humano del metabolito activo inferiores a 0.02 mg/L (0.02 µg/mL) posean un riesgo mínimo.

Sin el procedimiento de eliminación de la droga, puede tomar hasta 2 años alcanzar los niveles de A771726 < 0.02 mg/L, debido a la variación individual en la eliminación de la droga. Sin embargo, también luego de dicho periodo de espera, se requiere la verificación de los niveles del A771726 < 0.02 mg/L por 2 pruebas separadas con un intervalo de al menos 14 días.

Se considera poco práctico el periodo de espera de aproximadamente 2 años con métodos anticonceptivos confiables, se recomienda la institución profiláctica de un procedimiento de lavado.

Los métodos anticonceptivos confiables con anticonceptivos orales pueden no ser garantía durante el procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activado. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

El riesgo de defectos congénitos y otros desenlaces indeseables de la gestación ocurrida en mujeres quienes quedaron embarazadas de forma inadvertida mientras estuvieron tomando leflunomida durante cualquier periodo de tiempo en el 1er. trimestre del embarazo se describen en la sección de Acción Farmacológica.

Lactancia

Los estudios en animales indican que leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Sin embargo, se desconoce si leflunomida o sus metabolitos son excretados en la leche materna humana. Por lo tanto, las mujeres no deben lactar a sus hijos mientras estén recibiendo leflunomida. Se debe tomar una decisión sobre si proceder con la lactancia o iniciar el tratamiento con leflunomida, tomando en consideración la importancia para la madre de la administración del medicamento.

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida hasta la fecha.

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente frecuencia de puntuación CIOMS es usada cuando aplique:

Muy Común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro (≥ 0.01 y $< 0.1\%$), Muy Raro ($< 0.01\%$). No conocido (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema gastrointestinal, hígado

Común: diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones de la mucosa oral (ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, elevación de los parámetros hepáticos (ejemplo, transaminasas, menos usual gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina), colitis incluyendo colitis microscópica. Rara: hepatitis, ictericia / colestasis. Muy rara: lesiones hepáticas severas tales como falla hepática y necrosis hepática aguda que puede ser fatal; Pancreatitis.

Sistema Cardiovascular

Común: Incremento en la presión sanguínea.

No conocida: hipertensión pulmonar.

Sistema linfático y hematológico

Común: Leucopenia con un conteo de leucocitos $> 2 \times 10^9/L$ ($> 2G/L$). No común: Anemia, trombocitopenia con un conteo de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ ($< 100 G/L$).

Rara: Leucopenia con un conteo de leucocitos $< 2 \times 10^9/L$ (< 2 G/L), eosinofilia. Pancitopenia. El uso reciente, concomitante o consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos puede estar asociado con un alto riesgo de efectos hematológicos.

Sistema nervioso

Común: dolor de cabeza, mareos, parestesias. No común: alteraciones del gusto, ansiedad. Muy rara: neuropatía periférica.

Reacciones alérgicas, piel y apéndices

Común: reacciones alérgicas leves (incluyendo rash maculopapular y otras erupciones), prurito, eczema, resequedad de la piel, incremento en la pérdida de cabello. No común: urticaria. Muy rara: reacciones anafilácticas/anafilactoides severas. Síndrome Stevens – Johnson (eritema multiforme de tipo mayor), necrosis epidérmica tóxica. En los reportes de casos recibidos hasta ahora, no se puede establecer una relación causal con el tratamiento con leflunomida, pero no puede ser excluida. Vasculitis, incluyendo vasculitis cutánea necrotizante. Debido a la patología subyacente no se pudo establecer una relación causal.

Infecciones

Rara: infecciones severas y septicemia, la cual puede ser fatal. La mayoría de los casos reportados presentaban confusión por la terapia concomitante inmunosupresora y/o patologías comórbidas, adicionales a la patología reumatoide, la cual puede predisponer a los pacientes a las infecciones.

Los medicamentos tales como leflunomida que poseen un potencial para la inmunosupresión pueden hacer a los pacientes más susceptibles a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. En estudios clínicos, la incidencia de por ejemplo, rinitis y bronquitis (5% vs 2%), y neumonía (3% vs 0%) fue ligeramente incrementadas en pacientes tratados con leflunomida en comparación al placebo, mientras que la incidencia general de infecciones fue comparable.

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales

Rara: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial), la cual puede ser fatal.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Desconocido: Lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o psoriasis agravada, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Otras

Comunes: pérdida de peso, astenia. No comunes: hipokalemia. Puede ocurrir hiperlipidemia leve. Los niveles de ácido úrico usualmente disminuyen, debido a un efecto uricosúrico. Los hallazgos de laboratorio adicionales para los cuales la importancia clínica no pudo ser establecida incluyeron: ligero incremento en LDH, CK y una pequeña disminución en el fosfato.

Se han reportado como efectos colaterales la tendosinovitis y la ruptura de los tendones con el tratamiento con leflunomida, sin embargo, no pudo establecerse una relación causal. No se pueden excluir la disminución marginal (reversible) en la concentración espermática, en el conteo espermático total y en la motilidad espermática progresiva rápida. También es conocido el aumento en el riesgo demalignidad, particularmente desórdenes linfoproliferativos, con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores.

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con leflunomida debe ser iniciado por médicos experimentados en terapias de patologías reumáticas.

Recomendaciones para el monitoreo ver Advertencias y Precauciones.

Dosis

La terapia con leflunomida para la Artritis Reumatoide (AR) es iniciada usualmente, con una dosis de carga de 100 mg una vez al día por 3 días. La omisión de la dosis de carga puede disminuir el riesgo de eventos adversos.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 20mg de leflunomida una vez al día. En el caso que la dosis 20mg sea pobremente tolerada, esta puede ser reducida a 10mg una vez al día.

La terapia con leflunomida para la Artritis Psoriásica (APs) también es iniciada con una dosis de 100mg una vez al día por 3 días. La dosis de mantenimiento es 20mg de leflunomida una vez al día.

Los efectos del tratamiento pueden ser evidentes luego de 4 semanas y se pueden observar mejorías adicionales a los 4 ó 6 meses luego del inicio del tratamiento. Arava® usualmente se administra a largo plazo.

Modo de administración:

Las tabletas de Arava® deben ser ingeridas completas, con suficiente líquido.

Población especial

- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes de avanzada edad (pacientes de más de 65 años de edad).
- **Deterioro hepático:** Ver contraindicaciones y/o Advertencias y Precauciones.
- **Insuficiencia renal:** Ver contraindicaciones y/o Advertencias y Precauciones.
- **Niños y Adolescentes:** La leflunomida no se recomienda en pacientes menores de 18 años debido a que no se han realizado estudios con este grupo de edad.

SOBREDOSIS

Síntomas

Existen reportes de sobredosis crónica en pacientes que tomaron ARAVA en dosis diarias de hasta cinco veces la dosis diaria recomendada y reportes de sobredosis aguda en adultos o niños. No hubo reportes de eventos adversos en la mayoría de los reportes de casos de sobredosis. Los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad de ARAVA (Ver REACCIONES ADVERSAS). Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron diarrea, dolor abdominal, leucopenia, anemia y elevación de las enzimas de función hepática.

Manejo

En el caso de una sobredosis importante o toxicidad, se recomienda el uso de colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada de forma oral en dosis de 8g tres veces al día por 24 horas a tres voluntarios saludables disminuyó los niveles en plasma de A771726 en aproximadamente 40% en 24 horas y un 49-65% en 48 horas. La administración oral del carbón activado (hecho polvo en suspensión) o por sonda nasogástrica (50g cada 6 horas por 24 horas) mostró una reducción de la concentración en plasma del metabolito activo A771726 del 37% en 24 horas y del 48% en 48 horas.

Estos procedimientos de lavado pueden ser repetidos de ser clínicamente necesario. Los estudios con hemodiálisis y CAPD (Diálisis Peritoneal Ambulatoria Crónica) indican que el A771726, el metabolito principal de la leflunomida, no es eliminado por diálisis.

ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura inferior a 30°C.

ELABORADO POR

Sanofi Winthrop Industrie, 56 Route de Choisy-au Bac, 60205. Compiègne, Francia

Countries: BO, CO, EC, CR, GT, VE, ES, HO, NI, PA, DOM
Leflunomide-CCDS-v20-LRC-09Jun2015.doc

PRESENTACIONES

Arava 20mg x 30 o 100 Tabletas recubiertas
Arava 100mg x 3 o 10 Tabletas recubiertas

IMP./DIST. POR

sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá.
sanofi-aventis del Ecuador S.A.
sanofi-aventis del Perú S.A.
Bolivia: Quimiza Ltda. Q.F. Dra. Jenny Flores.

CCDS – V.20. Fecha: 09 de Junio/ 2015. Revisión Local Junio 2015.

Arava[®]

leflunomida

Colombia / **100 mg tabletas recubiertas**



61

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

**ARAVA®
(LEFLUNOMIDA)**

1. DESCRIPCIÓN

1.1. Moléculas activas / Ingredientes Activos

Leflunomida

1.2. Clase Terapéutica o Farmacológica

Antirreumático, inmunomodulador, Código ATC L04AA13

1.3. Forma(s) Farmacéuticas

Tabletas recubiertas para uso oral.

1.4. Composición

Ingrediente activo

Cada tableta de ARAVA® 20 mg contiene como ingrediente activo, 20 mg de Leflunomida.

Cada tableta de ARAVA® 100 mg contiene como ingrediente activo, 100 mg de Leflunomida.

Excipientes:

Almidón, povidona, crospovidona, talco, sílice coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropil-metilcelulosa, dióxido de titanio, lactosa monohidratada, macrogol 8000 (polietilenglicol), y -para las tabletas de 20 mg- óxido férrico amarillo.

2. INDICACIONES

ARAVA® es usado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, para reducir los signos y síntomas, para inhibir la destrucción articular y para mejorar la función física y salud relacionados con la calidad de vida.

ARAVA® es usado para el tratamiento de Artritis psoriásica activa.

Si el paciente ya está recibiendo AINES y/o corticosteroides en dosis bajas, estos pueden continuarse después de iniciar Leflunomida.

El uso de Leflunomida con antimaláricos usados en enfermedades reumáticas (p.ej. cloroquina e hidroxiclороquina), sales de oro intramusculares u orales, D-penicilamina,

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">62</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

azatioprina y otros medicamentos inmunosupresores (p.ej. ciclosporina, metotrexato), no han sido adecuadamente estudiados.

3. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

3.1 El tratamiento con Leflunomida para la Artritis Reumatoidea (AR) deberá ser iniciada por médicos experimentados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas.

Para recomendaciones de monitoreo ver sección 6.

La terapia con la Leflunomida en artritis reumatoidea se inicia, usualmente, con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La omisión de la dosis de carga puede disminuir el riesgo de eventos adversos. Para información adicional relacionada con el uso de la dosis de carga de leflunomida en pacientes con artritis reumatoidea, ver sección 15. La dosis de mantenimiento recomendada es 20 mg de leflunomida una vez al día.

En caso que 20 mg sean pobremente tolerados, la dosis puede reducirse a 10 mg una vez al día.

La terapia con Leflunomida para la Artritis Psoriásica (PsA) se inicia también con una dosis inicial de 100 mg una vez al día por 3 días. La dosis de mantenimiento es de 20 mg de Leflunomida una vez al día.

El efecto del tratamiento puede evidenciarse después de 4 semanas y puede haber mejoría posterior después de 4 a 6 meses después de iniciado el tratamiento.

Usualmente ARAVA® se administra a largo plazo.

3.2 POBLACIONES ESPECIALES

- **Pacientes Pediátricos**

No se recomienda la administración de Leflunomida en pacientes menores de 18 años de edad, pues no ha sido estudiada en este grupo.

- **Pacientes Ancianos**

No se requiere ajuste de dosis en ancianos (pacientes mayores de 65 años de edad).

- **Deterioro hepático**

Ver: sección 6

- **Deterioro renal:**

Ver sección 6

63

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

3.3 ADMINISTRACIÓN

Las tabletas de ARAVA® deben ser deglutidas enteras, con suficiente líquido.

4. CONTRAINDICACIONES

ARAVA® no debe ser usado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a Leflunomida, teriflunomida o a cualquiera de sus excipientes.
- Mujeres embarazadas o mujeres fértiles que no estén usando un método de contracepción confiable durante el tratamiento con Leflunomida y mientras que los niveles en plasma del metabolito activo A 771726, estén sobre 0,02 mg/l (Ver: sección 8). El embarazo debe ser descartado antes del inicio del tratamiento con Leflunomida.

La leflunomida no es recomendada en pacientes con daño hepático significativo ó con enfermedad hepática pre-existente y en infecciones serias activas.

5. ADVERTENCIAS

El riesgo de malignidad, en particular de desórdenes linfoproliferativos, podría ser aumentado con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores.

6. PRECAUCIONES

• *Generales*

Debido a la vida media prolongada del metabolito activo de Leflunomida, A771726, pueden ocurrir reacciones adversas o persistir, aun después que la administración de Leflunomida ha sido discontinuada. (Ver sección 11).

Si ocurre una reacción adversa severa a Leflunomida, o si por cualquier otra razón A771726 necesita ser depurado rápidamente del organismo, colestiramina o carbón activado debe ser iniciado como se describe en la sección 12, y continuar ó repetir según necesidad clínica. En casos de sospecha de reacciones alérgicas / inmunológicas severas una administración prolongada de colestiramina o carbón activado puede ser necesaria para alcanzar un aclaramiento rápido y suficiente, ver sección 8.

La co-administración de Leflunomida con teriflunomida no es recomendada, ya que Leflunomida es el compuesto original de Teriflunomida.

• *Hígado*

Dado que el metabolito activo de Leflunomida, A771726, se liga altamente a las proteínas y es depurado vía metabolismo hepático y secreción biliar, y dado el posible riesgo de

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	--

hepatotoxicidad, Leflunomida deberá ser usada con precaución en los pacientes con alteración de la función hepática. Leflunomida no es recomendada en pacientes con deterioro hepático significativo o con enfermedad hepática pre-existente.

ALT (SGPT) debe ser evaluada antes de iniciar el tratamiento y por lo menos en intervalos mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento, y después cada 6 - 8 semanas.

Los lineamientos para ajustar la dosis o suspenderla son basados en la severidad y persistencia de la elevación de la ALT y son las siguientes:

Para elevaciones confirmadas de ALT entre 2 y 3 veces el límite superior normal, reducciones de la dosis de 20 mg/día a 10 mg/día pueden permitir la continuidad de la administración de Leflunomida, bajo vigilancia estrecha.

Si el incremento de ALT (SGPT) entre 2 y 3 veces el límite superior normal persiste o si se confirman elevaciones superiores a 3 veces el límite superior normal, Leflunomida debe ser discontinuada. Colestiramina o carbón activado deberá ser administrado para disminuir más rápidamente los niveles de A771726.

Se han reportado casos raros de daño hepático severo, en casos aislados con desenlace fatal, durante el tratamiento con Leflunomida. La mayoría de éstos dentro de los primeros seis meses de tratamiento. Sin embargo una relación causal con Leflunomida no ha sido establecida y múltiples factores de confusión han estado presentes en la mayoría de los casos, se considera esencial que las recomendaciones de monitoreo sean seguidas estrictamente (ver arriba).

- **Sistemas hematopoyético e inmune**

En pacientes con anemia pre-existente, leucopenia y/o trombocitopenia, así como en pacientes con alteraciones en la función de la médula ósea o aquellos con riesgo de supresión medular, el riesgo de desarrollo de reacciones hematológicas esta incrementado (ver sección 7).

Un cuadro hemático completo, incluyendo un recuento diferencial de células blancas y plaquetas, deberá realizarse antes de iniciar la terapia con Leflunomida, así como mensualmente durante los primeros 6 meses de tratamiento y cada 6-8 semanas posteriormente.

Monitoreo hematológico frecuente (conteo completo de células sanguíneas, incluyendo conteo diferencial de glóbulos blancos y conteo de plaquetas) deberá ser realizado en:

- pacientes con tratamiento reciente o concomitante con medicamentos inmunosupresores o hematotóxicos y cuando el tratamiento con Leflunomida sea seguido por tales sustancias, sin un período previo de lavado.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

- pacientes con historia de anormalidades hematológicas relevantes.
- pacientes con anormalidades hematológicas relevantes al momento de inicio de la terapia, debidas a causas diferentes a enfermedad artrítica.

Ver: Precauciones/General para las acciones que deben tomarse en caso de reacciones hematológicas severas.

Debido al potencial de inmunosupresión, aunque no hay experiencia clínica, la leflunomida no es recomendada en pacientes con:

- Inmunodeficiencia severa (por ejemplo, SIDA)
- Deterioro significativo de la función de la médula ósea
- Infecciones serias

• **Infecciones:**

Medicamentos como Leflunomida, que tienen potencial inmunosupresor pueden hacer que los pacientes sean más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver sección 11). Las infecciones pueden ser más severas en naturaleza y pueden incluso requerir un tratamiento temprano y vigoroso.

En el evento de que una infección seria ocurra, puede ser necesario suspender el tratamiento con Leflunomida y administrar un procedimiento de lavado, tal como se describe en la sección 12.

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar tuberculosis activa ó inactiva ("latente"), siguiendo las recomendaciones locales. Los pacientes con historia de tuberculosis deben ser cuidadosamente monitoreados, por la posibilidad de reactivación de la infección.

• **Respiratorio:**

Durante el tratamiento con Leflunomida raramente ha sido reportada enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 11). El riesgo de su ocurrencia está aumentado en pacientes con historia de enfermedad intersticial pulmonar. La enfermedad pulmonar intersticial es un desorden potencialmente fatal, que puede ocurrir agudamente durante la terapia. Síntomas pulmonares como tos, disnea, pueden ser una razón para discontinuar la terapia y realizar una adecuada investigación posterior.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

- **Neuropatía Periférica**

Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes que recibieron Leflunomida. La gran mayoría de los pacientes se recuperaron luego de la discontinuación de Leflunomida, pero algunos pacientes presentaron persistencia de los síntomas. Ser mayor de 60 años, la administración de medicamentos neurotóxicos concomitante y diabetes, pueden aumentar el riesgo de presentar neuropatía periférica. Si un paciente que esté tomando Leflunomida desarrolla neuropatía periférica, se debe considerar la discontinuación del tratamiento con Leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación descrito en la sección 8.

- **Deterioro renal**

En el momento no existe experiencia suficiente disponible para hacer recomendaciones específicas sobre la dosificación en los pacientes con alteración de la función renal. Debe tenerse precaución cuando se administre Leflunomida en esta población. Deberá considerarse que el metabolito activo de Leflunomida, A771726, se liga en forma importante a las proteínas.

- **Reacciones en Piel:**

Casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y la reacción a medicamentos, con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) han sido reportados en pacientes tratados con Leflunomida (ver sección 11). Si un paciente que toma Leflunomida desarrolla cualquiera de estas enfermedades de la piel, el tratamiento debe ser suspendido y los procedimientos de lavado se deben iniciar inmediatamente (ver sección 12).

- **Presión sanguínea**

La presión sanguínea debe ser revisada antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento.

- **Uso en Hombres**

La información disponible no sugiere que la Leflunomida pueda estar asociada con un aumento del riesgo de toxicidad fetal-mediada por el hombre. Sin embargo, estudios en animales para evaluar este riesgo específico no han sido realizados. Para minimizar cualquier posible riesgo, los hombres que deseen concebir un hijo, deberán considerar la suspensión de Leflunomida y seguir el proceso de eliminación del fármaco descrito en la sección 8.

67

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

7. INTERACCIONES

- Un incremento en los efectos secundarios puede ocurrir en caso de uso reciente o concomitante de sustancias hepatotóxicas (incluye alcohol), hematotóxicas o inmunosupresoras. Esto debe ser considerado cuando el tratamiento con Leflunomida sea seguido por tales sustancias sin un período previo de lavado. Ver también sección 6.
- **Metotrexato:** En un estudio pequeño (n=30) en pacientes con Artritis Reumatoidea (AR) en el cual se co-administró leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) una elevación de 2 a 3 veces el nivel de las enzimas hepáticas fue observado en 5 de los 30 pacientes. Todas las elevaciones se resolvieron, 2 con la continuación de ambos fármacos y 3 después de la suspensión de Leflunomida. Un incremento mayor de 3 veces los niveles basales fue observado en otros 5 pacientes. Todos esos casos también se resolvieron, 2 con continuación de ambos medicamentos y 3 después de la suspensión de Leflunomida. En consecuencia, aunque, en general, no es necesario un período de espera cuando se cambia de Leflunomida a metotrexato, un monitoreo estrecho de las enzimas hepáticas es recomendado en la fase inicial después del cambio.
- **Vacunas:** No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas durante el tratamiento con Leflunomida. Sin embargo, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas. La larga vida media de la Leflunomida debe considerarse cuando se contempla la administración de una vacuna viva después de la suspensión de Leflunomida.
- **Warfarina:** Ha habido casos reportados de aumento del tiempo de protrombina, cuando leflunomida y la warfarina se administraron conjuntamente. Una interacción farmacodinámica con Warfarina se observó con A771726 en un estudio farmacológico clínico (ver más abajo). Por lo tanto, cuando la Warfarina se co-administra, se recomienda el estrecho seguimiento y monitoreo con INR.
- **Alimentos:** El grado de absorción de leflunomida no se ve afectada cuando se toma con alimentos.

Efecto de otros fármacos sobre leflunomida:

- En estudios de inhibición *in vitro* en microsomas de hígado humano sugieren que el citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 y 3A4 están involucrados en el metabolismo de Leflunomida. En un estudio de interacción *in vivo* con Leflunomida y cimetidina (inhibidor leve no específico de la citocromo P-450 (CYP)) se ha demostrado falta de un impacto significativo en la exposición de A771726.
- Posterior a la administración concomitante de una dosis única de Leflunomida a sujetos que recibiendo dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico de la citocromo P-450) los niveles pico de A771726 se incrementaron aproximadamente 40%, mientras que el área bajo la curva (AUC) no cambió significativamente. El mecanismo de este efecto no es

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">68</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	---

claro. El potencial para continuar el incremento de los niveles de Leflunomida con dosificación múltiple puede necesitar consideración adicional si los pacientes están recibiendo concomitantemente Leflunomida y rifampicina.

- La administración de colestiramina o carbón activado conduce a una disminución rápida y significativa en la concentración plasmática de A771726. El mecanismo se cree que es por la interrupción del ciclo enterohepático y / o diálisis gastrointestinal del A771726. Ver también las secciones 8 y 12.

Efecto de la leflunomida sobre otros fármacos:

- **Sustratos BCRP:** Aunque una interacción farmacocinética con un sustrato de BCRP (rosuvastatina) se observó con el A771726 (ver más abajo), fue demostrado que no hay interacción farmacocinética, en 12 pacientes, entre leflunomida (10 a 20 mg por día) y metotrexato (un sustrato de BCRP; 10 a 25 mg por semana).
- Los estudios de interacción medicamentosa in vivo han demostrado que no existe interacción medicamentosa significativa entre Leflunomida y los anticonceptivos trifásicos orales. En un estudio en el cual Leflunomida fue administrada concomitantemente con una píldora anticonceptiva trifásica oral que contenía 30 µg de etinil-estradiol a mujeres voluntarias saludables, no hubo reducción en la actividad contraceptiva de la píldora y la farmacocinética de A771726 estuvo dentro de los rangos predictivos. Una interacción farmacocinética con los anticonceptivos orales se observó con A771726 (ver abajo).

Se realizaron los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de la Leflunomida). Como interacciones similares entre fármacos no pueden ser excluidos por leflunomida en las dosis recomendadas, los siguientes resultados y recomendaciones del estudio deben considerarse en los pacientes tratados con leflunomida:

Efecto sobre la repaglinida (sustrato de CYP2C8): Hubo un aumento en el promedio de repaglinida C_{max} y área bajo la curva (AUC) (1,7 y 2,4 veces, respectivamente), después de dosis repetidas de A771726, lo que sugiere que A771726 es un inhibidor del CYP2C8 in vivo. Por lo tanto, el seguimiento de los pacientes con el uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, como la repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, se recomienda ya que pueden tener una mayor exposición.

Efecto de la cafeína (sustrato de CYP1A2): Las dosis repetidas de A771726 disminuyeron significativamente la C_{max} y el área bajo la curva (AUC) de cafeína (sustrato de CYP1A2) en un 18% y 55%, respectivamente, lo que sugiere que la A771726 puede ser un inductor

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">69</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

débil de CYP1A2 in vivo. Por lo tanto, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (por ejemplo, duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) deben utilizarse con precaución durante el tratamiento concomitante, ya que podría llevar a la reducción de la eficacia de estos productos.

Efecto sobre el transportador de sustratos de aniones orgánicos 3 (OAT3): Hubo un aumento en la media de cefaclor C_{max} y AUC (1,43 y 1,54 veces, respectivamente), después de dosis repetidas de A771726, lo que sugiere que la A771726 es un inhibidor de la OAT3 in vivo. Por lo tanto, cuando se coadministra con sustratos de OAT3, tales como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina, se recomienda precaución.

Efecto en el BCRP y/ o Sustratos de péptidos transportadores de aniones orgánicos B1 / B3: Hubo un aumento en el promedio de la rosuvastatina C_{max} y AUC (2,65 y 2,51 veces, respectivamente), después de dosis repetidas de A771726. Sin embargo, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición de rosuvastatina en plasma sobre la actividad de la HMG-CoA reductasa. Si se usan juntos, la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg una vez al día. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorrubicina, doxorrubicina) y la familia de OATP especialmente la de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina) la administración concomitante debe también realizarse con precaución. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y por lo tanto la reducción de la dosis de estos medicamentos debe ser considerada.

Efecto sobre el anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg y levonorgestrel 0,15 mg): Hubo un aumento en el promedio de etinilestradiol C_{max} y el AUC₀₋₂₄ (1,58 y 1,54 veces, respectivamente) y levonorgestrel C_{max} y AUC₀₋₂₄ (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras repetidas dosis de A771726. Si bien no se espera que esta interacción impacte negativamente la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe poner en consideración el tipo de tratamiento anticonceptivo oral.

Efecto sobre la Warfarina: dosis repetidas de A771726 no tuvieron efecto sobre la farmacocinética de la S-Warfarina, lo que indica que A771726 no es un inhibidor o un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25% en el pico del índice internacional normalizado (INR) cuando se co-administra Warfarina con A771726 en comparación con la Warfarina sola. Por lo tanto, cuando la Warfarina se co-administra, se recomienda el estrecho seguimiento y monitoreo del INR.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

8. EMBARAZO

Categoría de riesgo en el embarazo: X

No hay estudios clínicos que evalúen el uso de Leflunomida en mujeres embarazadas. Sin embargo, A771726 es teratogénico en ratas y conejos, y puede causar daño fetal en humanos.

Leflunomida está contraindicada en mujeres embarazadas o en mujeres potencialmente fértiles que no estén usando anticoncepción confiable (ver sección 7) durante el tratamiento con Leflunomida y siempre que los niveles plasmáticos del metabolito activo A771726 estén por encima de 0,02 mg/L. El embarazo debe ser descartado antes de iniciar el tratamiento con Leflunomida.

Las pacientes deben ser advertidas de notificar inmediatamente al médico sobre cualquier retraso en la menstruación o cualquier otra razón para sospechar embarazo, para efectuar una prueba de embarazo y si es positiva, el médico y la paciente deben discutir el riesgo del embarazo. Es posible lograr un rápido descenso en los niveles sanguíneos del metabolito activo, mediante la implementación del procedimiento de eliminación del fármaco que se describe abajo, inmediatamente se detecte retraso en la menstruación, con el fin de disminuir el riesgo causado por Leflunomida en el feto.

Para las mujeres en tratamiento con Leflunomida que desean quedar embarazadas se recomienda uno de los siguientes procedimientos:

- Después de suspender el tratamiento con Leflunomida, debe administrarse 8 g. de colestiramina tres veces al día, por 11 días.
- Después de terminar el tratamiento con Leflunomida, debe administrarse 50 g. de carbón activado, 4 veces al día durante un período de 11 días.

Los 11 días no requieren ser consecutivos, a menos que haya necesidad de bajar rápidamente el nivel plasmático de A771726.

En cualquier caso, los niveles plasmáticos de A771726 < 0,02 mg/L deben ser verificados mediante dos pruebas separadas de por lo menos 14 días de diferencia. Se espera que niveles en plasma humano del metabolito activo menores a 0.02 mg/L (0.02 µg/mL) tengan un riesgo mínimo, con base en los datos disponibles.

Sin el procedimiento de eliminación, puede tomar hasta 2 años alcanzar los niveles de A771726 < 0,02 mg/L, debido a la variación individual en la depuración del medicamento. Sin embargo, incluso después de un periodo de espera de tal magnitud, la verificación de los

sanofi-aventis Información para prescribir	71 LEFLUNOMIDA Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.
---	--

niveles plasmáticos de A771726 < 0,02 mg/L a través de 2 mediciones independientes y separadas mínimo 14 días también es requerida.

No es posible garantizar una contracepción confiable con anticonceptivos orales durante el procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activado. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

El riesgo de defectos al nacer y otras consecuencias adversas en el embarazo, que ocurran en mujeres que inadvertidamente quedan embarazadas mientras están en tratamiento con Leflunomida por un largo tiempo en el primer trimestre de embarazo son descritos en la Sección 15. FARMACODINAMIA.

9. LACTANCIA

Los estudios en animales indican que Leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Sin embargo no se conoce si Leflunomida o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Las mujeres, en consecuencia, no deben lactar mientras están recibiendo Leflunomida. La decisión deberá ser tomada con base en la necesidad de lactancia materna o la de iniciar tratamiento con Leflunomida, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

10. CONDUCIR VEHICULOS O REALIZAR OTRAS TAREAS PELIGROSAS

No hay información disponible.

11. REACCIONES ADVERSAS

La siguiente frecuencia de puntuación CIOMS es usada cuando aplique:

Muy Común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro (≥ 0.01 y $< 0.1\%$), Muy Raro ($< 0.01\%$). No conocido (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

- **Sistema gastrointestinal, hígado**

Comunes: Diarrea, náusea, vómito, anorexia, desórdenes de la mucosa oral (como, por ejemplo, estomatitis aftosa, ulceraciones bucales), dolor abdominal, elevación de los parámetros hepáticos (como, por ejemplo, las transaminasas, menos frecuentemente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina), colitis, incluyendo colitis microscópica.

Raros: Hepatitis, ictericia/colestasis.

72

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

Muy Raros: Daño hepático severo como falla hepática y necrosis hepática aguda que en algunos casos puede ser fatal. Pancreatitis.

- **Sistema cardiovascular**

Comunes: Aumento en la presión arterial
No conocido: Hipertensión pulmonar

- **Sistema hemático y linfático**

Comunes: Leucopenia con conteo de leucocitos > 2 x 10⁹/L (> 2 G/L).
No comunes: Anemia, trombocitopenia con conteo de plaquetas < 100 x 10⁹/L (<100 G/L).
Raros: Leucopenia con conteo de leucocitos < 2 x 10⁹/L (<2 G/L), eosinofilia
Pancitopenia

Recientemente, el uso concomitante o consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos puede estar asociado con un alto riesgo de efectos hematológicos.

- **Sistema nervioso**

Comunes: Cefalea, vértigo, parestesias.
No comunes: Desórdenes del gusto, ansiedad.
Muy raros: Neuropatía periférica

- **Reacciones alérgicas, piel y apéndices**

Comunes: Reacciones alérgicas leves (incluyendo brote máculo-papular y otras erupciones), prurito, eczema, piel seca, incremento de la caída del cabello.

No comunes: Urticaria.

Muy raros: Reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.
Síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme de tipo mayor), necrólisis epidérmica tóxica. En los reportes de caso recibidos hasta ahora, no ha podido establecerse una relación causal con el tratamiento con Leflunomida, pero tampoco puede ser excluida.

Muy raro: Vasculitis, incluyendo vasculitis cutánea necrotizante.
Debido a la enfermedad subyacente, una relación causal no ha podido ser establecida.

73

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

- ***Infección***

Raro: Infecciones severas y sepsis, las cuales pueden ser fatales.

La mayoría de los reportes de caso tuvieron como factor de confusión terapias inmunosupresoras concomitantes y/o enfermedad co-morbida adicional a la enfermedad reumatoide, lo cual puede predisponer a los pacientes a una infección.

Medicaciones como Leflunomida, la cual tiene potencial inmunosupresor, puede aumentar la susceptibilidad de los pacientes a la infección, incluyendo infecciones oportunistas (ver también la sección 6).

En estudios clínicos, la incidencia por ejemplo de rinitis y bronquitis (5% vs. 2%), y neumonía (3% vs. 0%) estuvo levemente incrementada en los pacientes tratados con Leflunomida comparado con placebo, mientras que la incidencia global de infecciones fue comparable.

- ***Trastornos torácicos, respiratorios y mediastinales***

Raro: Enfermedad pulmonar intersticial (Incluyendo neumonitis intersticial), la cual puede ser fatal.

- ***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:***

Desconocido: Lupus eritematosos cutáneos, psoriasis pustular o empeoramiento de la psoriasis. Reacción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Ver sección 6.

- ***Otros***

Comunes: Pérdida de peso, astenia.

No común: Hipocalemia.

Puede ocurrir hiperlipidemia leve. Los niveles de ácido úrico usualmente descienden debido a un efecto uricosúrico. Los posibles hallazgos adicionales de laboratorio para los cuales no ha podido establecerse relevancia clínica incluyen: pequeños incrementos en LDH, CK y una pequeña disminución en los fosfatos.

Tendosinovitis y ruptura de tendón han sido reportados como eventos adversos en pacientes en tratamiento con Leflunomida, sin embargo una relación causal no ha podido ser establecida.

Disminuciones marginales (reversibles) en la concentración del esperma, conteo total espermático y motilidad rápida progresiva no pueden ser excluidas.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">74</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	---

El riesgo de malignidad, en particular de desórdenes linfoproliferativos, se conoce que puede ser aumentado con el uso de algunas drogas inmunosupresoras.

12. SOBREDOSIS

12.1 Signos y Síntomas

Ha habido reportes de sobredosis crónica en pacientes que tomaron dosis diarias de ARAVA® de hasta cinco veces la dosis recomendada diaria y reportes de sobredosis aguda en adultos o niños. No se reportaron eventos adversos en la mayoría de los casos de sobredosificación. Los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad de ARAVA® (ver sección 11). Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron diarrea, dolor abdominal, leucopenia, anemia y elevación de las pruebas de función hepática.

12.2 Manejo

En el evento de sobredosis relevante o toxicidad, la colestiramina o carbón activado están recomendados para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral en una dosis de 8 g tres veces al día, durante 24 horas en tres voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 en aproximadamente 40% en 24 horas y en 49 - 65% en 48 horas.

La administración de carbón activado (polvo convertido en suspensión) oral o por sonda nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) ha demostrado reducir las concentraciones en plasma del metabolito activo A771726 en 37% en 24 horas y en 48% en 48 horas.

Estos procedimientos de lavado pueden ser repetidos si es clínicamente necesario.

Estudios con hemodiálisis y CAPD (diálisis peritoneal ambulatoria crónica) indican que A771726, el metabolito primario de Leflunomida no es dializable.

13. INTERFERENCIA CON TEST DE LABORATORIO Y DIAGNOSTICO

14. ABUSO Y DEPENDENCIA

Leflunomida no tiene potencial conocido de abuso o dependencia.

15. FARMACODINAMIA

• Farmacología humana

Leflunomida es un agente antirreumático modificador de la enfermedad con propiedades antiproliferativas. Leflunomida ha demostrado mejorar los signos y síntomas y desacelerar

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">75</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	---

la progresión de la destrucción articular en la artritis reumatoide activa. En los respectivos estudios, la gran mayoría de pacientes usó concomitantemente AINES o dosis bajas de corticosteroides.

• **Farmacología animal**

Leflunomida es efectiva en modelos animales de artritis y de otras enfermedades autoinmunes y trasplantes. Posee características inmunomoduladoras / inmunosupresoras, actúa como un agente antiproliferativo y exhibe propiedades antiinflamatorias.

In vivo, es metabolizado rápidamente y casi por completo a A771726, el cual es activo *in vitro* y es presumiblemente el producto medicinal activo.

Leflunomida presenta los mejores efectos protectores en modelos animales de enfermedades autoinmunes cuando se administra en la fase temprana de la progresión de la enfermedad. En modelos animales de rechazo crónico injerto contra huésped, y en rechazo de injerto de órgano sólido, Leflunomida ha prolongado el tiempo de rechazo o ha dado marcha atrás a las reacciones de rechazo en curso. Adicionalmente, Leflunomida presenta actividad antiinflamatoria, aunque sólo una débil o nula actividad analgésica o antipirética. En un modelo de septicemia experimental, Leflunomida no alteró la resistencia de los ratones a los patógenos bacterianos.

• **Mecanismo de acción**

A771726, el metabolito activo de Leflunomida, retarda el progreso de las células objetivo a través de diferentes fases del ciclo celular.

In vitro, después de la estimulación mitogénica, A771726, el metabolito activo, inhibe la proliferación de células T y la síntesis del DNA. Este inhibe la proliferación de las células mononucleares periféricas por estimulación mitogénica (PBMC) y la proliferación en las líneas celulares murinas y humanas transformadas, en forma dosis dependiente. Esta actividad antiproliferativa es reversada por la adición de uridina a los cultivos celulares, indicando que A771726 actúa a nivel de la biosíntesis de pirimidinas. Estudios de ligamento usando ligandos radiomarcados demuestran que A771726 se enlaza a la enzima dihidro-orotato-deshidrogenasa (DHODH) y la inhibe. Estos datos, en conjunto sugieren que, *in vivo*, en concentraciones alcanzables en pacientes que reciben Leflunomida puede inhibirse la síntesis de pirimidina en linfocitos y en otras poblaciones celulares de rápida división. La inhibición de la actividad de la tirosina-quinasa, tanto en situaciones *in vitro* como *in vivo* ha sido reportada. La actividad *in vitro* no parece ser mediada directamente a través de la inhibición enzimática y sólo tiene lugar en concentraciones mucho mayores de A771726 que las necesarias para la inhibición de la DHODH.

16. EFICACIA CLINICA

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

- **Artritis reumatoidea**

La eficacia de Leflunomida en el tratamiento de la artritis reumatoidea (RA) se demostró en tres estudios controlados en los cuales se evidenció la reducción en signos y síntomas, y la inhibición del daño estructural. En dos de los tres estudios controlados, también se demostró la mejoría de la función física.

En todos los estudios de monoterapia con Leflunomida sólo se usó una dosis inicial de carga de 100 mg al día, durante tres días, seguida de 20 mg al día, en lo sucesivo.

US301

En el estudio US301, un estudio controlado con placebo de 2 años de duración, se asignaron al azar 482 pacientes con AR activa de por lo menos 6 meses de duración a recibir leflunomida 20 mg/día (n=182), metotrexato 7.5 mg/semana aumentando hasta 15 mg/semana (n=182), o placebo (n=118). Todos los pacientes recibieron folato 1 mg BID. El análisis primario se hizo a las 52 semanas y el tratamiento continuó a ciegas hasta las 104 semanas.

En general, 235 de los 508 pacientes tratados asignados al azar (482 en el análisis primario de datos y otros 26 pacientes adicionales), continuaron en un segundo tratamiento doble-ciego de 12 meses de duración (98 leflunomida, 101 metotrexato, 36 placebo). Las dosis de leflunomida continuó a 20 mg/día y la dosis de metotrexato se pudo aumentar hasta un máximo de 20 mg/semana. En total 190 pacientes (83 leflunomida, 80 metotrexato, 27 placebo) completaron 2 años de tratamiento doble-ciego.

MN301/303/305

En el estudio MN301, un estudio controlado con placebo, se asignaron al azar 358 pacientes con AR activa a recibir leflunomida 20 mg/día (n=133), sulfasalazina 2.0 g/día (n=133), o placebo (n=92).

La duración del tratamiento fue de 24 semanas. Una extensión del estudio fue una continuación opcional de 6 meses de duración, controlada a ciegas con sustancia activa y no con placebo, MN301, la cual dio lugar a una comparación de 12 meses de leflunomida y sulfasalazina (estudio MN303).

De los 168 pacientes que completaron 12 meses de tratamiento en el MN301 y el MN303, 146 pacientes (87%) entraron en un estudio de extensión de 1 año de tratamiento activo, doble-ciego controlado, con sustancia activa y no con placebo (MN305; 60 leflunomida, 60 sulfasalazina, 26 placebo/ sulfasalazina). Los pacientes continuaron con la misma dosis diaria de leflunomida o sulfasalazina que estaban tomando cuando terminaron el MN301/303. En total 121 pacientes (53 leflunomida, 47 sulfasalazina, 21 placebo / sulfasalazina) completaron los 2 años de tratamiento doble-ciego.

77

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

MN302/304

En el estudio MN302, un estudio controlado con sustancia activa y no con placebo, se asignaron al azar 999 pacientes con AR activa a recibir leflunomida 20 mg/día (n=501) o metotrexato en dosis de 7.5 mg/semana aumentando hasta 15 mg/semana (n=498). Se utilizó suplementación con folato en 10% de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 52 semanas.

De los 736 pacientes que completaron las 52 semanas de tratamiento en el estudio MN302, 612 (83%) entraron en el estudio de extensión doble-ciego, de un año de duración identificado como MN304 (292 leflunomida, 320 metotrexato). Los pacientes continuaron tomando la misma dosis diaria de leflunomida o metotrexato que habían estado tomando cuando completaron el MN302. Hubo 533 pacientes (256 leflunomida, 277 metotrexato) que completaron 2 años de tratamiento doble-ciego.

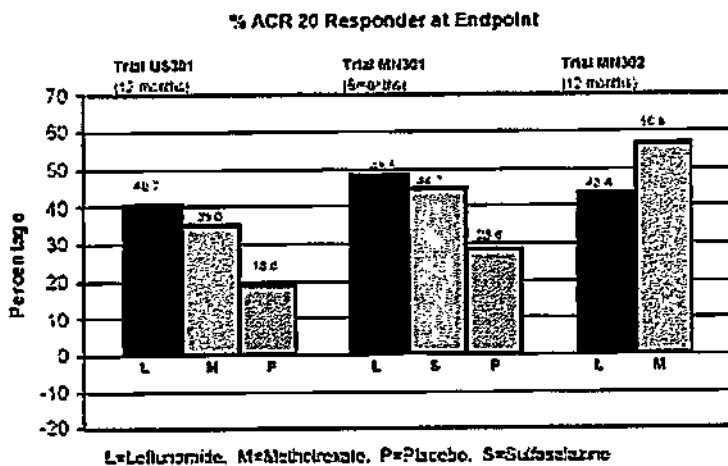
Signos y síntomas de la artritis reumatoidea

El alivio de los signos y síntomas se valoró usando el Índice de Respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR 20), un índice compuesto de medidas clínicas, de laboratorio y funcionales en artritis reumatoidea. Un paciente "ACR20 respondedor" es aquel que tuvo una mejora $\geq 20\%$ en el conteo de articulaciones inflamadas y tumefactas y en 3 de los siguientes 5 criterios: valoración global del médico, valoración global del paciente, medición de capacidad funcional [Cuestionario Modificado de Valoración Médica (MHAQ por sus siglas en inglés)], escala visual análoga de dolor, y velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva. Un paciente "ACR20 respondedor en el Punto Final" es aquel que completó el estudio y fue ACR20 respondedor cuando terminó el estudio. Las tasas de ACR20 respondedores en el Punto Final se muestran en la Figura 1. Leflunomida fue superior, en grado estadísticamente significativo al placebo, en la reducción de los signos y síntomas de AR según el análisis primario de eficacia, es decir, pacientes ACR20 Positivos en el Punto Final, en el estudio US301 (en el punto final primario de los 12 meses) y en el MN301 (en el punto final de los 6 meses). Las tasas de pacientes ACR20 respondedores en el Punto Final con Leflunomida fueron concordantes a través de los estudios de 6 y 12 meses (41 - 49%). No se demostraron diferencias constantes durante el tratamiento entre leflunomida y metotrexato o entre leflunomida y sulfasalazina. El efecto del tratamiento con Leflunomida se hizo evidente hacia el mes 1, se estabilizó hacia los 3 - 6 meses, y continuó durante todo el curso del tratamiento como se muestra en la Figura 1.

78

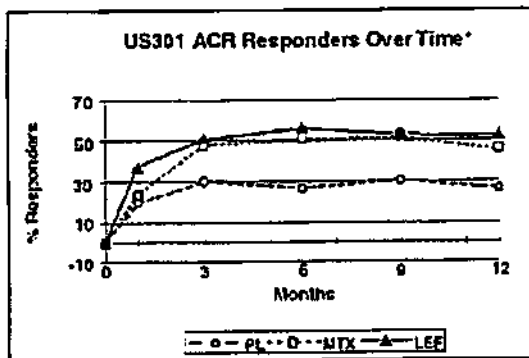
<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	--

Figura 1



	Comparaciones	Intervalo Confianza 95%	Valor p
US301	Leflunomida vs. Placebo	(12, 32)	<0,0001
	Metotrexato vs. Placebo	(8, 30)	<0,0001
	Leflunomida vs. Metotrexato	(-4, 16)	NS
MN301	Leflunomida vs. Placebo	(7, 33)	0,0026
	Sulfasalazina vs. Placebo	(4, 29)	0,0121
	Leflunomida vs. Sulfasalazina	(-8, 16)	NS
MN302	Leflunomida vs. Metotrexato	(-19,-7)	<0,0001

Figura 2
Pacientes ACR Positivos del US301 en el curso del tiempo



sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

Los pacientes ACR50 y ACR70 Positivos se definen de manera análoga a los respondedores ACR 20, pero para ellos se usan mejoras del 50% o 70%, respectivamente (Tabla 1). El cambio promedio de los componentes individuales del Índice de respondedores ACR se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de las tasas de Respuesta ACR*

Grupo de Estudio y Tratamiento	ACR20	ACR50	ACR70
Estudios Controlados con Placebo			
US301 (12meses)			
Leflunomida (n=178)+	52,2 ++	34,3++	20,2++
Placebo (n=118)+	26,3	7,6	4,2
Metotrexato (n=180)+	45,6	22,8	9,4
MN301(6meses)			
Leflunomida (n=130)+	54,6++	33,1++	10,0&
Placebo (n=91)+	28,6	14,3	2,2
Sulfasalazina (n=132)+	56,8	30,3	7,6
Estudios controlados con sustancia activa y no con placebo			
MN302 (12meses)			
Leflunomida (n=495)+	51,1	31,1	9,9
Metotrexato (n=489)+	65,2	43,8	16,4
*Análisis de intención de tratar (IDT) usando la técnica de la última observación llevada a cabo (UOAA) para los pacientes que abandonaron antes de tiempo. +N es el número de pacientes de IDT para quienes los datos estuvieron disponibles para calcular las tasas indicadas. ++ p<0,001 leflunomida vs placebo & p>0,02 leflunomida vs placebo			

La Tabla 2 muestra los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para los estudios US301, MN301, y MN302. Leflunomida fue significativamente superior al placebo en todos los componentes de los criterios de respuesta ACR en los estudios US301 y MN301. Además, la Leflunomida fue significativamente superior al placebo en la

sanofi-aventis Información para prescribir	LEFLUNOMIDA Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.
--	--

mejora de la rigidez matinal, una medida de la actividad de la enfermedad reumática, que no está incluida en los criterios de respuesta ACR No se demostraron diferencias constantes entre Leflunomida y los comparadores activos.

Tabla 2. Cambio promedio en comparación del índice de Respuesta ACR *								
Componentes	Estudios controlados con placebo					Estudio Controlado con activo		
	US301 (12 meses)		MN301 No EU (6 meses)		MN302 No EU (12 meses)			
	Lef	Met	Pla	Lef	Sul	Pla	Lef	Met
Recuento del dolor articular, ¹	-7,7	-6,6	-3,0	-9,7	-8,1	-4,3	-8,3	-9,7
Recuento de Tumefacción, ¹	-5,7	-5,4	-2,9	-7,2	-6,2	-3,4	-6,8	-9,0
Valoración global el paciente ²	-2,1	-1,5	0,1	-2,8	-2,6	-0,9	-2,3	-3,0
Valoración global del médico ²	-2,8	-2,4	-1,0	-2,7	-2,5	-0,8	-2,3	-3,1
Función/discapacidad física (MHAQ/HAQ)	-0,29	-0,15	0,07	-0,5	-0,29	-0,04	-0,37	-0,44
Intensidad del dolor ²	-2,2	-1,7	-0,5	-2,7	-2,0	-0,9	-2,1	-2,9
Velocidad de Eritrosedimentación	-6,26	-6,48	2,56	-7,48	-16,56	3,44	-10,12	-22,18
Proteína C reactiva	-0,62	-0,5	0,47	-2,26	-1,19	0,16	-1,86	-2,45
No incluido en el índice de Respuesta ACR								
Rigidez matinal (min)	-101,4	-88,7	14,7	-93	-42,4	-6,8	-63,7	-86,6

*Última observación llevada a cabo; Cambio negativo indica mejora.

¹ Basado en el conteo de 28 articulaciones

² Escala visual análoga 0=mejor; 10= peor

Mantenimiento del efecto

Después de completar 12 meses de tratamiento, los pacientes que siguieron tomando el tratamiento del estudio fueron evaluados durante otros 12 meses adicionales de tratamiento doble-ciego (periodo total de tratamiento de 2 años) en los estudios US301, MN305, y MN304. Las tasas de respuesta ACR positiva a los 12 meses se mantuvieron

81

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	---

durante los 2 años en la mayoría de los pacientes que continuaron un segundo año de tratamiento.

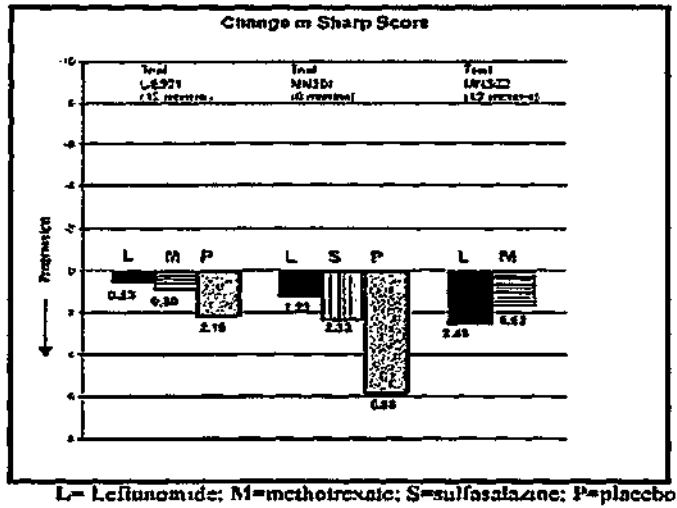
La mejora desde la situación basal en los componentes individuales de los criterios de respondedores ACR también se mantuvo en la mayor parte de los pacientes durante el segundo año de tratamiento con Leflunomida en los tres estudios.

b) Inhibición del daño estructural

La inhibición del daño estructural comparado con el control se valoró usando la Puntuación de Sharp, una escala compuesta de erosiones evidenciadas por rayos x y estrechamiento del espacio articular en las manos, los puños y la parte anterior del pie. El cambio desde la situación basal hasta el punto final en la progresión de la enfermedad estructural, medida por la puntuación de rayos X de Sharp, se muestra en la Figura 3. Arava® fue estadísticamente superior al placebo, en la inhibición del avance de la enfermedad mediante la Puntuación de Sharp. No se demostraron diferencias relevantes durante el tratamiento entre leflunomida y metotrexato o entre leflunomida y sulfasalazina.

Figura 3

Cambio en la puntuación de Sharp



82

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	<p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015.</p> <p>Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>

Comparaciones	Intervalo de confianza 95%	Valor p
US301 Leflunomida vs. Placebo	(-4,0, -1,1)	0,0007
Metotrexato vs. Placebo	(-2,6, -0,2)	0,0196
Leflunomida vs. Metotrexato	(-2,3, 0,0)	0,0499
MN301 Leflunomida vs. Placebo	(-6,2, -1,8)	0,0004
Sulfasalazina vs. Placebo	(-6,9, 0,0)	0,0484
Leflunomida vs. Sulfasalazina	(-3,3, 1,2)	NS
MN302 Leflunomida vs. Metotrexato	(-2,2, 7,4)	NS

c) Mejora de la función física

La mejora de la función física se valoró usando el Cuestionario de Valoración de la Salud (HAQ) y el Formulario reducido de la Encuesta de Resultados Médicos (SF-36). El Cuestionario de Valoración de la Salud (HAQ) valora la función física del paciente y su grado de discapacidad. El cambio medio desde la situación basal en la capacidad funcional medido con el Índice de Discapacidad del HAQ (HAQ DI) en los estudios de 6 y 12 meses controlados con placebo y con sustancia activa se muestra en la Figura 4. La Leflunomida fue superior al placebo en grado estadísticamente significativo en la mejora de la función física. La superioridad al placebo se demostró de forma constante en las ocho escalas secundarias del HAQ DI (vestirse, incorporarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar y actividades) en ambos estudios controlados con placebo.

El Formulario reducido de la Encuesta de Resultados Médicos 36 (SF-36), un cuestionario genérico de la calidad de vida relacionada con la salud, considera además la función física. En el estudio US301, a los 12 meses la leflunomida produjo mejoras estadísticamente significativas, comparada con el placebo en el Puntuación Resumida del Componente Físico (PCS).

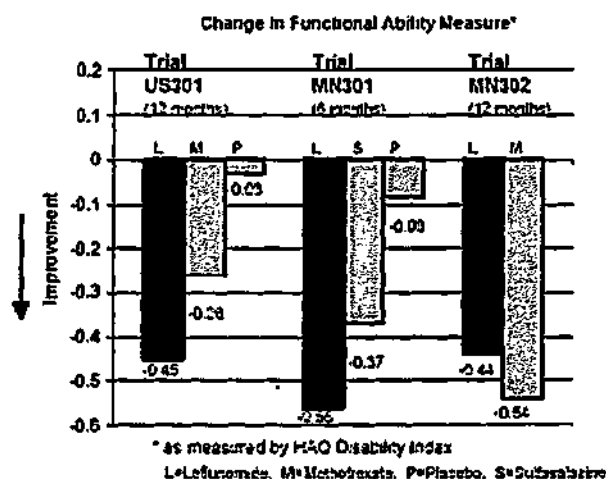
sanofi-aventis**LEFLUNOMIDA**

Información para
prescribir

Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015.
Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC
9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

83

Figura 4. Cambio en la medición de la capacidad funcional*



Comparación	Intervalo Confianza 95%	Valor p	
US301	Leflunomida vs. Placebo	(-0,58, -0,29)	0,0001
	Leflunomida vs. Metotrexato	(-0,34, -0,07)	0,0026
MN301	Leflunomida vs. Placebo	(-0,67, -0,36)	<0,0001
	Leflunomida vs. Sulfasalazina	(-0,33, -0,03)	0,0163
MN302	Leflunomida vs. Metotrexato	(0,01, 0,16)	0,221

Mantenimiento del efecto

La mejora de la función física demostrada a los 6 y 12 meses se mantuvo durante dos años. En aquellos pacientes que continuaron terapia durante un segundo año, esta mejora de la función física medida con el HAQ y el SF-36 (PCS) se mantuvo.

17. ARTRITIS PSORIÁSICA

Se asignaron al azar pacientes adultos con artritis psoriásica (APs) bien sea a recibir leflunomida o placebo. La duración del tratamiento fue de 6 meses y las dosis fueron de 100 mg/día durante tres días seguido de 20 mg/día de leflunomida durante el resto del periodo. En el grupo de leflunomida, de los pacientes que fueron completamente analizables (n=186), 59,0% tuvieron una mejora de los Criterios de Respuesta al Tratamiento de la Artritis Psoriásica (PsARC), el punto final primario, comparados con 29,7% en el grupo de placebo (p<0.0001). El PsARC por sus siglas en inglés, es una medida que combina la valoración global del médico, una evaluación de seguridad global del paciente, una puntuación de dolor / sensibilidad articular y una puntuación de tumefacción articular. La mejora de los

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

PsARC se define como una disminución de \geq a 30% de las puntuaciones articulares y de un punto para las valoraciones globales. Una mejora de por lo menos 2 de los anteriores, uno de los cuales ha de ser la puntuación de dolor / sensibilidad o de tumefacción articular y no empeoramiento de ninguna de las 4 medidas se requirió para considerar al paciente como un respondedor. (Ver la Tabla 3).

Tabla 3: Cambio Medio en el Índice de Respuesta a los Componentes de los PsARC*			
Componentes	Estudio controlado con placebo (6 meses)		
	Leflunomida (n=95)	Placebo (n=91)	Valores p
Puntuación de dolor /sensibilidad	-9,1	-4,6	0,0022
Puntuación de tumefacción articular*	-6,8	-4,2	0,0013
Valoración global del médico - mejora de por lo menos una categoría ¹	52,6%	34,1%	< 0,0001
Autovaloración global del paciente- mejora de por lo menos una categoría ¹	31,6%	30,8%	0,0036

*Cambio negativo indica mejora
Escala de Likert de 1 a 5 puntos donde 1 = Muy bueno; 5 = Muy malo

Los cambios en el Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (PASI) reflejan cambios en la extensión y la gravedad de las lesiones de psoriasis a juzgar por eritema, descamación e infiltración. La Leflunomida dio lugar a una mejoría significativa en las puntuaciones PASI en el curso de las 24 semanas del estudio con respecto al placebo, con una mejora media (\pm DE) de 22,4% (\pm 51,6%) en el grupo de leflunomida comparada con un deterioro de 2,2% (\pm 70,4%) en el grupo de placebo ($p = 0,0030$). Comparado con el grupo de placebo, una proporción significativamente mayor de pacientes del grupo de leflunomida experimentó una reducción $\geq 50\%$ en las puntuaciones PASI (PASI 50; 18,9% vs. 30,4%; $p = 0,050$) y una reducción de las puntuaciones PASI $\geq 75\%$ (PASI 75; 7,8% vs. 17,4%; $p = 0,048$) desde la situación basal. Los eventos adversos observados en el estudio clínico en pacientes con Artritis Psoriásica fueron

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">85</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	---

comparables con los eventos adversos vistos en los estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoidea.

Exposición durante el Embarazo

Leflunomida no debe ser empleada en mujeres embarazadas, o en mujeres que pueden quedar en embarazo si no están utilizando un método de contracepción confiable durante el tratamiento con leflunomida. El embarazo debe ser descartado antes del inicio del tratamiento con leflunomida. Se debe aconsejar a los pacientes que ante el riesgo o sospecha de embarazo, deben notificar inmediatamente a su médico tratante para realizar una prueba de embarazo y si ésta es positiva, se deben discutir los riesgos relacionados con el desenlace del embarazo. Los procedimientos para eliminación del fármaco para bajar rápidamente los niveles sanguíneos del metabolito activo pueden disminuir el riesgo para el feto (Ver secciones 4 y 8).

Un estudio prospectivo de los desenlaces del embarazo para determinar el riesgo de defectos al nacimiento y otros desenlaces adversos debido a al consumo inadvertido de leflunomida durante el primer trimestre de embarazo, fue realizado por la Organización de Especialistas en Información sobre Teratología (OTIS, en inglés: Organization of Teratology Information Specialists). Las mujeres en embarazo fueron reclutadas en uno de tres grupos: mujeres con diagnóstico de artritis reumatoidea que tomaron al menos una dosis de leflunomida (n=64), un grupo control pareado por enfermedad sin exposición a leflunomida durante el embarazo (n=108), o un grupo comparativo de mujeres embarazadas sanas (n=78). La exposición inadvertida a leflunomida durante el primer trimestre de embarazo, seguido de la discontinuación del medicamento y lavado del medicamento con colestiramina resultó en defectos estructurales mayores en 5.4% de los nacidos vivos comparado con alguno de los dos grupos de comparación (4.2% en el grupo pareado por enfermedad y 4.2% en mujeres embarazadas sanas).

Los resultados de este estudio, que fue discontinuado prematuramente debido a una disminución del reclutamiento, no modifican la contraindicación del uso de leflunomida durante el embarazo. Es importante recalcar que el estudio no investigó los posibles riesgos del uso de leflunomida durante el período embrionario completo, dado que todas las mujeres en el grupo expuesto a leflunomida descontinuaron la medicación al tener conocimiento del embarazo, casi todas tuvieron por lo menos un curso de tratamiento de eliminación del medicamento y la gran mayoría no estuvieron expuestas al medicamento luego de la tercera semana de gestación.

Estudios durante el postmercadeo

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p style="text-align: right;">86</p> <p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
---	---

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado determinó la eficacia clínica de leflunomida con dos regímenes posológicos (con o sin dosis de carga) en pacientes con AR temprana sin exposición previa a DMARDS (n=121), utilizando los criterios ACR20 luego de tres meses como medida de desenlace primaria. Durante los primeros 3 días (período inicial doble -ciego), dos grupos en paralelo recibieron 20 mg o 100 mg de leflunomida con el placebo respectivo. El período inicial fue seguido por un período abierto de mantenimiento de 3 meses, durante el cual ambos grupos recibieron leflunomida 20mg por día. La eficacia de leflunomida fue comprobada, pero no se demostró un beneficio adicional en el grupo que recibió la dosis de carga. Al finalizar el estudio, la tasa de respuesta ACR 20 fue 58.5% en el grupo que recibió dosis de carga comparado con 77.8% en el grupo sin dosis de carga (p=0.025). Para las medidas de desenlace secundarias analizadas (ACR50, ACR70, DAS28), no se demostraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento con un límite de probabilidad de 0.05. Se observó una respuesta clínica durante el primer mes de tratamiento en más de la mitad de los sujetos participantes, pero no se observaron diferencias significativas a los 30 días entre los grupos de tratamiento para todas las medidas de eficacia. Los datos de seguridad obtenidos de ambos grupos de tratamiento fueron consistentes con el perfil de seguridad ya conocido para leflunomida. Sin embargo, se observó una tendencia al aumento de la incidencia de eventos adversos gastrointestinales y de elevación de enzimas hepáticas en pacientes que recibieron la dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

18. FARMACOCINÉTICA

Leflunomida es convertida rápidamente al metabolito activo A771726, mediante metabolismo de primer paso (apertura del anillo) en la pared intestinal y el hígado. En un estudio con Leflunomida radio marcada con ¹⁴C en tres voluntarios sanos, no se detectó Leflunomida sin cambio en plasma, orina o heces. En otros estudios, los niveles de Leflunomida inmodificada en plasma, medidos en ng/mL rara vez han sido detectados. El único metabolito radio marcado detectado en plasma fue A771726. Este metabolito es el responsable de toda la actividad *in vivo* de ARAVA®.

- **Absorción**

Los datos de excreción del estudio con ¹⁴C indicaron que al menos cerca del 82 al 95% de la dosis es absorbida. El tiempo para las concentraciones pico en plasma de A771726 es muy variable; los niveles pico en plasma pueden presentarse entre una hora y las 24 horas posteriores a la administración única.

Leflunomida puede ser administrada con alimentos, pues el grado de absorción es comparable con alimentos y en ayunas. Debido a la vida media larga de A771726, aproximadamente 2 semanas, una dosis de carga de 100 mg durante 3 días fue usada en los estudios, para lograr rápidas concentraciones plasmáticas del estado estable de A771726.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

Sin una dosis de carga, se estima que las concentraciones plasmáticas estables de A771726 se obtienen después de dos meses de dosificación. En estudios de dosis múltiples en pacientes con artritis reumatoide, los parámetros farmacocinéticos de A771726 fueron lineales a lo largo del rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos estudios, el efecto clínico estuvo estrechamente relacionado con la concentración plasmática de A771726 y la dosis diaria de Leflunomida. Con un nivel de dosis de 20 mg/día, la concentración promedio en plasma de A771726 en estado estable es de aproximadamente 35 µg/mL. En estado estable los niveles en plasma se acumulan cerca de 33 a 35 veces, en comparación con la dosis única.

- **Distribución**

En el plasma humano, A771726 se liga ampliamente a la proteína (albúmina). La fracción no ligada de A771726 es aproximadamente de 0,62%. El enlace de A771726 es lineal en el rango de concentración terapéutica. El enlace de A771726 aparece ligeramente reducido y más variable en el plasma de los pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. El ligamiento extenso con la proteína del A771726 puede llevar a un desplazamiento de otros fármacos altamente ligados. Sin embargo, los estudios *in vitro* de interacción de enlace proteínico en plasma con warfarina en concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron interacción. Estudios similares mostraron que ibuprofeno y diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que la fracción no ligada de A771726 se aumenta en 2 a 3 veces en presencia de tolbutamida. A771726 desplazó al ibuprofeno, al diclofenaco y a la tolbutamida pero la fracción no ligada de estos medicamentos sólo se aumentó entre el 10 y 50%. No hay indicación de que estos efectos sean de relevancia clínica. En forma consistente con el enlace proteínico extenso, A771726 tiene un aparente bajo volumen de distribución (aproximadamente 11 L). No hay afinidad por los eritrocitos.

- **Metabolismo**

Leflunomida es metabolizada a un metabolito principal (A771726) y otros muchos metabolitos menores incluyendo TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de Leflunomida a A771726 y el metabolismo subsiguiente de A771726 no es controlado por una enzima única y ha sido demostrado que ocurre en las fracciones celulares microsómicas y citosólicas. Los estudios de interacción con cimetidina (inhibidor no específico de la citocromo P-450) y rifampicina (inductor no específico de la citocromo P-450) indican que las enzimas CYP *in vivo* están comprometidas en el metabolismo de Leflunomida sólo en grado mínimo.

- **Eliminación**

La eliminación de A771726 es lenta y caracterizada por una depuración aparente de cerca de 31 mL/h. La vida media de eliminación en los pacientes es aproximadamente de 2 semanas. Después de la administración de una dosis radio marcada de Leflunomida, la

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

radioactividad es excretada por igual en heces, probablemente por eliminación biliar, y orina. El A771726 es detectable en orina y en heces aún 36 días después de una administración única. Los principales metabolitos urinarios fueron los productos glucurónidos derivados de Leflunomida (principalmente en muestras de 0 a 24 horas) y un derivado del ácido oxálico de A771726. El principal componente fecal fue A771726.

Se ha demostrado que en el hombre, la administración de una suspensión oral de carbón activado en polvo o de colestiramina, conduce a un aumento rápido y significativo en la tasa de eliminación de A771726 y una disminución en las concentraciones plasmáticas (ver sección Manejo de sobredosis). Se piensa que esto se logra gracias a un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o por la interrupción de la recirculación enterohepática.

POBLACIONES ESPECIALES

- ***Insuficiencia Renal***

Leflunomida fue administrada como una dosis oral única de 100 mg a 3 pacientes con hemodiálisis y a 3 pacientes con diálisis peritoneal continua (CAPD). La farmacocinética del metabolito activo A771726 en los sujetos con CAPD fue similar a la de los voluntarios sanos. En los sujetos con hemodiálisis, ocurrió una eliminación más rápida del A771726, lo cual no fue debido a la extracción del fármaco por la diálisis sino al desplazamiento de la unión a las proteínas. El análisis de la cinética de 6 de esos pacientes demostró que, aunque la depuración del A771726 incrementó 2 veces la vida media de eliminación terminal, es similar a la de los sujetos sanos, dado que el volumen de distribución está también aumentado.

- ***Insuficiencia Hepática***

No hay datos disponibles con respecto al tratamiento de los pacientes con deterioro hepático. El metabolito activo A771726 presenta una extensa unión a proteínas y es depurado por medio del metabolismo hepático y secreción biliar. Estos procesos pueden ser afectados por disfunción hepática.

- ***Influencia de la edad***

La farmacocinética en los niños y en los adolescentes no ha sido estudiada. Los datos farmacocinéticos en ancianos (>65 años de edad) son limitados pero consistentes con la farmacocinética en los adultos jóvenes.

- ***Tabaquismo***

Los datos de un análisis farmacocinético basado en la población de los estudios fase III indicaron que los fumadores tuvieron un incremento del 38% en la depuración sobre los no

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

fumadores; sin embargo, no se vio ninguna diferencia en la eficacia clínica entre unos y otros.

19. DATOS DE SEGURIDAD NO CLÍNICA

- **Toxicidad aguda**

Leflunomida, administrada oral e intraperitonealmente, ha sido analizada en estudios de toxicidad aguda en ratones y ratas.

En los ratones, los valores de LD50 oral fluctuaron entre 200 y 500 mg/Kg y en las ratas entre 100 y 250 mg/Kg. Posterior a la administración intraperitoneal, los valores LD50 fueron de aproximadamente 400 mg/Kg en los ratones y entre 200 y 400 mg/Kg en las ratas.

- **Toxicidad crónica**

La administración oral repetida de Leflunomida a ratas y perros hasta por 6 meses, no reveló efectos de las dosis de 0,5 y 0,8 mg/Kg/día, respectivamente. Dosis mayores causaron cambios patológicos en ratas, en especial hipoplasia de la médula ósea, trombocitopenia esplénica reducida, atrofia del timo, hemorragias en el tracto gastrointestinal y otros tejidos, y muerte. Con dosis de 1 mg/Kg/día o mayores, se presentaron anemia y eritropoyesis extramedular esplénica. En perros se notó reducción de los parámetros de la eritropoyesis, presencia de cuerpos de Heinz y/o cuerpos de Howell-Jolly, hemopoyesis extramedular y hemosiderosis. Las muertes se presentaron en perros a los cuales se les administraron 8 mg/Kg/día.

Debido a su actividad farmacodinámica, Leflunomida inhibe la proliferación y la diferenciación celular. Consecuentemente, los efectos sobre los órganos reproductores se vieron en estudios de dosis repetida en ratones, con niveles altos de medicamento (degeneración y atrofia de testículos, próstata, vesículas seminales, con 30 mg/Kg de peso corporal, y atrofia de ovarios y útero con 100 mg/Kg de peso corporal). En los perros, fue observada disminución de peso de la próstata y los testículos en el grupo de altas dosis (8 mg/Kg de peso corporal), estudio de 3 meses, Mutagénesis

Leflunomida no fue mutagénica en el ensayo de Ames, ensayo no-programado de síntesis de DNA o en el ensayo de mutación genética HGPRT. Adicionalmente, Leflunomida no fue clastogénica en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, ni en la prueba citogénica *in vivo* en células de médula ósea de hámster chino.

Sin embargo, la 4-trifluorometilanilina (TFMA), un metabolito menor de la Leflunomida, fue mutagénica en el ensayo Ames y en el ensayo de mutación genética HGPRT y clastogénica en el ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de hámster chino. La TFMA no fue clastogénica en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, ni en la prueba citogénica *in vivo* en células de médula ósea de hámster chino.

<p>sanofi-aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>LEFLUNOMIDA</p> <p>Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.</p>
--	--

- ***Carcinogenicidad***

No se observó evidencia alguna de carcinogenicidad en un bio-ensayo de 2 años en ratas con dosis orales de Leflunomida hasta dosis máxima de 6 mg/Kg (aproximadamente 1/40 de la exposición sistémica humana máxima M1 con base en la AUC). Sin embargo, ratones machos en un bio-ensayo de 2 años presentaron una incidencia mayor de linfoma con una dosis oral de 15 mg/Kg, la dosis más alta estudiada (1,7 veces la exposición humana M1 basada en la AUC). En el mismo estudio, los ratones hembras presentaron una mayor incidencia relacionada con la dosis de adenomas y carcinomas bronco alveolares combinados, empezando en 1,5 mg/Kg (aproximadamente 1/10 de la exposición humana M1 basada en la AUC). No se conoce el significado de los hallazgos en ratones relativo al uso clínico de Leflunomida.

- ***Antigenicidad***

Leflunomida no fue antigénica en la prueba de anafilaxis cutánea pasiva y sistémica activa, llevada a cabo en cobayos y estuvo exenta de propiedades sensibilizantes.

- ***Teratogenicidad***

A771726 es teratogénico en ratas y conejos.

Leflunomida, cuando fue administrada oralmente a ratas durante la organogénesis en una dosis de 15 mg/Kg, fue teratogénica (siendo lo más notable anoftalmia o microftalmia e hidrocefalo interno). La exposición sistémica de ratas en esta dosis fue de aproximadamente 1/10 del nivel de la exposición humana basada en la AUC. Bajo estas condiciones de exposición, Leflunomida causó un descenso en el peso corporal materno y un aumento en la embrio-letalidad, con un descenso en el peso corporal fetal en los fetos sobrevivientes. En los conejos, el tratamiento oral con 10 mg/Kg de Leflunomida durante la organogénesis tuvo como resultado fusión y esternibras displásicas. El nivel de exposición con esta dosis fue en esencia equivalente al máximo nivel de exposición humana con base en la AUC. En una dosis de 1 mg/Kg, Leflunomida no fue teratogénica en ratas y conejos.

Cuando las ratas hembras fueron tratadas con 1,25 mg/Kg de Leflunomida, empezando 14 días antes del apareamiento y continuando hasta el fin de la lactancia, la descendencia presentó descensos notables (mayores al 90%) en la supervivencia postnatal. El nivel de exposición sistémica con 1,25 mg/Kg fue de aproximadamente 1/100 del nivel de exposición humana con base en la AUC.

20. INCOMPATIBILIDADES / COMPATIBILIDADES

No aplica.

sanofi-aventis	LEFLUNOMIDA
Información para prescribir	Actualización según CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015.Reemplaza versión CCDS V19 LRC 9 Julio 2014 y CCDS V18 LRC Enero 31 2014.

21. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA DE ALMACENAJE

Almacenar a temperatura inferior a 30°C.

Tiempo de Vida útil:

ARAVA® 20 mg : 2 años.

ARAVA® 100 mg : 3 años

22. PRESENTACIONES

ARAVA® 20 mg Frasco por 30 tabletas recubiertas. Reg. INVIMA 2009 M-013233-R1

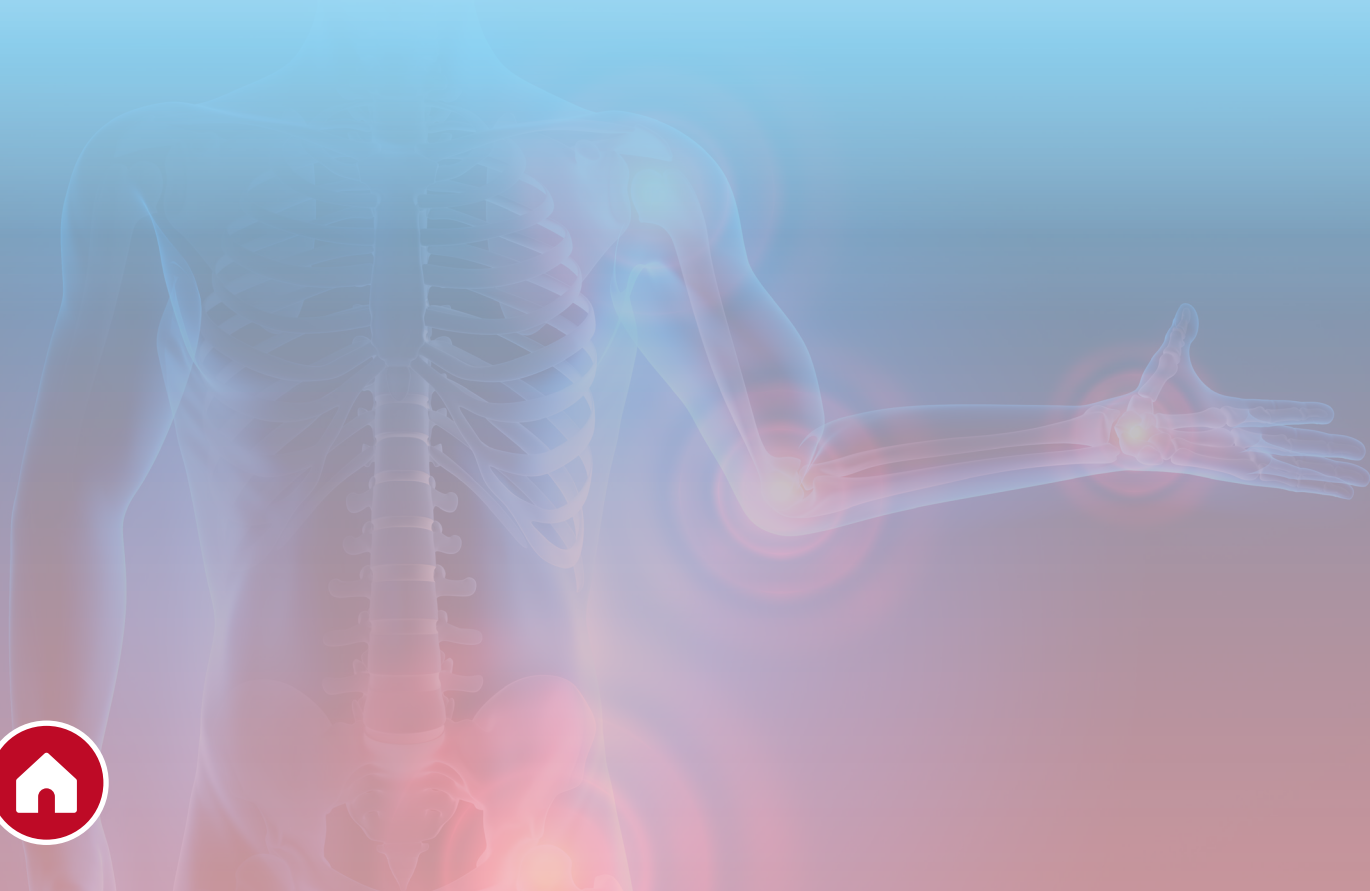
ARAVA® 100 mg Caja blíster por 3 tabletas recubiertas. Reg. INVIMA 2009M-013232 R1

Versión CCDS V20 LRC 09-Junio-2.015. Revisión Junio 2.015

Arava®

leflunomida

Arava® Bolivia-Colombia-Ecuador-Costa Rica-Guatemala-Venezuela-Nicaragua
El Salvador-Honduras-Panamá-Rep. Dominicana / **Tabletas recubiertas 20 mg - Español**



ARAVA®

Leflunomida

Tabletas Recubiertas

Vía Oral

FÓRMULA

Cada tableta recubierta contiene:

Leflunomida20mg

Cada tableta recubierta contiene:

Leflunomida100mg

Excipientes: almidón de maíz, povidona, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol,

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Farmacología en humanos

La leflunomida es un agente antirreumático modulador de la enfermedad con propiedades anti-proliferativas. Leflunomida ha mostrado una mejoría de los síntomas y de los signos y una disminución del progreso de la destrucción de las articulaciones en la artritis reumatoide activa. En los estudios respectivos la gran mayoría de los pacientes utilizaron de forma concomitante AINEs o bajas dosis de corticosteroides.

Mecanismo de acción

El A771726, el metabolito activo de la leflunomida, disminuyó la proliferación de células blanco a través de diferentes fases del ciclo celular. In vitro, luego de una estimulación mitogénica, el A771726, el metabolito activo, inhibió la proliferación de células T y la síntesis del ADN. Inhibe la proliferación de células mononucleares de sangre periférica humana estimulada por mitógenos, y la proliferación en líneas celulares humanas y murinas transformadas, de manera dosis dependiente.

Esta actividad anti-proliferativa es revertida por la adición de uridina al cultivo celular, indicando que el A771726 actuó a nivel de la pirimidina a través de la biosíntesis. Estudios de fijación utilizando ligandos radiomarcados demostraron que el metabolito activo se fijó e inhibió la enzima humana dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

En conjunto, estos datos sugieren que, *in vivo*, en concentraciones alcanzables en pacientes que han recibido leflunomida, la síntesis de pirimidinas en los linfocitos y otras poblaciones celulares rápidamente divisibles puede estar inhibida. Adicionalmente ha sido reportada, la inhibición de la actividad de tirosina kinasa, en situaciones tanto *in vivo* como *in vitro*. La actividad *in vitro* no parece estar mediada directamente a través de la inhibición de enzimas y toma lugar únicamente en concentraciones mucho más altas de A771726 que las necesarias para la inhibición del DHODH.

Exposición durante el embarazo

Categoría de riesgo en el embarazo: Leflunomida está contraindicada en mujeres embarazadas, o mujeres potencialmente fértiles quienes no estén utilizando métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con leflunomida y después de su uso en la medida en que los niveles plasmáticos del metabolito activo A771726 se encuentren por encima de 0.02mg/L. Antes del comienzo del tratamiento con leflunomida se deben

realizar pruebas para descartar el embarazo. Se les debe aconsejar a las pacientes que si existe cualquier razón para sospechar el embarazo, esto se debe notificar inmediatamente a sus médicos para la realización de las pruebas respectivas, y de ser positivo, se deben discutir los riesgos relacionados al resultado del embarazo.

Es posible que bajando los niveles sanguíneos del metabolito de manera rápida, mediante la institución de un procedimiento de lavado desde el primer retraso, pueda disminuir el riesgo para el feto, causado por leflunomida.

Un estudio prospectivo de desenlaces de embarazo fue conducido por la Organización de especialistas de información Teratológica (OTIS, siglas en inglés) para estimar el riesgo de los defectos de nacimiento y otros desenlaces adversos para el embarazo debido a la exposición inadvertida a la leflunomida en el primer trimestre del embarazo.

Las mujeres en período de gestación fueron reclutadas en uno de los tres grupos: mujeres con diagnóstico de artritis reumatoide quienes tomaron al menos una dosis de leflunomida (n=64), grupo de comparación con la misma patología sin exposición a la leflunomida durante el embarazo (n=108), o un grupo de comparación de mujeres saludables embarazadas (n=78). La exposición inadvertida de la leflunomida durante el primer trimestre de embarazo seguido por la discontinuación del medicamento más un procedimiento de lavado con colestiramina resultó en defectos estructurales en 5.4% de los de los nacidos vivos en comparación a cualquiera de los grupos de comparación (4.2% en el grupo con la misma patología y 4.2% en mujeres saludables en periodo de gestación). Los resultados de este estudio, el cual fue discontinuado de forma prematura debido a la disminución en el reclutamiento, no cambian la contraindicación inicial del uso del leflunomida durante el embarazo. En particular, el estudio no mostró los posibles riesgos asociados con el uso de la leflunomida durante todo el periodo de desarrollo embrionario ya que todas las mujeres en el grupo de exposición a leflunomida discontinuaron la medicación con el reconocimiento del embarazo, casi todas las pacientes se sometieron al menos a un procedimiento de eliminación del medicamento y la mayoría de ellas no estuvieron expuestas a leflunomida por más de 3 semanas posterior a la concepción.

INDICACIONES

Arava® es un agente inmunomodulador indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa para reducir los signos y síntomas, para inhibir el daño articular; para mejorar la capacidad funcional y salud, relacionados con la calidad de vida. Arava® es utilizado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa. Si el paciente ya estaba recibiendo AINEs y/o dosis bajas de corticosteroides, estas pueden continuarse luego del inicio de la terapia con leflunomida. El uso combinado de leflunomida con antimaláricos, usados en enfermedades reumáticas (ejemplo: cloroquina e hidroxiclороquina), oro intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina y otros medicamentos inmunosupresores (ej. Ciclosporina, metotrexato) no han sido estudiadas de manera adecuada.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS

- Pueden ocurrir incrementos en los efectos colaterales en caso del uso reciente o concomitante de sustancias hepatotóxicas (incluyendo alcohol), hematotóxicas o inmunosupresoras. Esto también debe ser considerado cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichas sustancias sin un periodo de lavado.

- Metotrexato: En un estudio pequeño (n=30) en pacientes con artritis reumatoidea con una administración concomitante de leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) se observó una elevación de 2 a 3 veces las enzimas hepáticas en 5 de los 30 pacientes. Todas las elevaciones se resolvieron, 2 con la continuación de ambos medicamentos y 3 luego de la discontinuación de leflunomida. En otros 5

pacientes se observó una elevación de más de 3 veces. Estas también se resolvieron, 2 con la continuación de ambos medicamentos y 3 luego de la discontinuación de leflunomida. Por lo tanto, aunque, en general, no se necesitó un periodo de espera cuando se cambió de leflunomida al metotrexato, se recomienda un monitoreo cercano de las enzimas hepáticas en la fase inicial luego del cambio.

- Vacunas: no están disponibles los datos clínicos en la eficacia y seguridad de las vacunas durante el tratamiento con leflunomida. Sin embargo, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas. La larga vida media de la leflunomida debe considerarse cuando se contempla la administración de una vacuna viva después de suspenderla leflunomida.

- Warfarina: ha habido informes de casos de aumento del tiempo de protrombina, en casos de coadministración de leflunomida y warfarina. Una interacción farmacodinámica con warfarina se observó con A771726 en un estudio de farmacología clínica. Por lo tanto, cuando se coadministra warfarina, se recomienda hacer seguimiento y monitoreo cerca de INR.

- Comida: El grado de absorción de leflunomida no se ve afectada cuando se toma con alimentos.

Efecto de otros medicamentos en leflunomida:

En los estudios de inhibición *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 y 3A4 están implicados en el metabolismo de leflunomida. En un estudio de interacción con leflunomida y cimetidina (inhibidor no específico débil del citocromo P450) se demostró que no existe impacto significativo en la exposición a A771726.

- Luego de la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos que recibieron dosis múltiples de rifampicina (un inductor no específico del citocromo P450) los niveles máximos de A771726 se incrementaron en aproximadamente 40%, mientras que el Área Bajo la Curva no cambió significativamente. El mecanismo de este efecto no está claro. El potencial del nivel de leflunomida para continuar el incremento con las dosis múltiples, debe ser considerado si los pacientes van a recibir la leflunomida y rifampicina.

- La administración de colestiramina o carbón activado conduce a una rápida y disminución significativa en la concentración plasmática de A771726. El mecanismo se piensa que es por la interrupción de recirculación enterohepática y/o diálisis gastrointestinal de A771726. Ver también las secciones del embarazo y sobredosis.

Efecto de la leflunomida sobre otros fármacos:

□ Sustratos BCRP: no se demostró interacción farmacocinética entre leflunomida (10 a 20 mg por día) y metotrexato (10 a 25 mg por semana).

- Los estudios *in vivo* de interacciones con drogas han demostrado la carencia de interacciones significativas entre leflunomida y anticonceptivos orales trifásicos.

En un estudio la leflunomida fue administrada de forma concomitante con píldoras anticonceptivas trifásicas que contienen 30µg de etinilestradiol a voluntarias saludables del género femenino. No hubo una reducción de la actividad anticonceptiva de la píldora, y la farmacocinética del A771726 estuvo entre los rangos predichos. Se observó interacción farmacocinética con los anticonceptivos orales con A771726.

Los siguientes estudios farmacocinética y farmacodinámica fueron realizado con A771726 (principal metabolito activo de la leflunomida).

- Monitoreo de los pacientes con el uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, como la repaglinida, paclitaxel, la pioglitazona o rosiglitazona, se recomienda ya que pueden tener mayor exposición.
- Los medicamentos metabolizados por CYP1A2 (por ejemplo, duloxetina, alosetrón, teofilina y tizanidina) se deben administrar con precaución durante el tratamiento concomitante con leflunomida, pues puede haber reducción de la eficacia de estos medicamentos.
- Se recomienda precaución cuando se coadministra con sustratos de OAT3, como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.
- Si se usan juntos, la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg una vez al día. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecan, sulfasalazina, daunorrubicina, doxorrubicina) y los inhibidores de la reductasa de la familia OATP especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina) la administración concomitante también debe realizarse con precaución. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y la reducción de la dosis de estos medicamentos debe ser considerada.
- Si bien no se espera que esta interacción pueda impactar adversamente la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar el tipo de tratamiento anticonceptivo oral.
- Cuando se co-administra warfarina, se recomienda el monitoreo de INR.

CONTRAINDICACIONES

Arava® no debe ser utilizado en:

- Pacientes con hipersensibilidad a la leflunomida, teriflunomida o a cualquiera de sus excipientes.

Pacientes con daño significativo de la función de la médula ósea o anemia significativa, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia debido a otras causas que no sean artritis reumatoidea o psoriática.

- Pacientes con daño hepático de cualquier intensidad, incluyendo pacientes con serología positiva subyacente para la Hepatitis de tipo de B o C.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, no existen suficientes estudios clínicos para este grupo de pacientes.
- Pacientes con hipo-proteinemia severa (Ej. Síndrome nefrítico).
- Mujeres en gestación o en mujeres potencialmente fértiles que no estén utilizando métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con leflunomida y durante el tiempo que los niveles del metabolito A771726, en plasma sean superiores a 0.02 mg/L. El embarazo y la lactancia deben ser descartados antes de iniciar la terapia con leflunomida.

- Pacientes menores de 18 años de edad, no existen estudios clínicos para este grupo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Arava® es un producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

La prescripción de leflunomida sólo puede realizarse por médicos especialistas en el tratamiento de enfermedades reumáticas.

Si el paciente ya está recibiendo AINEs y/o corticosteroides a dosis bajas, puede continuarse su administración después de iniciar el tratamiento con leflunomida.

El riesgo de malignidad, en particular de desórdenes linfoproliferativos, podría ser aumentado con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores.

Relacionadas a excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Generales

Debido a la prolongada vida media del metabolito activo, A771726, pueden ocurrir o persistir reacciones adversas incluso luego de la discontinuación de la administración de leflunomida. De ocurrir una reacción adversa severa por leflunomida, o si por cualquier otra razón se necesita eliminar rápidamente el A771726 del organismo, se debe iniciar el tratamiento con colestiramina o carbón activado según lo descrito (ver sobredosis) y continuarlo/repetirlo cuando sea clínicamente necesario. Para el tratamiento de sospechas de reacciones alérgicas / inmunológicas severas, puede ser necesaria la administración más prolongada de colestiramina o carbón activado para alcanzar una eliminación rápida y suficiente.

No se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida, como leflunomida es el compuesto original de teriflunomida.

Sistema Hepático

Debido a que el metabolito activo del leflunomida, A771726, se fija fuertemente a las proteínas y se elimina por medio del metabolismo hepático y secreción biliar, y dado que posee un riesgo de hepatotoxicidad, leflunomida debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática. No se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con disfunción hepática severa o patologías hepáticas pre-existentes. Antes del inicio del tratamiento y, al menos en intervalos mensuales durante los primeros 6 meses de tratamiento, se debe verificar el valor de ALT (SGPT), posteriormente este se debe verificar cada 6-8 semanas. Los lineamientos para el ajuste de la dosis o la discontinuación en base a la severidad y persistencia de la elevación del valor de ALT son los siguientes: Para elevaciones confirmadas de ALT entre 2 a 3 veces del límite superior normal, la reducción de la dosis normal de 20 a 10 mg/día puede permitir la continuidad de la administración de leflunomida bajo estrecho monitoreo. Si la elevación de la ALT (SGPT) entre 2 a 3 veces desde límite superior normal persiste o si se confirman elevaciones de ALT de más de tres veces, se debe discontinuar la administración de leflunomida. Se debe administrar colestiramina o carbón activado para disminuir rápidamente los niveles de A771726. Durante el tratamiento con leflunomida se han reportado casos raros de lesiones hepáticas serias, en casos aislados con desenlaces fatales. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque no se ha establecido una relación causal con la leflunomida y en la

mayoría de los casos estuvieron presentes múltiples factores de confusión, se considera esencial que las recomendaciones de monitoreo se sigan muy de cerca. Debido a un potencial efecto hepatotóxico aditivo, se recomienda que el consumo del alcohol se evite durante el tratamiento con leflunomida.

Sistema inmunológico y hematopoyético

Pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia pre-existente así como también pacientes con disfunción de la médula ósea o aquellos en riesgo de supresión de la médula ósea, poseen un alto riesgo de reacciones hematológicas. Antes de comenzar el tratamiento con leflunomida se debe llevar a cabo un conteo completo de las células sanguíneas, incluyendo un conteo diferencial de células blancas y plaquetas, esto también se debe llevar a cabo de forma mensual por los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 6-8 semanas. Se debe llevar a cabo monitoreo hematológico frecuente (cuadro hemático completo, incluyendo conteo diferencial de células blancas y plaquetas) en:

- Pacientes con tratamientos concomitantes o recientes con medicamentos inmunosupresores o hematotóxicos, y cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichas sustancias sin un periodo de lavado.
- Pacientes con historial de alteraciones hematológicas significativas.
- Pacientes con alteraciones hematológicas significativas severas al inicio del tratamiento debido a causas distintas a patologías artríticas.

Debido al potencial de inmunosupresión, aunque no existe experiencia clínica, la leflunomida no es recomendada en pacientes con: inmunodeficiencia severa (ej. SIDA), disfunción significativa de la médula ósea e infecciones severas.

Infecciones

Los medicamentos tales como leflunomida que poseen un potencial de inmunosupresión pueden hacer a los pacientes más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser más severas y por lo tanto, requerir tratamientos tempranos y agresivos.

En el evento de ocurrencia de una infección seria puede ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y administrar un procedimiento de lavado.

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para tuberculosis activa e inactiva ("latente"), según las recomendaciones locales. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser monitorizados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Aparato respiratorio

Durante el tratamiento con leflunomida se puede presentar la enfermedad pulmonar intersticial aguda. El riesgo de que esto ocurra se ha observado principalmente en pacientes con un historial de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, puede ocurrir de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, tales como tos y disnea, pueden ser una razón para la discontinuación de la terapia y realizar una adecuada investigación posterior.

Neuropatía Periférica

Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con leflunomida. La mayoría de los pacientes se recuperaron después de discontinuar leflunomida pero algunos pacientes presentaron persistencia de los síntomas. Pacientes mayores de 60 años, la administración de medicamentos neurotóxicos concomitante, y diabetes puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que toma leflunomida

desarrolla neuropatía periférica, se debe considerar la discontinuación del tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento.

Disfunción renal

Actualmente la experiencia disponible no es suficiente para realizar recomendaciones de dosificación para pacientes con disfunción renal. Se debe tener precaución cuando se administra la leflunomida en esta población. Es de considerar que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se fija fuertemente a las proteínas.

Reacciones de la piel

Los casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) han sido reportados en pacientes tratados con leflunomida (véase Reacciones Adversas). Si un paciente tratado con leflunomida desarrolla alguna de estas enfermedades de la piel, el tratamiento debe interrumpirse y los procedimientos de lavado debe iniciarse inmediatamente.

Presión sanguínea

Se debe verificar la presión sanguínea antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y luego de forma periódica.

Uso en pacientes del sexo masculino

La información disponible no sugiere que la leflunomida pueda ser asociada con un incremento en la toxicidad fetal mediada por el sexo masculino. Sin embargo, no se han conducido estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que estén deseando ser padres deben considerar discontinuar el uso de leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación de la droga.

USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No existen datos clínicos que evalúen leflunomida en mujeres en período de gestación. Sin embargo el A771726 es teratogénico en ratas y conejos, y puede causar daños fetales en humanos. Leflunomida está contraindicada en mujeres en periodo de gestación, o en mujeres potencialmente fértiles quienes no estén utilizando métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con leflunomida y posteriormente mientras los niveles en plasma del metabolito A771726 continúen superiores a 0.02mg/L. Se debe excluir un embarazo antes de iniciar el tratamiento con leflunomida.

Se les debe aconsejar a las pacientes que si ocurriera un retraso del ciclo menstrual u otra razón de sospecha de embarazo, se debe notificar de inmediato al médico para realizar las respectivas pruebas de embarazo, y de ser positivas el médico y la paciente deben discutir el riesgo del embarazo.

Es posible que la disminución rápida de los niveles en sangre del metabolito activo, mediante el procedimiento de eliminación de la droga descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación pueda disminuir el riesgo para el feto causado por leflunomida.

Se recomienda el uso de cualquiera de los siguientes procedimientos para mujeres que deseen quedar embarazadas luego de recibir el tratamiento con leflunomida:

Método 1: Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 8g de colestiramina 3 veces al día, por un periodo de 11 días.

Método 2: Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, se debe administrar 50g de carbón activado, 4 veces al día por un periodo de 11 días.

El periodo de tiempo de 11 días no necesariamente tiene que ser consecutivo a menos que se necesite una disminución muy rápida de los niveles en plasma del metabolito A771726. En cualquiera de los casos, los niveles en plasma del A771726 < 0.02mg/l deben ser verificados por dos análisis, separados al menos 14 días entre uno y otro. Con base a los datos disponibles, se espera que los niveles en plasma humano del metabolito activo inferiores a 0.02 mg/L (0.02 µg/mL) posean un riesgo mínimo.

Sin el procedimiento de eliminación de la droga, puede tomar hasta 2 años alcanzar los niveles de A771726 < 0.02 mg/L, debido a la variación individual en la eliminación de la droga. Sin embargo, también luego de dicho periodo de espera, se requiere la verificación de los niveles del A771726 < 0.02 mg/L por 2 pruebas separadas con un intervalo de al menos 14 días.

Se considera poco práctico el periodo de espera de aproximadamente 2 años con métodos anticonceptivos confiables, se recomienda la institución profiláctica de un procedimiento de lavado.

Los métodos anticonceptivos confiables con anticonceptivos orales pueden no ser garantía durante el procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activado. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

El riesgo de defectos congénitos y otros desenlaces indeseables de la gestación ocurrida en mujeres quienes quedaron embarazadas de forma inadvertida mientras estuvieron tomando leflunomida durante cualquier periodo de tiempo en el 1er. trimestre del embarazo se describen en la sección de Acción Farmacológica.

Lactancia

Los estudios en animales indican que leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Sin embargo, se desconoce si leflunomida o sus metabolitos son excretados en la leche materna humana. Por lo tanto, las mujeres no deben lactar a sus hijos mientras estén recibiendo leflunomida. Se debe tomar una decisión sobre si proceder con la lactancia o iniciar el tratamiento con leflunomida, tomando en consideración la importancia para la madre de la administración del medicamento.

INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida hasta la fecha.

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente frecuencia de puntuación CIOMS es usada cuando aplique:

Muy Común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro (≥ 0.01 y $< 0.1\%$), Muy Raro ($< 0.01\%$). No conocido (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema gastrointestinal, hígado

Común: diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones de la mucosa oral (ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, elevación de los parámetros hepáticos (ejemplo, transaminasas, menos usual gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina), colitis incluyendo colitis microscópica. Rara: hepatitis, ictericia / colestasis. Muy rara: lesiones hepáticas severas tales como falla hepática y necrosis hepática aguda que puede ser fatal; Pancreatitis.

Sistema Cardiovascular

Común: Incremento en la presión sanguínea.

No conocida: hipertensión pulmonar.

Sistema linfático y hematológico

Común: Leucopenia con un conteo de leucocitos $> 2 \times 10^9/L$ ($> 2G/L$). No común: Anemia, trombocitopenia con un conteo de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ ($< 100 G/L$).

Rara: Leucopenia con un conteo de leucocitos $< 2 \times 10^9/L$ ($< 2 G/L$), eosinofilia. Pancitopenia. El uso reciente, concomitante o consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos puede estar asociado con un alto riesgo de efectos hematológicos.

Sistema nervioso

Común: dolor de cabeza, mareos, parestesias. No común: alteraciones del gusto, ansiedad.

Muy rara: neuropatía periférica.

Reacciones alérgicas, piel y apéndices

Común: reacciones alérgicas leves (incluyendo rash maculopapular y otras erupciones), prurito, eczema, resequedad de la piel, incremento en la pérdida de cabello. No común: urticaria. Muy rara: reacciones anafilácticas/anafilactoides severas. Síndrome Stevens – Johnson (eritema multiforme de tipo mayor), necrosis epidérmica tóxica. En los reportes de casos recibidos hasta ahora, no se puede establecer una relación causal con el tratamiento con leflunomida, pero no puede ser excluida. Vasculitis, incluyendo vasculitis cutánea necrotizante. Debido a la patología subyacente no se pudo establecer una relación causal.

Infecciones

Rara: infecciones severas y septicemia, la cual puede ser fatal. La mayoría de los casos reportados presentaban confusión por la terapia concomitante inmunosupresora y/o patologías comórbidas, adicionales a la patología reumatoide, la cual puede predisponer a los pacientes a las infecciones.

Los medicamentos tales como leflunomida que poseen un potencial para la inmunosupresión pueden hacer a los pacientes más susceptibles a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. En estudios clínicos, la incidencia de por ejemplo, rinitis y bronquitis (5% vs 2%), y neumonía (3% vs 0%) fue ligeramente incrementadas en pacientes tratados con leflunomida en comparación al placebo, mientras que la incidencia general de infecciones fue comparable.

Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales

Rara: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial), la cual puede ser fatal.

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo

Desconocido: Lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o psoriasis agravada, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Otras

Comunes: pérdida de peso, astenia. No comunes: hipokalemia. Puede ocurrir hiperlipidemia leve. Los niveles de ácido úrico usualmente disminuyen, debido a un efecto uricosúrico. Los hallazgos de laboratorio adicionales para los cuales la importancia clínica no pudo ser establecida incluyeron: ligero incremento en LDH, CK y una pequeña disminución en el fosfato.

Se han reportado como efectos colaterales la tendosinovitis y la ruptura de los tendones con el tratamiento con leflunomida, sin embargo, no pudo establecerse una relación causal. No se pueden excluir la disminución marginal (reversible) en la concentración espermática, en el conteo espermático total y en la motilidad espermática progresiva rápida. También es conocido el aumento en el riesgo demalignidad, particularmente desórdenes linfoproliferativos, con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores.

DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con leflunomida debe ser iniciado por médicos experimentados en terapias de patologías reumáticas.

Recomendaciones para el monitoreo ver Advertencias y Precauciones.

Dosis

La terapia con leflunomida para la Artritis Reumatoide (AR) es iniciada usualmente, con una dosis de carga de 100 mg una vez al día por 3 días. La omisión de la dosis de carga puede disminuir el riesgo de eventos adversos.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 20mg de leflunomida una vez al día. En el caso que la dosis 20mg sea pobremente tolerada, esta puede ser reducida a 10mg una vez al día.

La terapia con leflunomida para la Artritis Psoriásica (APs) también es iniciada con una dosis de 100mg una vez al día por 3 días. La dosis de mantenimiento es 20mg de leflunomida una vez al día.

Los efectos del tratamiento pueden ser evidentes luego de 4 semanas y se pueden observar mejorías adicionales a los 4 ó 6 meses luego del inicio del tratamiento. Arava® usualmente se administra a largo plazo.

Modo de administración:

Las tabletas de Arava® deben ser ingeridas completas, con suficiente líquido.

Población especial

- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes de avanzada edad (pacientes de más de 65 años de edad).
- **Deterioro hepático:** Ver contraindicaciones y/o Advertencias y Precauciones.
- **Insuficiencia renal:** Ver contraindicaciones y/o Advertencias y Precauciones.
- **Niños y Adolescentes:** La leflunomida no se recomienda en pacientes menores de 18 años debido a que no se han realizado estudios con este grupo de edad.

SOBREDOSIS

Síntomas

Existen reportes de sobredosis crónica en pacientes que tomaron ARAVA en dosis diarias de hasta cinco veces la dosis diaria recomendada y reportes de sobredosis aguda en adultos o niños. No hubo reportes de eventos adversos en la mayoría de los reportes de casos de sobredosis. Los eventos adversos fueron consistentes con el perfil de seguridad de ARAVA (Ver REACCIONES ADVERSAS). Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron diarrea, dolor abdominal, leucopenia, anemia y elevación de las enzimas de función hepática.

Manejo

En el caso de una sobredosis importante o toxicidad, se recomienda el uso de colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada de forma oral en dosis de 8g tres veces al día por 24 horas a tres voluntarios saludables disminuyó los niveles en plasma de A771726 en aproximadamente 40% en 24 horas y un 49-65% en 48 horas. La administración oral del carbón activado (hecho polvo en suspensión) o por sonda nasogástrica (50g cada 6 horas por 24 horas) mostró una reducción de la concentración en plasma del metabolito activo A771726 del 37% en 24 horas y del 48% en 48 horas.

Estos procedimientos de lavado pueden ser repetidos de ser clínicamente necesario.

Los estudios con hemodiálisis y CAPD (Diálisis Peritoneal Ambulatoria Crónica) indican que el A771726, el metabolito principal de la leflunomida, no es eliminado por diálisis.

Countries: BO, CO, EC, CR, GT, VE, ES, HO, NI, PA, DOM
Leflunomide-CCDS-v20-LRC-09Jun2015.doc

ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura inferior a 30°C.

ELABORADO POR

Sanofi Winthrop Industrie, 56 Route de Choisy-au Bac, 60205. Compiègne, Francia

PRESENTACIONES

Arava 20mg x 30 o 100 Tabletas recubiertas

Arava 100mg x 3 o 10 Tabletas recubiertas

IMP./DIST. POR

sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogotá.

sanofi-aventis del Ecuador S.A.

sanofi-aventis del Perú S.A.

Bolivia: Quimiza Ltda. Q.F. Dra.

Brenda Ríos

CCDS – V.20. Fecha: 09 de Junio/ 2015. Revisión Local Junio 2015.

Arava®

leflunomida

Arava® Bolivia-Colombia-Ecuador-Costa Rica-Guatemala-Venezuela-Nicaragua
El Salvador-Honduras-Panamá-Rep. Dominicana / **film-coated tablet 20 mg - English**



ARAVA®

Leflunomide

Film-coated tablets

Oral use

FORMULA

Each film-coated tablet contains:

Leflunomide **20mg**

Excipients q. s.

Each film-coated tablet contains:

Leflunomide **100mg**

Excipients q. s.

PHARMACOLOGICAL ACTION

Human pharmacology

Leflunomide is a disease-modifying anti-rheumatic agent with antiproliferative properties. Leflunomide has shown to improve signs and symptoms and to slow down the progression of joint destruction in active rheumatoid arthritis. In the respective studies the large majority of patients used concomitant NSAIDs or low doses of corticosteroids.

Mode of action

A771726, the active metabolite of leflunomide, slows down the progress of target cells through different phases of the cell cycle. *In vitro*, after mitogen stimulation, A771726, the active metabolite, inhibits T-cell proliferation and DNA synthesis. It inhibits mitogen-stimulated proliferation of human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and proliferation in transformed murine and human cell lines, in a dose-dependent fashion. This antiproliferative activity is reversed by the addition of uridine to the cell culture, indicating that A771726 acts at the level of the pyrimidine biosynthesis pathway. Binding studies using radiolabelled ligand demonstrate that the active metabolite binds to and inhibits the human enzyme dihydroorotate dehydrogenase (DHODH). Together, these data suggest that, *in vivo*, at concentrations achievable in patients receiving leflunomide, pyrimidine synthesis in lymphocytes and other rapidly dividing cell populations may be inhibited. Further, the inhibition of tyrosine kinase activity has been reported, for both *in vitro* and *in vivo* situations. The *in vitro* activity does not seem to be mediated directly through enzyme inhibition and takes place only at much higher concentrations of A771726 than is necessary for the inhibition of DHODH.

Exposure during pregnancy

Leflunomide must not be used in pregnant women, or women of childbearing potential who are not using reliable contraception during treatment with leflunomide. Pregnancy must be ruled out before the start of treatment with leflunomide. Patients must be advised that if there is any reason to suspect pregnancy, they must notify their physician for pregnancy testing, and if positive, risk related to the pregnancy outcomes must be discussed. Drug elimination procedures to rapidly lower the blood level of the active metabolite of leflunomide may decrease the risk to the fetus. A pregnancy outcome prospective study was conducted by the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) to estimate the risk of birth defects and other adverse pregnancy outcomes due to inadvertent leflunomide exposure in the first trimester of pregnancy. Pregnant subjects were recruited into one of three groups: women with a diagnosis of rheumatoid arthritis who took at least one dose of leflunomide (n=64), a disease-matched comparison group

without leflunomide exposure during pregnancy (n=108), or a comparison group of healthy pregnant women (n=78). Inadvertent exposure to leflunomide during the 1st trimester of pregnancy followed by discontinuation of the drug plus washout procedure with cholestyramine resulted in major structural defects in 5.4% of live births compared to either of the comparison groups (4.2 % in the disease matched group and 4.2% in healthy pregnant women).

The results of this study, which was prematurely discontinued due to a decline in recruitment, do not change the initial contraindication of leflunomide use in pregnancy. In particular, the study did not address possible risks associated with use of leflunomide over the entire period of embryonic development as all subjects in the leflunomide-exposed group discontinued the medication upon recognition of pregnancy, nearly all went through at least one course of drug elimination procedure and most subjects were not exposed to leflunomide beyond 3 weeks post-conception.

INDICATIONS

Arava® is an immunomodulator indicated for the treatment of active rheumatoid arthritis, to reduce signs and symptoms, to inhibit joint destruction and to improve physical function and health related quality of life.

Arava® is used for the treatment of active psoriatic arthritis.

If the patient is already receiving NSAIDs and/or low dose corticosteroids, these may be continued after starting leflunomide.

The use of leflunomide with antimalarials used in rheumatic diseases (e.g. chloroquine and hydroxychloroquine), intramuscular or oral gold, D-penicillamine, azathioprine, and other immunosuppressive drugs (e.g. cyclosporin, methotrexate), has not been adequately studied.

DRUGS & FOOD INTERACTIONS

Increased side effects may occur in case of recent or concomitant use of hepatotoxic (incl. alcohol), haematotoxic or immunosuppressive substances. This is also to be considered when leflunomide treatment is followed by such substances without a washout period.

- Methotrexate: In a small (n=30) study in patients with RA with coadministration of leflunomide (10 to 20 mg per day) with methotrexate (10 to 25 mg per week) a 2- to 3-fold elevation in liver enzymes was seen on 5 of 30 patients. All elevations resolved 2 with continuation of both drugs and 3 after discontinuation of leflunomide. A more than 3-fold increase was seen in another 5 patients. All of these also resolved 2 with continuation of both drugs and 3 after discontinuation of leflunomide. Therefore, although, in general, no waiting period is necessary when changing from leflunomide to methotrexate, closer monitoring of liver enzymes is recommended in the initial phase after switching.
- Vaccinations: No clinical data are available on the efficacy and safety of vaccinations during leflunomide treatment. Vaccination with live vaccines is, however, not recommended. The long half-life of leflunomide should be considered when contemplating administration of a live vaccine after stopping leflunomide.
- Warfarin: There have been case reports of increased prothrombin time, when leflunomide and warfarin were co-administered. A pharmacodynamic interaction with warfarin was observed with A771726 in a clinical pharmacology study (see below). Therefore, when warfarin is co-administered, close INR follow-up and monitoring is recommended.

- Food: The extent of leflunomide absorption is not affected when taken with food.

Effect of other drugs on leflunomide:

- In vitro inhibition studies in human liver microsomes suggest that cytochrome P450 (CYP) and 3A4 are involved in leflunomide metabolism. An in vivo interaction study with leflunomide and cimetidine (non-specific weak cytochrome P450 (CYP) inhibitor) has demonstrated a lack of a significant impact on A771726 exposure.
- Following concomitant administration of a single dose of leflunomide to subjects receiving multiple doses of rifampicin (non-specific cytochrome P450 inducer) A771726 peak levels were increased by approximately 40%, whereas the AUC was not significantly changed. The mechanism of this effect is unclear. The potential for leflunomide levels to continue to increase with multiple dosing may need to be considered if patients are to be receiving both leflunomide and rifampicin.
- Administration of cholestiramine or activated charcoal leads to rapid and significant decrease in plasma A771726 concentration. The mechanism is thought to be by interruption of enterohepatic recycling and/or gastrointestinal dialysis of A771726.
- **Effects of leflunomide on other drugs**
- BCRP substrates: Although a pharmacokinetic interaction with a BCRP substrate (rosuvastatin) was observed with A771726 (see below), no pharmacokinetic interaction in 12 patients between leflunomide (10 to 20 mg per day) and methotrexate (a BCRP substrate; 10 to 25 mg per week) was demonstrated
- *In vivo* drug interaction studies have demonstrated a lack of significant drug interaction between leflunomide and triphasic oral contraceptives. In a study in which leflunomide was given concomitantly with a triphasic oral contraceptive pill containing 30 µg ethinyloestradiol to healthy female volunteers. There was no reduction in contraceptive activity of the pill, and A771726 pharmacokinetics were within predicted ranges. A pharmacokinetic interaction with oral contraceptives was observed with A771726.

The following pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies were conducted with A771726 (principal active metabolite of leflunomide). As similar drug-drug interactions can not be excluded for leflunomide at recommended doses, the following study results and recommendations should be considered in patients treated with leflunomide:

- Effect on repaglinide (CYP2C8 substrate): There was an increase in mean repaglinide C_{max} and AUC (1.7- and 2.4-fold, respectively), following repeated doses of A771726, suggesting that A771726 is an inhibitor of CYP2C8 in vivo. Therefore, monitoring patients with concomitant use of drugs metabolised by CYP2C8, such as repaglinide, paclitaxel, pioglitazone or rosiglitazone, is recommended as they may have higher exposure.
- Effect on caffeine (CYP1A2 substrate): Repeated doses of A771726 decreased mean C_{max} and AUC of caffeine (CYP1A2 substrate) by 18% and 55%, respectively, suggesting that A771726 may be a weak inducer of CYP1A2 *in vivo*.

Therefore, medicinal products metabolised by CYP1A2 (such as duloxetine, alosetron, theophylline and tizanidine) should be used with caution during concomitant treatment, as it could lead to the reduction of the efficacy of these products.

- *Effect on organic anion transporter 3 (OAT3) substrates:* There was an increase in mean cefaclor C_{max} and AUC (1.43- and 1.54-fold, respectively), following repeated doses of A771726, suggesting that A771726 is an inhibitor of OAT3 *in vivo*. Therefore, when coadministered with substrates of OAT3, such as cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate, zidovudine, caution is recommended.
- *Effect on BCRP and /or organic anion transporting polypeptide B1 and B3 (OATP1B1/B3) substrates:* There was an increase in mean rosuvastatin C_{max} and AUC (2.65- and 2.51-fold, respectively), following repeated doses of A771726. However, there was no apparent impact of this increase in plasma rosuvastatin exposure on the HMG-CoA reductase activity. If used together, the dose of rosuvastatin should not exceed 10 mg once daily. For other substrates of BCRP (e.g., methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) and the OATP family especially HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) concomitant administration should also be undertaken with caution. Patients should be closely monitored for signs and symptoms of excessive exposure to the medicinal products and reduction of the dose of these medicinal products should be considered.
- *Effect on oral contraceptive (0.03 mg ethinylestradiol and 0.15 mg levonorgestrel):* There was an increase in mean ethinylestradiol C_{max} and AUC₀₋₂₄ (1.58- and 1.54-fold, respectively) and levonorgestrel C_{max} and AUC₀₋₂₄ (1.33- and 1.41-fold, respectively) following repeated doses of A771726. While this interaction is not expected to adversely impact the efficacy of oral contraceptives, consideration should be given to the type of oral contraceptive treatment.
- *Effect on warfarin:* Repeated doses of A771726 had no effect on the pharmacokinetics of S-warfarin, indicating that A771726 is not an inhibitor or an inducer of CYP2C9. However, a 25% decrease in peak international normalised ratio (INR) was observed when A771726 was coadministered with warfarin as compared with warfarin alone. Therefore, when warfarin is co-administered, close INR follow-up and monitoring is recommended.

CONTRAINDICATIONS

Arava® must not be used in:

- Patients with hypersensitivity to leflunomide or to any of the excipients.
- Patients with significantly impaired bone marrow function or significant anaemia, leucopenia, neutropenia or thrombocytopenia due to causes other than rheumatoid or psoriatic arthritis.

- Patients with hepatic impairment of any intensity, including patients with underlying positive serology for type B or C hepatitis.
- Patients with moderate to severe renal insufficiency, because insufficient clinical experience is available in this patient group.
- Patients with severe hypoproteinaemia, e.g. in nephrotic syndrome.
- Pregnant women, or women of childbearing potential who are not using reliable contraception during treatment with leflunomide and thereafter as long as the plasma levels of the active metabolite, A771726, are above 0.02 mg/L. Pregnancy and lactation must be excluded before start of treatment with leflunomide.
- Patients less than 18 years of age, as it has not been studied in the age group.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Arava® should be administered under medical supervision only.

Only Physicians experienced in rheumatoid diseases therapy should prescribe leflunomide.

If the patient is already receiving NSAIDs and/or low dose corticosteroids, these may be continued after starting leflunomide.

Related to excipients:

Lactose: This medicine contains lactose. If you are intolerant to some sugars, talk to your doctor before taking this medicine.

General

Due to the prolonged half-life of the active metabolite, A771726, adverse reactions may occur or persist even after leflunomide administration has been discontinued. If a severe adverse reaction to leflunomide occurs, or if for any other reason A771726 needs to be cleared rapidly from the body, cholestyramine or activated charcoal has to be initiated as described in overdose and continued/repeated as clinically necessary. For suspected severe immunologic/allergic reactions, more prolonged cholestyramine or activated charcoal administration may be necessary to achieve rapid and sufficient clearance.

Co-administration of teriflunomide with leflunomide is not recommended, as leflunomide is the parent compound of teriflunomide.

Hepatic system

Since the active metabolite of leflunomide, A771726, is highly protein bound and cleared via hepatic metabolism and biliary secretion, and given the possible risk of hepatotoxicity, leflunomide should be used with caution in patients with impairment of liver function. Leflunomide is not recommended in patients with significant hepatic impairment or preexisting hepatic disease. ALT (SGPT) must be checked before start of treatment and at least at monthly intervals during the first 6 months of treatment, then every 6 – 8 weeks thereafter. Guidelines for dose adjustment or discontinuation based on the severity and persistence of ALT elevation are recommended as follows:

For confirmed ALT elevations between 2 and 3-fold the upper limit of normal dose reduction from 20 to 10 mg/day may allow continued administration of leflunomide under close monitoring.

If ALT (SGPT) elevations between 2 and 3-fold the elevations of more than 3-fold the upper limit of normal are present, leflunomide should be discontinued.

Cholestyramine or activated charcoal should be administered to more rapidly lower A771726 levels.

Rare cases of serious liver injury, in isolated cases with fatal outcome, have been reported during treatment with leflunomide. Most of the cases occurred within the first 6 months of treatment. Although a causal relationship to leflunomide has not been established and multiple confounding factors were present in most cases, it is considered essential that monitoring recommendations are closely followed.

Due to a potential for additive hepatotoxic effects, it is recommended that alcohol consumption be avoided during treatment with leflunomide.

Haematopoetic and immune system

In patients with pre-existing anaemia, leukopenia and/or thrombocytopenia as well as in patients with impaired bone marrow function or those at risk of bone marrow suppression, the risk for occurrence of haematological reactions is increased.

A complete blood cell count, including differential white blood cell count and platelets should be performed before start of leflunomide treatment, as well as monthly for the first 6 months of treatment and every 6-8 weeks thereafter.

Frequent haematological monitoring (complete blood cell count, including differential white blood cell count and platelets count) should be performed in - Patients with recent or concomitant treatment with immunosuppressive or haematotoxic drugs, and when leflunomide treatment is followed by such substances without a washout period.

- Patients with a history of relevant haematological abnormalities.

- Patients with relevant haematological abnormalities at baseline due to causes other than arthritic disease.

Due to the potential for immunosuppression, although there is no clinical experience, leflunomide is not recommended in patients with severe immunodeficiency (e.g. AIDS), significant impairment of bone marrow function and serious infections.

Infections

Medications like leflunomide that have immunosuppression potential may cause patients to be more susceptible to infections, including opportunistic infections. Infections may be more severe in nature and may therefore require early and vigorous treatment. In the event that a serious infection occurs it may be necessary to interrupt leflunomide treatment and administer a washout procedure. It is recommended that patients with tuberculin reactivity be carefully monitored because of the risk of tuberculosis reactivation.

Respiratory

Interstitial lung disease has been reported rarely during treatment with leflunomide. The risk of its occurrence is increased in patients with a history of interstitial lung disease. Interstitial lung disease is a potentially fatal disorder, which may occur acutely during therapy. Pulmonary symptoms, such as cough and dyspnea, may be a reason for discontinuation of the therapy and for further investigation as appropriate.

Peripheral Neuropathy

Cases of peripheral neuropathy have been reported in patients receiving Leflunomide. Most patients recovered after discontinuation of Leflunomide, but some patients had persistent symptoms. Age older than 60 years, concomitant neurotoxic medications, and diabetes may increase the risk for peripheral neuropathy. If a patient taking Leflunomide develops a peripheral neuropathy, consider discontinuing Leflunomide therapy and performing the drug elimination procedure.

Renal impairment

At present there is insufficient experience available to make specific dosage recommendations for patients with renal impairment. Caution should be used when

administering leflunomide in this population. It should be considered that the active metabolite of leflunomide, A771726, is highly protein bound.

Skin reactions

Cases of Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported in patients treated with Leflunomide. If a patient taking leflunomide develops any of these skin conditions, therapy should be stopped and washout procedures should be initiated immediately.

Blood pressure

Blood pressure should be checked before start of leflunomide treatment and periodically thereafter.

Use in Males

Available information does not suggest that leflunomide would be associated with an increased risk of male mediated fetal toxicity. However, animal studies to evaluate this specific risk have not been conducted.

To minimize any possible risk, men wishing to father a child should consider discontinuing leflunomide and go through the drug elimination procedure.

PREGNANCY AND LACTATION

There are no clinical studies evaluating leflunomide in pregnant women. However, A771726 is teratogénico in rats and rabbits, and it may cause fetal harm in humans. Leflunomide is contra-indicated in pregnant women or women of childbearing potential who are not using reliable contraception during treatment with leflunomide and thereafter as long as the plasma levels of the active metabolite, A771726, are above 0.02 mg/L. Pregnancy must be excluded before start of treatment with leflunomide.

Patient must be advised that if there is any delay in onset of menses or any other reason to suspect pregnancy, they must notify the physician immediately for pregnancy testing, and if positive, the physician and patient must discuss the risk to the pregnancy.

It is possible that rapidly lowering the blood level of the active metabolite, by instituting the drug elimination procedure described below, at the first delay of menses may decrease the risk to the fetus from leflunomide.

For women receiving leflunomide treatment and who wish to become pregnant, one of the following procedures is recommended:

Method 1: After stopping treatment with leflunomide, cholestyramine 8 g is administered 3 times daily for a period of 11 days.

Method 2: After stopping treatment with leflunomide, 50 g of activated charcoal is administered 4 times daily for a period of 11 days.

The 11 days do not need to be consecutive unless there is a need to lower the A771726 plasma level rapidly.

In either case, the A771726 plasma levels < 0.02 mg/L must be verified by 2 separate tests at least 14 days apart. Human plasma levels of the active metabolite less than 0.02mg/L (0.02µg/mL) are expected to have minimal risk based on available data.

Without the drug elimination procedure, it may take up to 2 years to reach A771726 levels < 0.02 mg/L, due to individual variation in drug clearance. However, also after such a waiting period, verification of A771726 levels < 0.02 mg/l by 2 separate tests at an interval of at least 14 days is required.

If a waiting period of up to approximately 2 years under reliable contraception is considered unpractical, prophylactic institution of a washout procedure may be advisable. Reliable contraception with oral contraceptives may not be guaranteed during the washout procedure with cholestyramine or activated charcoal. Use of alternative contraceptive methods is recommended.

Risk of birth defects and other adverse pregnancy outcomes occurring in women who inadvertently became pregnant while taking leflunomide for any length of time in the 1st trimester of pregnancy are described in section **Pharmacological action**.

Lactation

Animal studies indicate that leflunomide or its metabolites pass into breast milk. It is, however, not known if leflunomide or its metabolites are excreted into human milk. Women, therefore, should not breast-feed while they are receiving leflunomide. A decision should be made whether to proceed with breast-feeding or to initiate treatment with leflunomide, taking into account the importance of the drug for the mother.

INCOMPATIBILITIES

None known to this day.

ADVERSE EVENTS

Classification of expected frequencies: common = 1-10 % of patients; uncommon = 0.1 - 1 % of patients; rare = 0.01 - 0.1 % of patients; very rare = 0.01 % of patients or less.

Gastrointestinal system, liver

Common: Diarrhoea, nausea, vomiting, anorexia, oral mucosal disorders (e.g. aphthous stomatitis, mouth ulcerations), abdominal pain, elevation of liver parameters (e.g. transaminases, less often gamma-GT, alkaline phosphatase, bilirubin), colitis including microscopic colitis.

Rare: Hepatitis, jaundice/cholestasis.

Very rare: Severe liver injury such as hepatic failure and acute hepatic necrosis that may be fatal. Pancreatitis.

Cardiovascular system

Common: Increase in blood pressure.

Not known: pulmonary hypertension.

Haemic and lymphatic system

Common: Leucopenia with leucocyte count $> 2 \times 10^9/L$ ($> 2 \text{ G/L}$).

Uncommon: Anaemia, Thrombocytopenia with platelet count $< 100 \times 10^9/L$ ($< 100 \text{ G/L}$).

Rare: Leucopenia with leucocyte count $< 2 \times 10^9/L$ ($< 2 \text{ G/L}$), eosinophilia. Pancytopenia.

Recent, concomitant or consecutive use of potentially myelotoxic agents may be associated with a higher risk of haematological effects.

Nervous system

Common: Headache, dizziness, paraesthesia.

Uncommon: Taste disturbances, anxiety.

Very rare: Peripheral Neuropathy.

Allergic reactions, skin and appendages

Common: Mild allergic reactions (including maculopapular and other rashes), pruritus, eczema, dry skin, increased hair loss.

Uncommon: Urticaria.

Very rare: Severe anaphylactic/oid reactions. Stevens-Johnson syndrome (erythema multiforme of major type), toxic epidermal necrolysis. In case reports received so far, a causal relationship with leflunomide treatment could not be established, but cannot be excluded.

Very rare: Vasculitis, including cutaneous necrotizing vasculitis. Due to the underlying disease, a causal relationship could not be established.

Infection

Rare: Severe infections and sepsis, which may be fatal. Most of the case reports were confounded by concomitant immunosuppressant therapy and/or comorbid illness, in addition to rheumatoid disease, which may predispose patients to infection. Medications like leflunomide that have immunosuppression potential may cause patients to be more susceptible to infections, including opportunistic infections. In clinical studies, the incidence of e.g. rhinitis and bronchitis (5% vs. 2%), and pneumonia (3% vs. 0%) was slightly increased in patients treated with leflunomide compared to placebo, whereas the overall incidence of infections was comparable.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Rare: Interstitial lung disease (including interstitial pneumonitis), which may be fatal.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Not known: Cutaneous lupus erythematosus, pustular psoriasis or worsening psoriasis. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

Others

Common: Weight loss, asthenia. Uncommon:

Hypokalaemia.

Mild hyperlipidaemia may occur. Uric acid levels usually decrease, due to an uricosuric effect. Possible further laboratory findings for which clinical relevance could not be established include: small increases in LDH, CK and a small decrease in phosphate. Tendosynovitis and tendon rupture have been reported as adverse events under treatment with leflunomide; however, a causal relationship could not be established. Marginal (reversible) decreases in sperm concentration, total sperm count and rapid progressive motility cannot be excluded. The risk of malignancy, particularly lymphoproliferative disorders, is also known to be increased with use of some immunosuppressive drugs.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Leflunomide treatment should be initiated by physicians experienced in the therapy of rheumatoid diseases. For monitoring recommendations see section Warnings and Precautions.

Therapy with leflunomide for Rheumatoid Arthritis (RA) is usually started with a loading dose of 100 mg once daily for 3 days (packages of 3 tablets containing 100 mg leflunomide are available). Omission of the loading dose may decrease the risk of adverse events.

The recommended maintenance dose is 20mg leflunomide once daily. In the event that 20 mg is poorly tolerated, the dose may be reduced to 10 mg once daily. Therapy with leflunomide for Psoriatic Arthritis (PsA) is also started with a loading dose of 100 mg once daily for 3 days. The maintenance dose is 20 mg leflunomide once daily.

A treatment effect may be evident after 4 weeks and may further improve up to 4 to 6 months after start of treatment. Arava® is usually given long-term.

Mode of administration:

Arava® tablets should be swallowed whole, with sufficient liquid.

Special population

- **Elderly:** No dosage adjustment is required in the elderly (patients over 65 years of age).
- **Hepatic impairment:** See section contra-indication, warnings and precautions.
- **Renal insufficiency:** See section contra-indication, warnings and precautions.
- **Children:** Leflunomide is contra-indicated in patients less than 18 years of age as it has not been studied in this age group.

OVERDOSE**Symptoms**

There have been reports of chronic overdose in patients taking ARAVA at daily dose up to five times the recommended daily dose and reports of acute overdose in adults or children. There were no adverse events reported in the majority of case reports of overdose. Adverse events were consistent with the safety profile for Arava®. The most frequent adverse events observed were diarrhea, abdominal pain, leukopenia, anemia and elevated liver function tests.

Management

In the event of relevant overdose or toxicity, cholestyramine or activated charcoal is recommended to accelerate elimination. Cholestyramine given orally at a dose of 8 g three times a day for 24 hours to three healthy volunteers decreased plasma levels of A771726 by approximately 40% in 24 hours and by 49 - 65% in 48 hours.

Administration of activated charcoal (powder made into a suspension) orally or via nasogastric tube (50 g every 6 hours for 24 hours) has been shown to reduce plasma concentrations of the active metabolite A771726 by 37% in 24 hours and by 48% in 48 hours. These washout procedures may be repeated if clinically necessary.

Studies with both hemodialysis and CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis) indicate that A771726, the primary metabolite of leflunomide, is not dialyzable.

STORAGE CONDITIONS

Store below 30 °C

MANUF BY

Sanofi Winthrop Industrie, Compiègne, France

PRESENTATIONS

Arava 20mg x 30 Film-coated tablets

Arava 100mg x 3 Film-coated tablets

IMPORTED BY

sanofi-aventis de Colombia S.A., Bogota.

sanofi-aventis del Ecuador S.A.

sanofi-aventis del Perú S.A.

Bolivia: Quimiza Ltda. Q.F. Dra. Brenda A. Rios

CCDS V. 20 Date June 22, 2015, local review: June 2015.