

INSTITUTO DE MEDICINA
Departamento de Investigación
Sección Registro

INSTITUTO DE MEDICINA PÚBLICA	1
Departamento de Investigación	Nacional
Registro	F-12892/03

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

LEFLUNOMIDA 10 - 20 - 100 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La leflunomida es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad con propiedades antiproliferativas. Reduce los signos y síntomas y retarda la progresión de la destrucción de las articulaciones en la artritis reumatoidea activa. Este fármaco tiene características inmunomoduladoras/inmunosupresoras, actúa como un agente antiproliferativo y exhibe propiedades antiinflamatorias. In vivo, es metabolizado rápidamente y casi por completo al metabolito activo A77 1726.

La 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.

La leflunomida, un agente inmunomodulador isoxazol, actúa mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa, la cual es una enzima involucrada en la síntesis de pirimidinas. El metabolito activo de la leflunomida, el M1 (A77 1726), retarda el desarrollo del ciclo celular de las células blanco, en diferentes fases. El metabolito M1 inhibe la proliferación de las células T y la síntesis de DNA, in vitro, después de la estimulación por mitógenos. Inhibe la proliferación estimulada por mitógenos de las células sanguíneas mononucleares periféricas de humanos (PBMCs), así como la proliferación de líneas celulares transformadas de origen humano y de murinos, de manera dependiente de la dosis. Esta actividad antiproliferativa se revierte al agregar uridina a los cultivos celulares, lo que indica que el metabolito M1 actúa a nivel de la vía de biosíntesis de pirimidinas. Los estudios de unión con ligandos radioactivos demostraron que el metabolito activo se une e inhibe a la enzima dihidroorotato deshidrogenasa en humanos. Los datos antes mencionados sugieren que, in vivo, a las concentraciones de leflunomida alcanzadas en los pacientes tratados, puede inhibirse la síntesis de pirimidinas en linfocitos, de preferencia los que favorecen las reacciones autoinmunes y, en menor grado, en otras poblaciones de células que se dividen rápidamente. También se ha reportado la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa en situaciones tanto in vitro como in vivo. La actividad in vitro no parece estar mediada directamente a través de la inhibición de esta enzima y tiene lugar sólo con concentraciones de M1 mucho más altas que las necesarias para inhibir a la dihidroorotato deshidrogenasa.

Varios modelos experimentales in vivo e in vitro han demostrado un efecto antiinflamatorio.

FARMACOCINETICA:

Después de la administración oral, la leflunomida es metabolizada a un metabolito activo A77 1726 (M1), el cual es responsable esencialmente de toda su actividad in vivo. Los niveles plasmáticos de leflunomida son muy bajos, por lo tanto, los estudios de la

Laboratorios Recalcine S.A. - Av. Vicuña Mackenna 1094, Santiago, Chile - Fono: 6345094 - Fax: 6359056
JIA

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVO PARA USO MEDICO
EL FOLLETO DE INFORMACION MEDICA
DEBE SER LEIDO Y ENTENDIDO POR EL MEDICO

farmacocinética de la leflunomida han examinado principalmente las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo.

Absorción: Después de la administración oral, los niveles máximos del metabolito activo M1 ocurrieron 6 a 12 horas después de la dosificación. Debido a la vida media prolongada de M1 (aproximadamente 2 semanas), en los estudios clínicos se utilizó una dosis de carga de 100 mg por 3 días, para facilitar la rápida obtención de los niveles de M1 al estado estacionario. Sin una dosis de carga, se ha estimado que la obtención de las concentraciones plasmáticas al estado estacionario podría necesitar cerca de 2 meses de dosificación. Las concentraciones plasmáticas resultantes después de la dosis de carga y la dosificación clínica continuada indican que los niveles plasmáticos de M1 son proporcionales a la dosis. El metabolito M1 tiene una biodisponibilidad del 80%. La administración de leflunomida con un alimento rico en grasas no tiene un efecto significativo sobre los niveles plasmáticos de M1.

El metabolito M1 tiene un volumen de distribución bajo ($V_{ss} = 0,13 \text{ L/kg}$) y se une extensamente ($>99,3\%$) a la albúmina en sujetos sanos. Se ha demostrado que la unión a las proteínas es lineal a las concentraciones terapéuticas. La fracción libre de M1 es levemente más alta en pacientes con artritis reumatoidea y aproximadamente duplicada en pacientes con insuficiencia renal crónica; el mecanismo y significado de este incremento es desconocido.

La leflunomida es metabolizada a un metabolito principal (M1) y muchos metabolitos secundarios. De estos metabolitos secundarios, sólo la 4-trifluorometilnilina (TFMA) es cuantificable, encontrándose a niveles bajos en el plasma de algunos pacientes. El compuesto madre raramente es detectable en el plasma. A la fecha, el sitio específico del metabolismo de la leflunomida es desconocido. Estudios in vivo e in vitro sugieren un rol, tanto para la pared GI como para el hígado, en el metabolismo de la droga. No se ha identificado ninguna enzima específica como la ruta de metabolismo principal para la leflunomida, sin embargo, las fracciones celulares citosólicas y microsomales han sido identificadas como sitios de metabolismo de la droga.

El metabolito activo M1 es eliminado mediante metabolismo adicional y subsecuente excreción renal, tan bien como por excreción biliar directa. En un estudio de eliminación de la droga ($n=3$) de 28 días, el cual utilizó una dosis única de compuesto radiomarcado, aproximadamente el 43% de la radioactividad total fue eliminada en la orina y el 48% fue eliminada en las heces. El análisis subsecuente de las muestras reveló que los metabolitos urinarios principales son los leflunomida glucuronidos y un derivado ácido oxalínico de M1. El metabolito fecal principal fue M1. De estas dos vías de eliminación, la eliminación renal es más importante durante las primeras 96 horas, después de las cuales la eliminación fecal comienza a predominar. En un estudio que involucró la administración intravenosa de M1, se estimó que el clearance era de 31 mL/hr .

En estudios pequeños que utilizaron carbón activado ($n=1$) o colestiramina ($n=3$) para facilitar la eliminación de la droga, la vida media plasmática in vivo de M1 fue reducida de > 1 semana a aproximadamente 1 día. Reducciones similares en la vida media plasmática fueron observadas para una serie de voluntarios ($n=96$) enrolados en estudios farmacocinéticos, en los cuales se administró colestiramina. Esto sugiere que la reciclación biliar es el principal contribuyente a la vida media de eliminación prolongada de M1.

Estudios con hemodiálisis y CAPD (diálisis peritoneal ambulatoria crónica) indicaron que M1 no es dializable.

Poblaciones especiales:

Edad y sexo: Ni la edad ni el sexo han demostrado provocar un cambio consistente en la farmacocinética in vivo de M1.

Fumadores: El análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en un estudio de fase III indicó que la depuración se incrementa en un 38% en los fumadores con respecto a los no fumadores, sin embargo, no se ha observado ninguna diferencia en la eficacia clínica entre los fumadores y no fumadores.

Insuficiencia renal crónica: En estudios de dosis única en pacientes (n=6) con insuficiencia renal crónica que requieren diálisis peritoneal ambulatoria crónica (CAPD) o hemodiálisis, ninguno tuvo un impacto importante sobre los niveles circulantes de M1. La fracción libre de M1 fue casi duplicada, pero el mecanismo de este aumento es desconocido. Basándose en el hecho de que los riñones juegan un rol en la eliminación de la droga y careciendo de estudios adecuados del uso de leflunomida en sujetos con insuficiencia renal, se debe tener precaución cuando se administra este medicamento a estos pacientes.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios acerca del efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de M1. Debido a la necesidad de metabolizar la leflunomida en las especies activas, al rol del hígado en la eliminación/reciclación de la droga y al posible aumento del riesgo de toxicidad hepática, no se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con insuficiencia hepática.

INDICACIONES:

Tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos, para reducir los signos y síntomas y retardar la destrucción articular evidenciada radiográficamente por erosión y estrechez del espacio articular.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral.

Dosis habitual en adultos:

Dosis de carga: Se recomienda que el tratamiento se inicie con una dosis de carga de 100 mg 1 vez al día durante 3 días.

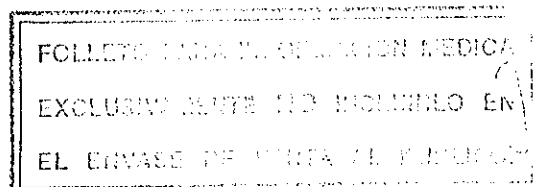
Dosis de mantención: 10-20 mg/día.

Nota: Si la dosis de 20 mg al día no es bien tolerada clínicamente, puede ser disminuida a 10 mg al día.

La aspirina, los agentes antiinflamatorios no esteroideos y/o las dosis bajas de corticosteroides pueden continuar administrándose durante el tratamiento con leflunomida.

Límite de prescripción usual en adultos: 20 mg en 24 horas.

El efecto terapéutico normalmente empieza tras 4 a 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 a 6 meses.



Dosis pediátrica habitual:

La seguridad y eficacia no han sido establecidas en niños menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda el uso de este medicamento en la población pediátrica.

Dosis geriátrica habitual:

No se requiere ajuste de dosis en individuos mayores de 65 años de edad.

Los comprimidos deben ingerirse con suficiente líquido. Los alimentos no afectan la magnitud de la absorción de leflunomida.

Procedimiento de eliminación del fármaco:

Se recomienda cualquiera de los siguientes procedimientos de eliminación del fármaco para alcanzar niveles plasmáticos de leflunomida menores de 0,02 mg/L (0,02 µg/mL):

- Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día durante 11 días, después de suspender el tratamiento con leflunomida.
- Administrar 50 g de carbón activado 4 veces al día durante 11 días, después de suspender el tratamiento con leflunomida.
-

Los 11 días no necesitan ser consecutivos, a menos que se requiera descender con rapidez la concentración plasmática de M1.

Con ambos esquemas de eliminación deberá confirmarse que la concentración plasmática de M1 sea inferior a 0,02 mg/L, mediante dos pruebas realizadas con una diferencia de tiempo de al menos 14 días. Si los niveles plasmáticos son mayores de 0,02 mg/L, se debería considerar un tratamiento adicional con colestiramina o carbón activado.

Sin el procedimiento de eliminación del fármaco, se requieren hasta 2 años para que las concentraciones plasmáticas de M1 sean menores a 0,02 mg/L, debido a las variaciones individuales en la eliminación del medicamento.

Pacientes con alteraciones hepáticas:

Las enzimas hepáticas deben ser monitoreadas y, si es necesario, la dosis debe ser ajustada. Si el paciente desarrolla un aumento de los niveles de las enzimas hepáticas, se recomienda la siguiente guía para el ajuste de dosis o discontinuación, basándose en la severidad y persistencia de estas elevaciones:

- Para elevaciones de la alanina transferasa (ALT [SGPT]) mayores a dos veces el límite normal superior, la dosis de leflunomida debe ser reducida a 10 mg al día.
- Para elevaciones de ALT entre dos a tres veces el límite normal superior, las que persisten a pesar de la reducción de la dosis, se recomienda una biopsia hepática si es deseable continuar el tratamiento con leflunomida.
- Para elevaciones que son mayores a tres veces el límite normal superior, las que continúan a pesar de la reducción de la dosis y la administración de colestiramina o carbón activado, la leflunomida debe ser discontinuada; luego, la colestiramina (o el carbón activado) debe ser readministrado con un estrecho monitoreo y dosis adicionales de este compuesto, según sea necesario.

Debido a la vida media prolongada del metabolito activo de leflunomida, los pacientes deben observarse cuidadosamente después de la reducción de la dosis, ya que puede tomar varias semanas la declinación de los niveles del metabolito.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVO PARA USO MEDICO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO

Pacientes con insuficiencia renal:

No se cuenta con experiencia suficiente para recomendar una dosis específica para los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que el metabolito activo de la leflunomida se une altamente a las proteínas.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en las siguientes patologías:

- Inmunodeficiencia severa, por ejemplo SIDA.
- Infecciones severas o crónicas no controladas.
- Enfermedad hepática preexistente, incluyendo la hepatitis B o C, serología positiva.
- Insuficiencia hepática severa.
- Antecedentes de hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Embarazo y lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no usen un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con leflunomida (las mujeres no deben embarazarse después de suspender el tratamiento con leflunomida, mientras las concentraciones plasmáticas del metabolito activo M 1 sean superiores a 0,02 mg/L).
- Pacientes con afecciones de la función de la médula ósea o con anemia, leucoremia o trombocitopenia importante debido a causas distintas de la artritis reumatoidea
- Menores de 18 años.
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, debido a la insuficiente experiencia clínica disponible en este grupo de pacientes.
- Pacientes con severa hipoproteinemia, por ejemplo en el síndrome nefrótico.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Leflunomida debe administrarse a los pacientes con bajo cuidadosa supervisión médica.
- Embarazo: El uso de leflunomida está contraindicado en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil que no estén usando un método anticonceptivo confiable, debido al riesgo potencial de daño al feto. No existen estudios adecuados y bien controlados que evalúen el uso de leflunomida en mujeres embarazadas, sin embargo, basados en estudios en animales, se concluye que la leflunomida puede incrementar el riesgo de muerte fetal o riesgo teratogénico cuando se administra a mujeres embarazadas.

Antes de iniciar el tratamiento, las pacientes deben estar totalmente informadas sobre el riesgo potencialmente serio del uso de leflunomida durante el embarazo.

Las pacientes en edad fértil pueden seguir un tratamiento con leflunomida sólo si están usando un método de contracepción confiable y si el embarazo ha sido excluido previo al comienzo del tratamiento. Se debe advertir a las pacientes que eviten el embarazo durante el tratamiento con leflunomida y previo al término del procedimiento de eliminación del fármaco realizado subsecuentemente a la interrupción del tratamiento con leflunomida.

El procedimiento de eliminación del fármaco debe ser usado inmediatamente si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con leflunomida, ya que este medicamento puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Debe indicarse a la paciente en edad fértil que informe a su médico inmediatamente si presenta algún retraso en la aparición de la menstruación o alguna otra razón que de

FOLLETO PARA INFORMACIÓN MEDICA

EXCLUIDO DEL PAGO NO INCLUIDO EN

EL ENVASE DE VENTA AL PÚBLICO

lugar a la sospecha de embarazo, para que se le realice una prueba de embarazo. Si la prueba resulta positiva, el médico y la paciente deben discutir los riesgos de este estado. Es posible que disminuya el riesgo para el feto si se instituye el procedimiento de eliminación del fármaco al presentarse el primer retraso de la menstruación, con el fin de disminuir rápidamente las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Al momento de la suspensión del tratamiento con leflunomida, se recomienda que todas las mujeres con riesgo potencial de embarazarse sigan el procedimiento de eliminación del fármaco, el cual incluye la verificación de los niveles plasmáticos de M1, los que deben ser menores de 0,02 mg/L (0,02 µg/mL). Se espera que los niveles plasmáticos de M1 menores a 0,02 mg/L tengan un riesgo mínimo en humanos, basados en datos disponibles en animales.

Las mujeres bajo tratamiento con leflunomida que decidan embarazarse, deben discontinuar dicho tratamiento y practicarse alguno de los procedimientos de eliminación del fármaco (administración de colestiramina o carbón activado).

Sin el procedimiento de eliminación del fármaco, se requieren hasta 2 años para que las concentraciones plasmáticas de M1 sean menores a 0,02 mg/L, debido a las variaciones individuales en la eliminación del fármaco. Aún después de este tiempo, es necesario verificar los niveles de M1 en dos pruebas separadas para poder recomendar un embarazo.

Debido a que durante el procedimiento de eliminación del fármaco con colestiramina o carbón activado no puede ser garantizada la anticoncepción confiable con el uso de anticonceptivos orales, se recomienda usar un método anticonceptivo alternativo.

- Lactancia: No se sabe si la leflunomida se excreta en la leche materna en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.
- Uso en hombres: La información disponible no sugiere que la leflunomida podría asociarse con un riesgo aumentado de toxicidad fetal mediada por el hombre, sin embargo, no se han realizado estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que deseen ser padres deberían considerar la discontinuación del tratamiento con leflunomida y la realización del procedimiento de eliminación del fármaco.
- Pediatría: Se desconoce si los efectos adversos inducidos por la leflunomida aumentan en niños menores de 18 años de edad. No obstante, debido a la toxicidad potencial de este medicamento, no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.
- Geriatria: No hay información disponible acerca de la relación existente entre la edad y los efectos de la leflunomida en pacientes geriátricos. Sin embargo, no se recomienda el ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.
- Potencial de inmunosupresión: Aunque no hay experiencia clínica específica, no se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con inmunodeficiencia severa, displasia de la médula ósea o infecciones severas no controladas, debido al potencial teórico de inmunosupresión.

Raramente, se han registrado reportes de pancitopenia en pacientes que tomaron leflunomida. En la mayoría de estos casos, los pacientes recibieron tratamiento concomitante con metotrexato u otros agentes inmunosupresores o ellos habían discontinuado recientemente estas terapias. En algunos casos, los pacientes tenían

antecedentes previos de una anormalidad hematológica importante. Si la leflunomida es usada en tales pacientes, ésta debe ser administrada con precaución y con frecuentes monitoreos clínicos y hematológicos. El uso de leflunomida en terapia de combinación con metotrexato no ha sido adecuadamente estudiada.

Si hay evidencia de supresión de la médula ósea en pacientes que toman leflunomida, el tratamiento debe ser interrumpido y se debe usar colestiramina o carbón activado para reducir la concentración plasmática del metabolito activo de este fármaco.

En cualquier situación en la cual se decida cambiar de leflunomida a otro agente antirreumático con un potencial conocido de supresión hematológica, sería prudente monitorear los signos de toxicidad hematológica, debido a que habrá una superposición de la exposición sistémica de ambos compuestos. La eliminación de leflunomida con colestiramina o carbón activado puede disminuir este riesgo, pero también puede inducir un empeoramiento de la enfermedad si el paciente ha respondido al tratamiento con leflunomida.

- Reacciones cutáneas: Se han reportado casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes que tomaron leflunomida. Si un paciente que toma este medicamento desarrolla cualquiera de estas condiciones, la terapia debe ser interrumpida y se recomienda realizar el procedimiento de eliminación del fármaco.
- Hepatotoxicidad: En estudios clínicos, el tratamiento con leflunomida fue asociado con elevaciones de las enzimas hepáticas, principalmente ALT (SGPT) y AST (SGOT), en un número significativo de pacientes; estos efectos fueron generalmente reversibles. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron leves (≤ 2 veces el límite normal superior) y usualmente se resolvieron durante el tratamiento continuo. Las elevaciones marcadas (> 3 veces el límite normal superior) ocurrieron infrecuentemente y revirtieron con la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento. Como mínimo, se deben realizar controles de ALT (SGPT) al inicio de la terapia y estos parámetros se deben monitorear inicialmente a intervalos mensuales y luego, si se mantienen estables, a intervalos determinados por la situación clínica individual. Raramente, se han observado elevaciones de la fosfatasa alcalina y bilirrubina.
- Enfermedad hepática preexistente: Debido al posible riesgo de aumento de la hepatotoxicidad y al rol del hígado en la activación, eliminación y reciclación del fármaco, no se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con daño hepático significativo o evidencia de infección con virus de hepatitis B o C.
- Procesos malignos: El riesgo de procesos malignos, particularmente trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunos inmunosupresores. Esto indica que existe un potencial de inmunosupresión con el uso de leflunomida. No se ha reportado ningún aumento aparente en la incidencia de procesos malignos y trastornos linfoproliferativos con el uso de leflunomida, pero serían necesarios estudios más prolongados para determinar si aumenta o no el riesgo de experimentar estas alteraciones.
- El metabolito activo de la leflunomida se elimina lentamente desde el plasma. En cualquier instancia de toxicidad grave con leflunomida, incluyendo la hipersensibilidad, el uso del procedimiento de eliminación de la droga es altamente recomendado, con el fin de reducir la concentración del fármaco más rápidamente después de interrumpir la

terapia. Si la hipersensibilidad es el mecanismo clínico sospechado, puede ser necesaria la administración más prolongada de colestiramina o carbón activado para alcanzar un clearance rápido y conveniente. La duración de la terapia de eliminación puede ser modificada, basándose en el estado clínico del paciente.

La administración oral de colestiramina a una dosis de 8 g 3 veces al día durante 24 horas a tres voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos del metabolito activo M1 aproximadamente en un 40% en 24 horas y 49 a 65% en 48 horas.

Se ha demostrado que la administración oral o vía tubo nasogástrico de 50 g de carbón activado (polvo en suspensión) cada 6 horas durante 24 horas, reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo M1 en un 37% en 24 horas y 48% en 45 horas.

El procedimiento de eliminación de la droga puede ser repetido si es clínicamente necesario.

Insuficiencia renal: Estudios de dosis única en pacientes sometidos a diálisis evidenciaron una duplicación de la fracción libre de M1 en el plasma. No hay experiencia clínica sobre el uso de leflunomida en individuos con daño renal, por lo cual se debe tener precaución cuando se administra este medicamento a este tipo de pacientes.

Vacunaciones: No hay datos clínicos disponibles sobre la eficacia y seguridad de las vacunaciones durante el tratamiento con leflunomida, sin embargo, no se recomienda el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante la terapia. Se debe considerar la vida media prolongada de leflunomida cuando se contemple la administración de una vacuna de virus vivos atenuados después de interrumpir la terapia con leflunomida.

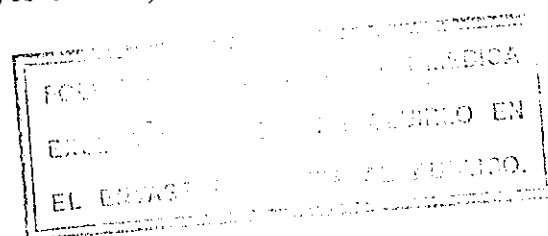
EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

En caso de efectos secundarios como el mareo, podrían afectarse la capacidad adecuada del paciente para concentrarse y reaccionar. En estos casos los pacientes deberán abstenerse de conducir vehículos y utilizar maquinarias.

INTERACCIONES:

Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones:

- Carbón activado o colestiramina: El uso concurrente de estos medicamentos disminuye significativamente la concentración plasmática de M1, mediante la inhibición de la absorción gastrointestinal.
- Medicamentos hepatotóxicos, tales como metotrexato: El uso concomitante con estos medicamentos puede aumentar el riesgo de efectos adversos y la toxicidad hepática inducida por el medicamento. Puede ser necesario el ajuste de dosis.
- Rifampicina: El uso concurrente con rifampicina puede aumentar la concentración plasmática de leflunomida; se recomienda tener precaución.
- Vacunas de virus vivos: La leflunomida puede provocar inmunosupresión; no se recomienda el uso simultáneo de estos medicamentos.
- AINES: En estudios in vitro se demostró que el metabolito M1 provoca un incremento en el rango de 13 a 50% en la fracción libre de diclofenaco e ibuprofeno, a concentraciones en el rango clínico. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo. sin embargo, hubo un amplio uso concomitante de AINES en ensayos clínicos, sin observarse un efecto diferencial.



- Tolbutamida: En estudios in vitro se demostró que el metabolito M1 provoca aumentos en el rango de 13 a 50% en la fracción libre de tolbutamida, a concentraciones en el rango clínico. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia más frecuente: Bronquitis (congestión en el pecho; tos; dificultad o dolor al respirar); hepatotoxicidad (pérdida del apetito; náuseas y/o vómitos; coloración amarilla de los ojos o piel); hipertensión (mareos; dolor de cabeza severo o continuo); infección respiratoria (tos; fiebre; estornudos; dolor de garganta); infección del tracto urinario (orina oscura o sanguinolenta; dificultad, ardor o dolor al orinar; deseo frecuente de orinar).
- Incidencia menos frecuente: Anemia (cansancio o debilidad inusuales); dolor en el pecho; disnea (respiración dificultosa); gastritis (sensación de ardor en el pecho o en el estómago; indigestión; sensibilidad en el área estomacal); gastroenteritis (dolor abdominal severo; diarrea; pérdida del apetito; náuseas; debilidad); palpitaciones (latidos cardíacos fuertes); parestesias (sensaciones de ardor, punzadas u hormigueo en los dedos de las manos y/o pies); sinovitis (dolor o rigidez articular o muscular); taquicardia (latidos cardíacos rápidos); tenosinovitis (dolor o rigidez articular o muscular).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Dolor abdominal; alopecia; dolor de espalda; diarrea; mareos; dispepsia; dolor de cabeza; náuseas y/o vómitos; rash cutáneo; pérdida de peso inexplicable.
- Incidencia menos frecuente: Acné; anorexia; ansiedad; conjuntivitis; constipación; sequedad de la boca; fiebre; flatulencia; malestar (cansancio o debilidad inusuales); úlceras en la boca; faringitis; prurito; rinitis; sinusitis.

SOBREDOSIS:

No hay experiencia sobre la intoxicación o sobredosificación de leflunomida en humanos. La leflunomida administrada en dosis de 100 mg/día durante 14 días fue bien tolerada por 10 voluntarios sanos, sin embargo, dos de ellos suspendieron el tratamiento después de una semana, debido al aumento de las transaminasas.

En caso de sobredosis significativa o de toxicidad, se recomienda el siguiente tratamiento:

- Para mejorar la eliminación:
Administración de carbón activado oralmente o vía tubo naso-gástrico, 50 g cada 6 horas por 24 horas post-ingestión.

Administración de colestiramina, 8 g 3 veces al día por 24 horas post-ingestión.

Los procedimientos de eliminación del fármaco se pueden repetir cuando sea necesario.

- Cuidado de mantención: Se deben instituir medidas de mantención generales.

19. PRESENTACION:

Leflunomida 10 y 20 mg: Envases de xx comprimidos recubiertos.

Leflunomida 100 mg: Envases de xx comprimidos recubiertos.

20. ALMACENAMIENTO:

Guardar en un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.



BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 22nd Edition, Vol. I., Eds. Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2002, p. 1855-1857.
- "USP DI, Advice for the Patient", 22nd Edition, Vol. II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2002, p. 972-973.
- "AHFS Drug Information", Gerald K. McEvoy, Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2002, p. 3670-3676.
- Physicians' Desk Reference" 55th Edition, Eds. Medical Economics Company, Inc., Montvale, New Jersey, U.S.A., 2001, p. 685-689.
- RxList, The Internet Drug Index, Patient Monographs.
<http://www.rxlist.com>

FOLLETO DE INFORMACIÓN MEDICA
EXCLUSIVO PARA LOS PROFESIONALES EN
EL MANEJO DE MEDICINA AL PÚBLICO.