

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mgFOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA® Comprimidos recubiertos
LEFLUNOMIDA

COMPOSICIÓN

- Cada comprimido recubierto de **Arava 20 mg** contiene: leflunomida: 20 mg
- Cada comprimido recubierto de **Arava 100 mg** contiene: leflunomida: 100mg

Excipientes: ~~almidón, povidona, crospovidona, talco, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, lactosa monohidrato, macrogel 8000, y para los comprimidos de 20 mg: óxido de férrico amarillo.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunomodulador.

Código ATC: L04A A13

INDICACIONES

- Arava está indicado para el tratamiento de la **artritis reumatoide activa** (AR), para reducir signos y síntomas, inhibir la destrucción articular y **mejorar la funcionalidad física**.
- Arava es usado para el tratamiento de la **artritis psoriática**.

Si al iniciar el tratamiento con leflunomida, el paciente estaba recibiendo antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y/o dosis bajas de corticoesteroides puede continuar con ellos.

No ha sido estudiado en forma adecuada la administración de leflunomida conjuntamente con los antimaláricos usados en enfermedad reumatológica (ej. cloroquina e hidroxiclороquina), sales de oro intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina y otras drogas inmunosupresoras (ej. ciclosporina, metotrexato),

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con leflunomida debería ser iniciado por médicos especialistas en enfermedades reumatológicas. Por recomendaciones de seguimiento y control, léase también la sección "Precauciones".

Artritis Reumatoide activa:

Dosis de carga: Se recomienda iniciar tratamiento con 100 mg de leflunomida una vez al día durante 3 días. La omisión de la dosis de carga puede disminuir el riesgo de eventos adversos. Para información adicional sobre el uso de dosis de carga en pacientes con artritis reumatoide, léase "Farmacodinamia".

Dosis de mantención: se recomienda 20 mg de leflunomida una vez al día. En caso de que la dosis de 20 mg no sea bien tolerada, la dosis puede reducirse.

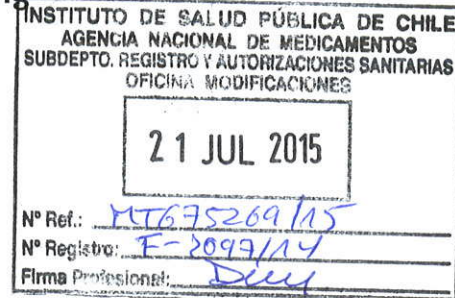
Artritis psoriática

Dosis de carga: Se recomienda iniciar tratamiento con 100 mg de leflunomida una vez al día durante 3 días.

Dosis de mantención se recomienda 20 mg de leflunomida una vez al día.

El efecto del tratamiento puede hacerse evidente luego de 4 semanas de su inicio, posteriormente, pueden presentarse mejorías en la condición clínica, hasta 4 a 6 meses de comenzado el tratamiento.

El uso de Arava está previsto para terapias de larga duración.



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Niños y adolescentes

El uso de leflunomida no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad, por no haber sido estudiado en este grupo etario.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con daño renal, hepático

Ver "Precauciones".

Administración

Oral. Los comprimidos de Arava deben ser tragados enteros, con suficiente cantidad de líquido.

CONTRAINDICACIONES

Arava está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad a leflunomida, teriflunomida o a cualquiera de los excipientes del comprimido.
- mujeres embarazadas, o mujeres en edad fértil que no estén usando un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con leflunomida; y luego mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo, A771726, estén sobre 0,02 mg/l (léase Embarazo).
- Debe confirmarse la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con leflunomida

PRECAUCIONES**Generales**

Debido a la prolongada vida media del metabolito activo, A771726, las reacciones adversas pueden ocurrir o persistir aún después que la administración de leflunomida ha sido discontinuada (léase Reacciones Adversas).

Si ocurre una reacción adversa severa a leflunomida, o si por cualesquiera otra situación A771726 necesita ser retirado rápidamente desde el organismo, se debe usar colestiramina o carbón activado como se indica en la sección Sobredosificación, y continuar/ repetir según necesidad clínica. Para sospecha de reacciones inmunológicas / alérgicas severas, puede ser necesaria administración más prolongada de colestiramina o carbón activado para alcanzar el aclaramiento rápido y suficiente.

No se recomienda la coadministración de teriflunomida con leflunomida, ya que leflunomida es el compuesto padre de teriflunomida.

- **Hepáticas**

Debido a que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se une fuertemente a proteínas y es depurado vía metabolismo hepático y secreción biliar, y dado el posible riesgo de hepatotoxicidad, leflunomida debe ser usada con precaución en paciente con deterioro de la función hepática. Leflunomida no se recomienda en pacientes con daño hepático significativo o con enfermedad hepática preexistente.

Antes de iniciar el tratamiento debe controlarse ALT (SGPT) y al menos mensualmente durante los primeros seis meses, luego cada 6 - 8 semanas.

Se recomiendan las siguientes directrices para ajuste de dosis o para discontinuar el tratamiento, basados en severidad y persistencia de la elevación de ALT:

- En caso de elevación confirmada de ALT entre 2 y 3 veces sobre el límite superior normal, debe reducirse la dosis de 20 a 10 mg/día lo que puede permitir continuar la administración de leflunomida bajo monitoreo cercano.
- Leflunomida debe ser discontinuada si persisten elevaciones de ALT (SGPT) entre 2 y 3 veces el límite superior normal o si están presentes elevaciones de ALT de más de 3 veces el límite superior normal. En estos casos se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

debe administrar colestiramina o carbón activado para una reducción más rápida de los niveles del metabolito activo A771726.

Se han informado pocos casos de daño hepático grave durante el tratamiento con leflunomida, en casos aislados con consecuencia fatal. La mayoría de los casos ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Sin embargo la relación causal con leflunomida no se ha establecido y múltiples factores de confusión estuvieron presentes en la mayoría de los casos, se considera fundamental que las recomendaciones de monitoreo sean seguidas estrechamente.

- **Sistema hematopoyético e inmune**

El riesgo de ocurrencia de reacciones hematológicas está aumentado en pacientes con anemia pre existente, leucopenia y/o trombocitopenia como también en pacientes con función medular deteriorada o aquellos en riesgo de supresión medular (léase Interacciones).

Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida se debe realizar un hemograma completo, incluyendo recuento diferencial de glóbulos blancos y plaquetas, como también mensualmente durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego cada 6 – 8 semanas.

Se debe efectuar monitoreo hematológico frecuente (hemograma completo, incluyendo recuento diferencial de células blancas y plaquetas) en:

- Pacientes con tratamiento concomitante o reciente con inmunosupresores o drogas hematotóxicas, y cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichas sustancias sin un periodo de lavado.
- Pacientes con historia de anormalidades hematológicas relevantes.
- Pacientes con anormalidades hematológicas relevantes basales debido a causas distintas a la enfermedad artrítica.

Considerar las acciones recomendadas en "Precauciones / Generales" en caso de reacciones hematológicas severas.

Debido a su potencial de inmunosupresión, a pesar de que no hay experiencia clínica, leflunomida no se recomienda para pacientes con:

- Inmunodeficiencia severa (ej. SIDA),
- Deterioro significativo de la función medular,
- Infecciones graves.

- **Infecciones**

Medicamentos como leflunomida con potencial inmunosupresor pueden hacer a los pacientes más susceptibles a infecciones, incluyendo las oportunistas (ver también reacciones adversas). Estas pueden ser de naturaleza más severa y, por lo tanto, necesitar tratamiento temprano y enérgico.

En el evento que ocurrieran infecciones graves, puede ser necesario suspender el tratamiento con leflunomida y aplicar un procedimiento de lavado como el descrito en la Sección Embarazo.

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

- **Aparato Respiratorio**

Durante el tratamiento con leflunomida, en raras oportunidades, se ha reportado enfermedad pulmonar intersticial. (Léase "Reacciones adversas"). El riesgo de su ocurrencia es mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, se trata de una enfermedad potencialmente fatal, que puede presentarse durante el tratamiento, en forma aguda. Los síntomas pulmonares como tos y disnea, pueden ser motivo para discontinuar el tratamiento y requerir investigación posterior

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

- **Neuropatía periférica**

Han sido reportados casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con leflunomida.

La mayoría de los pacientes se recuperaron después de la discontinuación del tratamiento con leflunomida, pero en algunos pacientes los síntomas fueron persistentes.

El riesgo de neuropatía periférica puede incrementarse en mayores de 60 años, medicaciones neurotóxicas concomitantes, y diabetes. Si un paciente que toma leflunomida desarrolla neuropatía periférica, considerar la discontinuación de la terapia y efectuar el procedimiento de eliminación de la droga como se describe en "Embarazo".

- **Deterioro renal**

Por el momento no hay disponible suficiente experiencia para efectuar recomendaciones específicas de dosis para pacientes con daño renal. Se debe tener precaución al administrar leflunomida en esta población. Se debe considerar que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se une fuertemente a proteínas.

- **Reacciones cutáneas**

En pacientes tratados con leflunomida se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección Reacciones adversas). Si un paciente que toma leflunomida desarrolla cualquiera de estas reacciones a la piel, el tratamiento debe ser suspendido e inmediatamente se deben instaurar procedimientos de lavado. (ver sección Sobredosis).

- **Presión sanguínea**

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

- **Uso en hombres**

La información disponible no sugiere que leflunomida pueda estar asociada con riesgo aumentado de toxicidad fetal transmitida por el hombre. Sin embargo, estudios en animales para evaluar este riesgo específico no se han efectuado. Para minimizar cualquier posible riesgo, hombres que deseen ser padres deben considerar discontinuar el uso de leflunomida y efectuar el procedimiento de lavado descrito en la sección Embarazo.

INTERACCIONES

- Podría haber incremento de eventos adversos en caso de uso reciente o concomitante de drogas hepatotóxicas (incluido alcohol), sustancias hematotóxicas o inmunosupresoras. Esto también debe considerarse cuando el tratamiento con leflunomida sea seguido de dichas sustancias sin un periodo de lavado. Ver "Precauciones".
- Metotrexato: En un estudio pequeño (n=30) en pacientes con AR con administración de la combinación leflunomida (10 a 20 mg por día) y metotrexato (10 a 25 mg por semana), se observó en 5 de 30 pacientes alza de 2 a 3 veces los valores de enzimas hepáticas. Todas las alzas fueron reversibles, 2 continuando con ambas drogas y 3 luego de discontinuar leflunomida. En 5 pacientes fue identificado un aumento > 3 veces. Estas también fueron reversibles, 2 continuando con ambas drogas y 3 luego de discontinuar leflunomida. Por ende, a pesar, de que en general, no es necesario un periodo de espera cuando se cambia desde leflunomida a metotrexato, se recomienda monitoreo estrecho de enzimas hepáticas en la fase inicial luego del cambio.
- -Vacunas: 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. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

prolongada vida media de leflunomida, debe considerarse cuando se contemple la administración de una vacuna viva luego de suspender leflunomida.

- Warfarina: ha habido reporte de casos de aumento del tiempo de protrombina, cuando leflunomida y warfarina se administran conjuntamente. Por lo tanto, cuando se co-administre warfarina, se recomienda estrecho seguimiento y monitoreo del INR.
- Alimentos: el grado de absorción de leflunomida no se ve afectado con los 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. Un estudio de interacción *in vivo* con leflunomida y cimetidina (inhibidor débil no específico del citocromo P450(CYP)) ha demostrado falta de un impacto significativo sobre la exposición de A771726.

Luego de la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos que recibían dosis múltiple de rifampicina (inductor no específico del citocromo P450) los niveles pico de A771726 aumentaron alrededor de un 40% mientras que el AUC no cambió significativamente. El mecanismo de ese efecto es desconocido.

Con dosis múltiples, puede ser necesario considerar el potencial de que los niveles de leflunomida continúen aumentando si el paciente continuará recibiendo 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 secciones Embarazo y Sobredosis.

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), no fue demostrada interacción farmacocinética en 12 pacientes con leflunomida (10 a 20 mg por día) y metotrexato (un sustrato de BCRP; 10 a 25 mg por semana).

- Estudios *in vivo* mostraron ausencia de interacción significativa entre leflunomida y los anticonceptivos trifásicos orales. En un estudio en el cual se administró leflunomida concomitantemente con un anticonceptivo trifásico oral que contenía 30 µg de etinilestradiol a voluntarias sanas, no hubo reducción de la actividad anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 estuvo dentro de los rangos esperados. Se observó una interacción farmacocinética con los anticonceptivos orales 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 excluidas para leflunomida en las dosis recomendadas, los siguientes resultados y recomendaciones del estudio deben considerarse en los pacientes tratados con leflunomida:

Efecto sobre repaglinida (sustrato de CYP2C8): Hubo un aumento en C_{max} y AUC promedio de repaglinida (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, se recomienda el seguimiento de los pacientes con uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, ya que pueden tener una mayor exposición.

Efecto sobre cafeína (sustrato de CYP1A2): Las dosis repetidas de A771726 disminuyeron significativamente la C_{max} y el AUC de cafeína (sustrato de CYP1A2) en un 18% y 55%, respectivamente, lo que sugiere que A771726 puede ser un inductor débil de CYP1A2 *in vivo*. Por lo tanto, los fármacos metabolizados por el CYP1A2 (por ejemplo, duloxetine, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Efecto sobre el transportador de sustratos de aniones orgánicos 3 (OAT3): Hubo un aumento en C_{max} y AUC media de cefaclor (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 de transporte de sustratos de aniones orgánicos B1 polipéptido y B3 (OATP1B1/B3): Hubo un aumento en C_{max} y AUC promedio de rosuvastatina (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 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 anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg y levonorgestrel 0,15 mg): Hubo un aumento en C_{max} y AUC₀₋₂₄ promedio de etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces, respectivamente) y C_{max} y AUC₀₋₂₄ de levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras dosis repetidas de A771726. Si bien no se espera que esta interacción impacte negativamente a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe tener en consideración el tipo de tratamiento anticonceptivo oral.

Efecto sobre 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 warfarina sola. Por lo tanto, cuando se administra warfarina, se recomienda estrecho seguimiento y monitoreo del INR.

Interferencia con análisis de laboratorio: léase "Reacciones adversas".

EMBARAZO

No se realizaron estudios clínicos para evaluar leflunomida en mujeres embarazadas. Sin embargo, el A771726 es teratogénico en ratas y conejos, y podría causar daño fetal en humanos.

La leflunomida está contraindicada en mujeres embarazadas o en mujeres con capacidad reproductiva que no usen métodos anticonceptivos confiables durante y después del tratamiento [deben continuarlos mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo (A771726) estén por sobre 0,02 mg/l (ver también "Interacciones")]. Debe descartarse el embarazo antes de iniciar el tratamiento con leflunomida.

La paciente debe ser advertida de que si que si hay retraso menstrual o sospeche embarazo, deberá avisar inmediatamente a su médico a fin de realizar un análisis. Si el test de embarazo diera positivo, el médico y la paciente deberán analizar el riesgo. Es posible que la disminución rápida del nivel sanguíneo del metabolito activo – según el procedimiento de eliminación que se describe más abajo – a la primera demora de la menstruación pudiera hacer decrecer el riesgo debido a leflunomida para el feto.

En caso de que una mujer esté recibiendo leflunomida y planee un embarazo, se recomienda realizar alguno de los siguientes procedimientos de depuración:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

- Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día por un período de 11 días.
- Luego de suspender el tratamiento con leflunomida, administrar 50 g de carbón activado 4 veces al día por un período de 11 días.

Los 11 días no necesitan ser consecutivos a menos que sea necesario bajar rápidamente el nivel plasmático de A771726.

Independientemente del método de depuración utilizado, se debe verificar que el nivel plasmático del A771726 sea inferior a 0,02 mg/l en dos análisis a realizar con un intervalo de al menos 14 días entre uno y otro. Según la información disponible, niveles del metabolito activo inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml) en plasma humano tendrían riesgo mínimo.

Si no se realiza el procedimiento de depuración de la droga, podría llevar hasta 2 años alcanzar niveles de A771726 inferiores a 0,02 mg/l (dependiendo de la variación individual para la depuración de la droga). Sin embargo, también después de tal período de espera, se requiere verificar que los niveles de A771726 sean inferiores a 0,02 mg/l por dos análisis a realizar con al menos 14 días de intervalo entre uno y otro.

Si la observancia de un período de espera de aproximadamente 2 años manteniendo métodos de anticoncepción confiable se considera poco viable, es aconsejable instituir un procedimiento de depuración a manera de profilaxis.

No se puede garantizar que el uso de anticonceptivos orales provea de anticoncepción confiable durante el período de realización de los procesos de depuración con colestiramina o carbón activado. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

En la sección Farmacocinética se describen defectos de nacimiento u otros resultados adversos del embarazo que ocurrieron en mujeres que inadvertidamente se embarazaron mientras tomaban leflunomida durante el primer trimestre del embarazo, por cualesquier extensión de tiempo.

LACTANCIA

Los estudios en animales indican que leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. No se sabe, sin embargo, si leflunomida o sus metabolitos son excretados en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar mientras estén recibiendo leflunomida. Debe resolverse entre continuar con el amamantamiento o iniciar el tratamiento con leflunomida, considerando la importancia de la droga para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Se han clasificado en relación con la frecuencia esperada de ocurrencia en: muy frecuente: $\geq 10\%$, frecuentes = 1-10 % de los pacientes; infrecuentes = 0,1 – 1% de los pacientes; raros = 0,01% - 0,1 % de los pacientes; muy raros = 0,01% de los pacientes o menos; frecuencia desconocida.

- **Sistema gastrointestinal/ hepático**

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones de la mucosa oral (ej. estomatitis aftosa, úlceras bucales) dolor abdominal, elevación de parámetros hepáticos (ej. transaminasas, menos frecuente fosfatasa alcalina, gama-GT, bilirrubina), colitis incluyendo colitis microscópica.

Raros: hepatitis, ictericia/ colestasis.

Muy raros: daño hepático grave como falla hepática y necrosis hepática aguda, que puede ser fatal. Pankreatitis.

- **Sistema cardiovascular**

Frecuente: incremento de la presión sanguínea

Frecuencia desconocida: Hipertensión pulmonar.

- **Sistema hematológico y linfático**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Frecuentes: leucopenia con recuento leucocitario $> 2 \times 10^9/l$ ($> 2 \text{ g/l}$)

Infrecuentes: anemia, trombocitopenia con recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ ($< 100 \text{ g/l}$)

Raros: leucopenia con recuento leucocitario $< 2 \times 10^9/l$ ($< 2 \text{ g/l}$), eosinofilia. Pancitopenia.

El uso reciente, concomitante o consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos puede asociarse con un riesgo aumentado de efectos hematológicos.

- **Sistema nervioso**

Frecuentes: cefalea, mareos, parestesia.

Infrecuentes: trastornos del gusto, ansiedad.

Muy raros: Neuropatía periférica.

- **Reacciones alérgicas, piel y apéndices**

Frecuentes: reacciones alérgicas leves (incluyendo rash maculopapular y otros tipos de rash), prurito, eczema, piel seca, caída del cabello aumentada.

Infrecuentes: urticaria.

Muy raros: reacción anafiláctica/oidea severas.

Síndrome Stevens - Johnson, (eritema multiforme de tipo mayor), necrosis tóxica epidérmica. En los casos reportados hasta el momento, no se ha podido establecer una relación causal con el tratamiento con leflunomida, pero no puede ser excluida.

Muy Raro: Vasculitis, inclusive del tipo necrotizante cutáneo. Debido a la enfermedad subyacente, no se ha podido establecer una relación causal.

- **Infecciones**

Raro: Infecciones graves y sepsis, que podrían ser fatales.

La mayoría de los casos reportados fueron confundidos debido al tratamiento inmunosupresor concomitante y/o enfermedad co mórbida, los que- además de la enfermedad reumatoide - predisponen al paciente a las infecciones.

Los medicamentos con potencial inmunosupresor, tal es el caso de leflunomida, pueden incrementar la susceptibilidad a infecciones, incluyendo las oportunistas (ver precauciones).

La incidencia de rinitis y bronquitis (5% vs 2%) y neumonía (3% vs 0%) fue levemente mayor en pacientes tratados con la droga en estudios clínicos con leflunomida comparado con placebo, mientras que el promedio de la incidencia total de infecciones fue comparable.

- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Raro: Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial), que puede ser fatal.

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

Frecuencia desconocida: Lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o empeoramiento de la psoriasis. Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

- **Otros**

Frecuentes: pérdida de peso, astenia

Infrecuentes: hipokalemia.

Puede ocurrir hiperlipidemia leve. Los niveles de ácido úrico usualmente disminuyen, debido a un efecto uricosúrico. Otros hallazgos de laboratorio posibles, cuya relevancia clínica no ha sido establecida incluyen: pequeños incrementos en LDH, CK, y pequeña disminución en fosfato.

Bajo el tratamiento de leflunomida se ha reportado como evento adverso, tendosinovitis y ruptura de tendón, sin embargo, no se ha establecido su relación causal.

No se puede excluir una disminución marginal (reversible) de la concentración espermática, el recuento total y motilidad rápida progresiva de los espermatozoides

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

El riesgo de malignidad, particularmente desórdenes linfoproliferativos, también es sabido que aumentan con el uso de drogas inmunosupresoras.

SOBREDOSIFICACIÓN

- **Síntomas**

Hay informes de sobredosificación crónica en pacientes que tomaron Arava® en dosis diarias hasta cinco veces superiores a la dosis recomendada. También se dispone de informes de sobredosis aguda en adultos y niños. En la mayoría de los reportes de sobredosificación no hubo informe de eventos adversos. Los eventos adversos informados fueron consistentes con el perfil de seguridad de Arava® (ver "Reacciones adversas"). Los eventos adversos que se observaron con mayor frecuencia fueron diarrea, dolor abdominal, leucopenia, anemia y resultados elevados en los análisis de la función hepática.

- **Manejo**

En caso de intoxicación o sobredosificación, se debe administrar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. La administración oral de colestiramina a la dosis de 8 g/3 veces por día durante 24 horas a tres voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 en aproximadamente el 40% en 24 horas y en el 49-65% en 48 horas.

La administración de carbón activado (polvo en suspensión) oral o vía nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) demostró reducir las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas.

Los procedimientos de lavado pueden repetirse si es clínicamente necesario.

Los estudios realizados tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal crónica ambulatoria indican que el metabolito primario – el A771726 – de leflunomida no es dializable.

ABUSO Y DEPENDENCIA

ARAVA no tiene potencial conocido de abuso o dependencia.

PROCEDIMIENTO DE ELIMINACIÓN DE DROGA

Se recomienda el siguiente procedimiento de eliminación de la droga para alcanzar niveles plasmáticos no detectables menores de 0,02 mg/L (0,02 µg/ml) tras la suspensión del tratamiento con ARAVA:

1. Se administran 8 g de colestiramina 3 veces al día durante un periodo de 11 días (los 11 días no necesitan ser consecutivos a menos que se requiera disminuir niveles plasmáticos muy rápido).
2. Verificar niveles plasmáticos menores de 0,02 mg/L (0,02 µg/ml) por dos pruebas separadas a lo menos con intervalo de 14 días. Si los niveles plasmáticos son mayores de 0,02 mg/L, se debe considerar tratamiento adicional con colestiramina.

Sin el procedimiento de eliminación de droga, el alcanzar niveles de M1 menores de 0,02 µg/ml puede demorar 2 años debido a la variación individual en el clearance de la droga.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

MECANISMO DE ACCIÓN

Leflunomida es un DMARD ("droga antirreumática modificadora de la enfermedad") con propiedades antiproliferativas. En estudios realizados, la gran mayoría de los pacientes usaban concomitantemente AINEs o bajas dosis de corticosteroides.

El metabolito activo de leflunomida (A771726) retarda el avance de las células objetivo a través de las diferentes fases del ciclo celular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

In vitro, después de estimulación mitógena, el A771726 inhibe la proliferación de las células T y la síntesis del DNA (el A771726 actúa al nivel del camino de biosíntesis de la pirimidina, se une e inhibe a la enzima humana dihidroorotato-deshidrogenasa). Estos datos sugieren que - *in vivo* - a las concentraciones alcanzables por los pacientes que reciben leflunomida, podría estar inhibida la síntesis de pirimidina en los linfocitos y en otras poblaciones celulares de división rápida.

Estudios post comercialización

Un estudio multicéntrico, randomizado, controlado evaluó la tasa de eficacia de la respuesta clínica en pacientes no tratados previamente con DMARD (n=121) con AR temprana tratados con leflunomida, utilizando el criterio ACR20 evaluado en tres meses como el criterio principal en dos grupos de régimen de tratamiento de dosis inicial (con y sin dosis de carga). Durante los primeros tres días del período de tratamiento doble ciego, dos grupos paralelos recibieron 20 mg o 100 mg de leflunomida combinada con placebo. El período inicial fue seguido por un período de mantenimiento abierto de tres meses, durante el cual ambos grupos recibieron leflunomida 20 mg al día. La eficacia de la leflunomida fue confirmada en este estudio, pero no se observó incremento del beneficio general en la población estudiada con el uso de régimen de dosis de carga.

Al final del estudio, la tasa de respuesta ACR20 fue del 58,5% en el grupo con dosis de carga, versus el 77% en el grupo sin dosis de carga (p=0,025). Para el resultado de variables secundarias analizadas (ACR50, ACR70; DAS28), no se observaron diferencias significativas en el resultado entre los dos grupos de tratamiento en un umbral de probabilidad de 0,05. En más de la mitad de los sujetos, la respuesta clínica se observa durante el primer mes de tratamiento, sin diferencia significativa a 30 días entre los grupos de tratamiento para todos los criterios de eficacia.

Los datos de seguridad obtenidos de ambos grupos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de leflunomida, sin embargo la incidencia de eventos adversos gastrointestinales y la elevación de las enzimas hepáticas tendió a ser mayor en los pacientes que recibieron dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

FARMACOCINÉTICA

La leflunomida se transforma rápidamente en su metabolito activo (A771726) por metabolismo de primer-paso (apertura de anillo) en las paredes del intestino y en el hígado. En estudios con ¹⁴C-leflunomida radiomarcada, el único metabolito radiomarcado detectado en plasma fue el A771726. Este metabolito es responsable esencial de toda la actividad *in vivo* de Arava®. Prácticamente no se detectó nada de "leflunomida tal cual" en plasma, orina y heces.

Absorción. Los datos de excreción del estudio ¹⁴C indicaron que al menos alrededor del 82 al 95% de la dosis se absorbía. El tiempo requerido para llegar a las concentraciones plasmáticas pico del A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos pico pueden ocurrir entre 1 y 24 horas después de una dosis única. Leflunomida puede administrarse con alimentos. Debido a la muy prolongada vida media del A771726 (aproximadamente 2 semanas), en los estudios clínicos se usó una dosis de carga de 100 mg durante 3 días para facilitar la rápida llegada a las concentraciones plasmáticas de equilibrio dinámico del metabolito. En los estudios de múltiples dosis realizados en pacientes con artritis reumatoidea, los parámetros farmacocinéticos del A771726 fueron lineales en el rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos estudios, el efecto clínico estuvo íntimamente relacionado con la concentración plasmática del A771726 y con la dosis diaria de leflunomida.

Distribución. En plasma humano, el A771726 se liga ampliamente a proteínas (albúmina). La fracción no ligada es aproximadamente 0,62%. La unión a proteínas del A771726 es lineal en el rango de concentraciones terapéuticas. La unión del A771726 estuvo apenas reducida y fue más variable en plasma en los pacientes con artritis reumatoidea o con insuficiencia renal crónica. La importante unión a proteínas del A771726 podría conducir al desplazamiento de otras drogas de alta-unión. Los estudios con warfarina demostraron que no hay interacción. Ibuprofeno y diclofenaco no desplazaron al A771726, mientras que la fracción no ligada del A771726 aumenta 2 a 3 veces en presencia de tolbutamida. El A771726 desplaza a ibuprofeno, diclofenaco y tolbutamida, pero la fracción no ligada de estas drogas se incrementa solamente entre un 10 a 50%. No hay indicios de que estos efectos tengan relevancia clínica. Consistentemente con la amplia unión a proteínas, el A771726 tiene un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARAVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

volumen aparente de distribución bajo (aproximadamente 11 litros). No hay captación preferencial en los eritrocitos.

Metabolismo. La leflunomida se metaboliza a un metabolito primario (A771726) y varios metabolitos menores, entre ellos TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de leflunomida al A771726 y el subsecuente metabolismo del A771726 no es controlado por una única enzima y se ha demostrado que ocurre en las fracciones celulares microsomales y citosólicas. Los estudios de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) y con rifampicina (inductor no específico del citocromo P450) indican que las enzimas CYP están involucradas solo en pequeña proporción en el metabolismo *in vivo* de leflunomida.

Eliminación. La eliminación del A771726 es lenta, con un clearance aparente de aproximadamente 31 ml/h. La vida media de eliminación en pacientes es aproximadamente de 2 semanas. Después de la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad fue excretada en igual proporción por heces (probablemente debido a eliminación biliar) y por orina. El A771726 era aún detectable en orina y heces 36 días después de una administración única. Los metabolitos urinarios más importantes fueron productos glucurónicos derivados de leflunomida (principalmente en las muestras tomadas dentro de las primeras 24 horas) y un derivado ácido-oxalínico del A771726. El principal componente fecal fue el A771726.

Se ha demostrado en el género humano que la administración de una suspensión oral de carbón activado molido o colestiramina lleva a un incremento rápido y significativo en la tasa de eliminación del A771726 que conduce a la declinación de la concentración plasmática (ver "Embarazo" y "Sobredosificación"). Se supone que esto se logra por un mecanismo de diálisis intestinal y/o por la interrupción del reciclado hepático.

Farmacocinética de poblaciones especiales

Pacientes con falla renal: se administró leflunomida como dosis oral única de 100 mg a 3 pacientes en hemodiálisis y a 3 pacientes en diálisis peritoneal continua (DPC). La farmacocinética del A771726 en los pacientes sometidos a DPC mostró ser similar a la de sujetos sanos. Se observó que la eliminación fue más rápida en los sujetos hemodializados, lo que no se debió a la extracción de la droga en el dializado sino al desplazamiento de la unión a proteínas. El análisis cinético poblacional de estos 6 pacientes demostró que, aunque el clearance del A771726 está incrementado en aproximadamente dos veces, la vida-media terminal de eliminación es similar a la de sujetos sanos dado que el volumen de distribución también se encuentra aumentado.

Pacientes con falla hepática: no hay datos disponibles referentes al tratamiento de pacientes con deterioro hepático. El metabolito activo A771726 se liga ampliamente a proteínas y se depura vía metabolismo hepático y secreción biliar. Estos procesos podrían ser afectados por disfunción hepática. Ver "Precauciones".

Edad: no ha sido estudiada la farmacocinética en niños y adolescentes. Los datos de farmacocinética en personas mayores (de más de 65 años) son limitados pero consistentes con los de adultos jóvenes.

Fumadores: en un estudio, los fumadores tuvieron un 38% de aumento del clearance respecto de los no fumadores. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la eficacia clínica entre fumadores y no fumadores.

PRESENTACION

Arava 20 mg: estuche con 30 comprimidos recubiertos.

Arava 100 mg: estuche con blister aluminio/ aluminio con 3 comprimidos recubiertos.

Venta bajo receta Médica

Mayor Información disponible a solicitud en el Departamento Médico de sanofi-aventis de Chile SA.
Teléfono 22366 7014

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL