

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

### 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

~~Leflunomida 10 mg Comprimidos~~

**Solivo comprimidos 20 mg (Leflunomida)** ~~20 mg Comprimidos~~

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

~~Cada comprimido contiene 10 mg de leflunomida~~

Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

Excipientes con efecto conocido

~~Cada comprimido de 10 mg contiene 47.2 mg de lactosa (como lactosa monohidratada).~~

Cada comprimido de 20 mg contiene 94.4 mg de lactosa (como lactosa monohidratada).

**Excipientes c.s.: Lactosa Monohidrato, Almidón Pregelatinizado de maíz, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Estearato de Magnesio.**

~~Para la lista completa de excipientes vea la sección 6.1.~~

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

~~Leflunomida 10 mg Comprimidos~~

~~Comprimido biconvexo redondo, blanco a blanquecino, con bajo relieve de 'EM58' en un lado y liso del otro lado~~

~~Tamaño del comprimido (Diámetro): 6.0 mm~~

Leflunomida 20 mg Comprimidos

Comprimido **sin recubrimiento, triangular**, biconvexo ~~redondo~~, blanco a blanquecino, con bajo relieve de 'EM' en un lado y '59' del otro lado.

Tamaño del comprimido (Diámetro): 7.7 mm X 7.5 mm

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

La leflunomida está indicada para el tratamiento de **la artritis reumatoide activa (AR), para reducir signos y síntomas, inhibir la destrucción articular y mejorar la funcionalidad física.**

**La leflunomida es usada para el tratamiento de la artritis psoriática.**

~~pacientes adultos con:~~

~~• artritis reumatoide activa como "medicamento antirreumático modificador de la enfermedad" (DMARD)~~

~~• artritis psoriásica activa.~~

**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).**

~~El tratamiento reciente o simultáneo con DMARD hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, el metotrexato) puede dar lugar a un mayor riesgo de reacciones adversas graves; por consiguiente, la iniciación del tratamiento con leflunomida debe considerarse cuidadosamente en relación con estos~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

~~aspectos de beneficio/riesgo.~~

~~Además, el cambio de leflunomida a otro DMARD sin seguir el procedimiento de lavado (véase la sección 4.4) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves incluso durante mucho tiempo después del cambio.~~

### 4.2. Posología y método de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas con experiencia en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica.

~~La alanina aminotransferasa (ALT) o la glutamopiruvato transferasa sérica (SGPT) y un recuento completo de células sanguíneas, incluido un recuento diferencial de glóbulos blancos y un recuento de plaquetas, deben comprobarse simultáneamente y con la misma frecuencia:~~

- ~~• antes de iniciar la leflunomida;~~
- ~~• cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y~~
- ~~• cada 8 semanas a partir de entonces (véase la sección 4.4).~~

#### 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..**

**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 leflunomida está previsto para terapias de larga duración.**

#### Posología

- ~~• En la artritis reumatoide: el tratamiento con leflunomida se suele iniciar 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 (véase la sección 5.1).  
La dosis de mantenimiento recomendada es leflunomida 10 mg a 20 mg una vez al día dependiendo de la gravedad (actividad) de la enfermedad.~~
  - ~~• En la 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 leflunomida 20 mg una vez al día (véase la sección 5.1).~~
- ~~El efecto terapéutico suele comenzar después de 4 a 6 semanas y puede mejorar hasta 4 a 6 meses.  
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años.~~

#### Población pediátrica:

No se recomienda el uso de la leflunomida en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en este grupo etario. ~~la artritis reumatoide juvenil (JRA) (véanse las secciones 5.1 y 5.2).~~

#### Ancianos

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

#### Pacientes con daño renal, hepático

**Ver “Precauciones”.**

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)**

### Método de administración

La leflunomida es para uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con una cantidad suficiente de líquido. El grado de absorción de la leflunomida no se ve afectado si se toma con alimentos.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad (especialmente al anterior síndrome de Stevens-Johnson, a la necrólisis epidérmica tóxica, al eritema multiforme) al principio activo, al principal metabolito activo, la teriflunomida, o a cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
- Pacientes con deterioro de la función hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con una función de la médula ósea considerablemente deteriorada o con anemia significativa, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia por causas distintas de la artritis reumatoide o psoriásica.
- Pacientes con infecciones graves (véase la sección 4.4).
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, porque en este grupo de pacientes no se dispone de suficiente experiencia clínica.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un anticonceptivo fiable durante el tratamiento con leflunomida y posteriormente, siempre que los niveles plasmáticos del metabolito activo sean superiores a 0.02 mg/L (véase la sección 4.6). El embarazo debe ser excluido antes de comenzar el tratamiento con leflunomida.
- Las mujeres en período de lactancia (véase la sección 4.6).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso**

No se aconseja la administración concomitante de DMARD hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, el metotrexato).

El metabolito activo de la leflunomida, A771726, tiene una larga vida media, normalmente de 1 a 4 semanas. Pueden producirse graves efectos indeseables (por ejemplo, hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas, véase más adelante), incluso si se ha suspendido el tratamiento con leflunomida. Por consiguiente, cuando se producen tales toxicidades o si por cualquier otra razón es necesario eliminar rápidamente del cuerpo la A771726, hay que seguir el procedimiento de lavado. El procedimiento puede repetirse según sea clínicamente necesario.

Para los procedimientos de lavado y otras acciones recomendadas en caso de embarazo deseado o no deseado, véase la sección 4.6.

### Reacciones hepáticas

Durante el tratamiento con leflunomida se han notificado casos raros de lesiones hepáticas graves, incluidos casos con resultados fatales. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. El co-tratamiento con otros medicamentos hepatotóxicos fue frecuente. Se considera esencial que se cumplan estrictamente las recomendaciones de monitoreo.

La ALT (SGPT) debe ser revisada antes de iniciar la leflunomida y con la misma frecuencia que el recuento completo de células sanguíneas (cada dos semanas) durante los primeros seis meses de tratamiento y cada 8 semanas a partir de entonces.

Para elevaciones de ALT (SGPT) entre 2 y 3 veces el límite superior de lo normal, se puede considerar la reducción de la dosis de 20 mg a 10 mg y el control debe realizarse semanalmente. Si persisten las elevaciones de ALT (SGPT) de más de 2 veces el límite superior de lo normal o si se presentan elevaciones de ALT de más de 3 veces el límite superior de lo normal, se debe suspender la leflunomida e iniciar los procedimientos de periodo de lavado. Se recomienda mantener la vigilancia de las enzimas hepáticas tras la interrupción del tratamiento con leflunomida, hasta que los niveles de las enzimas hepáticas se hayan normalizado.

Debido a los posibles efectos hepatotóxicos de los aditivos, se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con leflunomida.

Dado que el metabolito activo de la leflunomida, el A771726, está altamente ligado a las proteínas y se

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)**

elimina a través del metabolismo hepático y la secreción biliar, se espera que los niveles plasmáticos del A771726 aumenten en los pacientes con hipoproteinemia. La leflunomida está contraindicada en los pacientes con hipoproteinemia grave o deterioro de la función hepática (véase la sección 4.3).

### Reacciones hematológicas

Junto con la ALT, se debe realizar un recuento completo de células sanguíneas, incluyendo el diferencial de glóbulos blancos y plaquetas, antes de comenzar el tratamiento con leflunomida, así como cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento y cada 8 semanas a partir de entonces.

En los pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistentes, así como en los pacientes con una función deficiente de la médula ósea o los que corren el riesgo de padecer una supresión de la médula ósea, el riesgo de trastornos hematológicos es mayor. Si se producen esos efectos, se debe considerar la posibilidad de un lavado (véase más abajo) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

En caso de reacciones hematológicas graves, incluida la pancitopenia, la leflunomida y cualquier tratamiento mielosupresor concomitante deben interrumpirse y debe iniciarse un procedimiento de lavado con leflunomida.

**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.**

### Combinaciones con otros tratamientos

El uso de leflunomida con antimaláricos utilizados en enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxicloroquina), oro intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina y otros agentes inmunosupresores, incluidos los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, no se ha estudiado adecuadamente hasta ahora en ensayos aleatorios (con la excepción del metotrexato, véase la sección 4.5). Se desconoce el riesgo asociado al tratamiento combinado, en particular en el tratamiento a largo plazo. Dado que dicha terapia puede dar lugar a una toxicidad aditiva o incluso sinérgica (por ejemplo, hepato- o hematotoxicidad), no se aconseja la combinación con otro DMARD (por ejemplo, el metotrexato).

No se recomienda la administración conjunta de teriflunomida con leflunomida, ya que la leflunomida es el compuesto originario de la teriflunomida.

### Cambio a otros tratamientos

Como la leflunomida tiene una larga persistencia en el cuerpo, un cambio a otro DMARD (por ejemplo, el metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado (véase más adelante) puede plantear la posibilidad de riesgos de aditivos incluso durante mucho tiempo después del cambio (es decir, interacción cinética, toxicidad para los órganos).

## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)**

Similarmente, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, el metotrexato) puede dar lugar a un aumento de los efectos indeseables; por consiguiente, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse cuidadosamente en relación con estos aspectos de beneficio/riesgo y se recomienda una vigilancia más estrecha en la fase inicial después del cambio.

### Reacciones en la piel

En caso de estomatitis ulcerosa, la administración de la leflunomida debe suspenderse. Se ha informado de casos muy raros de síndrome de Stevens Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones cutáneas y/o mucosas que hagan sospechar que se trata de reacciones tan graves, la leflunomida y cualquier otro tratamiento posiblemente asociado debe ser suspendido, y se debe iniciar inmediatamente un procedimiento de lavado con leflunomida. En tales casos es esencial un lavado completo. En tales casos la reexposición a la leflunomida está contraindicada (véase la sección 4.3).

Se han notificado casos de psoriasis pustulosa y empeoramiento de la psoriasis tras el uso de leflunomida. El retiro del tratamiento puede considerarse teniendo en cuenta la enfermedad del paciente y sus antecedentes.

### Infecciones

Se sabe que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras, como la leflunomida, pueden hacer que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones, incluidas las oportunistas. Las infecciones pueden ser de naturaleza más grave y, por lo tanto, pueden requerir un tratamiento temprano y enérgico. En caso de que se produzcan infecciones graves y no controladas, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y administrar un procedimiento de lavado como se describe a continuación.

Se han notificado casos raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes que reciben leflunomida entre otros inmunosupresores.

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar la tuberculosis activa e inactiva ("latente"), según las recomendaciones locales. Esto puede incluir la historia clínica, un posible contacto previo con la tuberculosis y/o una prueba de detección adecuada, como una radiografía de pulmón, una prueba de tuberculina y/o una prueba de liberación de interferón-gamma, según corresponda. Se recuerda a los prescriptores el riesgo de los resultados de la prueba cutánea de la tuberculina con falso negativo, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes con un historial de tuberculosis deben ser cuidadosamente monitoreados debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

### Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se han notificado enfermedades pulmonares intersticiales, así como raros casos de hipertensión pulmonar (véase la sección 4.8). El riesgo de que se produzcan puede aumentar en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es un trastorno potencialmente mortal, que puede presentarse de forma aguda durante el tratamiento. Los síntomas pulmonares, como la tos y la disnea, pueden ser una razón para suspender el tratamiento y para seguir investigando, según proceda.

### Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben leflunomida. La mayoría de los pacientes mejoraron después de suspender la leflunomida. Sin embargo, hubo una amplia variabilidad en el resultado final, es decir, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. La edad mayor de 60 años, los medicamentos neurotóxicos concomitantes y la diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que toma leflunomida desarrolla una neuropatía periférica, considere la posibilidad de interrumpir el tratamiento con leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (véase la sección 4.4).

### Colitis

Se ha informado de la existencia de colitis, incluida la colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida. En los pacientes en tratamiento con leflunomida que presentan diarrea crónica inexplicable deben realizarse procedimientos de diagnóstico apropiados.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

### Presión arterial

La presión arterial debe ser revisada antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y periódicamente a partir de entonces.

### 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.**

### Procreación (recomendaciones para los hombres)

Los pacientes varones deben ser conscientes de la posible toxicidad fetal mediada por el hombre. También debe garantizarse una anticoncepción fiable durante el tratamiento con leflunomida.

No hay datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal masculina. Sin embargo, no se han realizado estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier posible riesgo, los hombres que deseen ser padres de un niño deben considerar dejar de usar la leflunomida y tomar colestiramina 8 g 3 veces al día durante 11 días o 50 g de carbón activado en polvo 4 veces al día durante 11 días.

En cualquiera de los dos casos, la concentración plasmática del A771726 se mide entonces por primera vez. De ahí en adelante, la concentración plasmática del A771726 debe determinarse de nuevo tras un intervalo de al menos 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas están por debajo de 0.02 mg/L, y después de un período de espera de al menos 3 meses, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

### Procedimiento de lavado

La colestiramina 8 g se administra 3 veces al día. Alternativamente, 50 g de carbón activado en polvo se administra 4 veces al día. La duración de un lavado completo suele ser de 11 días. La duración puede ser modificada dependiendo de variables clínicas o de laboratorio.

### Lactosa

La leflunomida contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

### Interferencia con la determinación de los niveles de calcio ionizado

La medición de los niveles de calcio ionizado podría mostrar valores falsamente disminuidos durante el tratamiento con leflunomida y/o teriflunomida (el metabolito activo de la leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado utilizado (por ejemplo, analizador de gases en la sangre). Por lo tanto, es necesario cuestionar la probabilidad de que se observe una disminución de los niveles de calcio ionizado en los pacientes sometidos a tratamiento con leflunomida o teriflunomida. En caso de que las mediciones sean dudosas, se recomienda determinar la concentración de calcio sérico ajustado de albúmina total.

## **4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

El aumento de los efectos indeseables puede producirse en caso de uso reciente o concomitante de medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos, o cuando el tratamiento con leflunomida va seguido de esos medicamentos sin un período de lavado (véase también la orientación relativa a la combinación con otros tratamientos, sección 4.4). Por consiguiente, se recomienda un monitoreo más estrecho de las enzimas hepáticas y los parámetros hematológicos en la fase inicial después del cambio.

### Metotrexato

En un pequeño estudio (n=30) con coadministración 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 en las enzimas hepáticas en 5 de 30 pacientes. Todas las elevaciones se resolvieron, 2 con la continuación de ambos medicamentos y 3 después de la suspensión de la leflunomida. Se observó un aumento de más del triple en otros 5 pacientes. Todos ellos también se resolvieron, 2 con la continuación de ambos medicamentos

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

y 3 después de la suspensión de la leflunomida.

En los pacientes con artritis reumatoide, no se demostró ninguna interacción farmacocinética entre la leflunomida (10 a 20 mg por día) y el metotrexato (10 a 25 mg por semana).

### Vacunas

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en el tratamiento con leflunomida. Sin embargo, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas atenuadas. La larga vida media de la leflunomida debe considerarse cuando se contemple la administración de una vacuna viva atenuada después de suspender la leflunomida.

### La warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos

Ha habido informes de casos de aumento del tiempo de protrombina, cuando se administraron conjuntamente la leflunomida y la warfarina. En un estudio de farmacología clínica se observó una interacción farmacodinámica con la warfarina con el A771726 (véase más adelante). Por lo tanto, cuando se coadministra warfarina u otro anticoagulante de cumarina, se recomienda un seguimiento y monitoreo cercano de la proporción normalizada internacional (INR).

### AINES/Corticoesteroides

Si el paciente ya está recibiendo antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y/o corticoides, éstos pueden continuar después de comenzar con la leflunomida.

### Efecto de otros medicamentos en la leflunomida:

#### *Colestiramina o carbón activado*

Se recomienda que los pacientes que reciben leflunomida no sean tratados con colestiramina ni con carbón activado en polvo porque ello produce una disminución rápida y significativa de la concentración de plasma A771726 (el metabolito activo de la leflunomida; véase también la sección 5). Se cree que el mecanismo es por la interrupción del reciclaje enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal de A771726.

#### *Inhibidores e inductores del CYP450*

Los 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 la leflunomida. Un estudio de interacción in vivo con la leflunomida y la cimetidina (inhibidor débil no específico del citocromo P450 (CYP)) ha demostrado la ausencia de un impacto significativo en la exposición al A771726. Tras la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos que recibían múltiples dosis de rifampicina (inductor inespecífico del citocromo P450), los niveles máximos del A771726 aumentaron aproximadamente un 40 %, mientras que el AUC no se modificó significativamente. El mecanismo de este efecto no está claro.

### Efecto de la leflunomida en otros productos medicinales:

#### *Anticonceptivos orales*

En un estudio en el que se administró leflunomida concomitantemente con una píldora anticonceptiva oral trifásica que contenía 30 µg de etinilestradiol a mujeres voluntarias sanas, no hubo reducción de la actividad anticonceptiva de la píldora, y la farmacocinética del A771726 estuvo dentro de los límites previstos. Se observó una interacción farmacocinética con los anticonceptivos orales con el A771726 (véase más abajo).

Se realizaron los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con el A771726 (principal metabolito activo de la leflunomida). Dado que no se pueden excluir interacciones farmacológicas similares con la leflunomida en las dosis recomendadas, los siguientes resultados de estudios y recomendaciones deben considerarse en los pacientes tratados con leflunomida:

#### *Efecto sobre la repaglinida (sustrato CYP2C8)*

Hubo un aumento de la media de repaglinida C<sub>max</sub> y AUC (1.7 y 2.4 veces, respectivamente), tras la repetición de dosis de A771726, lo que sugiere que el A771726 es un inhibidor del CYP2C8 in vivo. Por lo tanto, se recomienda vigilar a los pacientes con uso concomitante de productos medicinales metabolizados por el CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, ya que pueden tener una mayor exposición.

#### *Efecto sobre la cafeína (sustrato CYP1A2)*

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

Las dosis repetidas de A771726 disminuyeron la media de Cmax y AUC de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18 % y un 55 %, respectivamente, lo que sugiere que el A771726 puede ser un débil inductor de CYP1A2 in vivo. Por lo tanto, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (como la duloxetina, el alosetrón, la teofilina y la tizanidina) deben utilizarse con precaución durante el tratamiento, ya que podría reducir la eficacia de esos productos.

### *Efecto sobre los sustratos del transportador orgánico de aniones 3 (OAT3)*

Hubo un aumento del cefaclor Cmax promedio y del AUC (1.43 y 1.54 veces, respectivamente), tras la repetición de dosis de A771726, lo que sugiere que el A771726 es un inhibidor de la OAT3 in vivo. Por lo tanto, cuando se administra juntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato y zidovudina, se recomienda precaución.

### *Efecto sobre los sustratos de BCRP (Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama) y/o anión orgánico que transporta el polipéptido B1 y B3 (OATP1B1/B3)*

Hubo un aumento de la rosuvastatina Cmax y AUC medias (2.65 y 2.51 veces, respectivamente), después de dosis repetidas de A771726. Sin embargo, no se observó ningún efecto aparente de este aumento de la exposición a la rosuvastatina en plasma sobre la actividad de la reductasa HMG-CoA. Si se utilizan conjuntamente, la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg una vez al día. En el caso de otros sustratos de la BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y de la familia de la OATP, especialmente los inhibidores de la reductasa HMG-CoA (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración concomitante también debe realizarse con precaución. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar los signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de estos medicamentos.

### *Efecto sobre los anticonceptivos orales (0.03 mg de etinilestradiol y 0.15 mg de levonorgestrel)*

Se registró un aumento de la media de etinilestradiol Cmax y AUC<sub>0-24</sub> (1.58 y 1.54 veces, respectivamente) y de levonorgestrel Cmax y AUC<sub>0-24</sub> (1.33 y 1.41 veces, respectivamente) tras repetidas dosis de A771726. Si bien no se espera que esta interacción tenga efectos adversos en la eficacia de los anticonceptivos orales, debe considerarse el tipo de tratamiento con anticonceptivos orales.

### *Efecto sobre la warfarina (sustrato CYP2C9)*

Las dosis repetidas de A771726 no tuvieron ningún efecto en la farmacocinética de la S-warfarina, lo que indica que el A771726 no es un inhibidor ni un inductor del CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25 % en la proporción normalizada internacional máxima (INR) cuando el A771726 se administró juntamente con la warfarina en comparación con la warfarina sola. Por lo tanto, cuando se coadministra la warfarina, se recomienda un seguimiento y monitoreo cercano del INR.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Se sospecha que el metabolito activo de la leflunomida, A771726, causa graves defectos congénitos cuando se administra durante el embarazo. La leflunomida está contraindicada en el embarazo (véase la sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo (véase "período de espera" más adelante) o hasta 11 días después del tratamiento (véase la abreviatura "período de lavado" más adelante).

Se debe informar a la paciente de que si hay algún retraso en el inicio de la menstruación o cualquier otra razón para sospechar un embarazo, debe notificar inmediatamente al médico para que realice una prueba de embarazo y, si resulta positiva, el médico y la paciente deben discutir el riesgo para el embarazo. Es posible que la rápida disminución del nivel del metabolito activo en la sangre, mediante el establecimiento del procedimiento de eliminación de la droga que se describe a continuación, en el primer retraso de la menstruación pueda reducir el riesgo para el feto de la leflunomida.

En un pequeño estudio prospectivo realizado en mujeres (n=64) que quedaron embarazadas inadvertidamente mientras tomaban leflunomida durante no más de tres semanas después de la



## **FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)**

concepción y seguido de un procedimiento de eliminación del fármaco, no se observaron diferencias significativas ( $p=0.13$ ) en la tasa general de defectos estructurales importantes (5.4 %) en comparación con cualquiera de los grupos de comparación (4.2 % en el grupo emparejado con la enfermedad [ $n=108$ ] y 4.2 % en mujeres embarazadas sanas [ $n=78$ ]).

Para las mujeres que reciben tratamiento con leflunomida y que desean quedar embarazadas, se recomienda uno de los siguientes procedimientos para comprobar que el feto no está expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración objetivo inferior a 0.02 mg/L):

### *Período de espera*

Se puede esperar que los niveles de plasma del A771726 estén por encima de 0.02 mg/L durante un período prolongado. Se puede esperar que la concentración disminuya por debajo de 0.02 mg/L aproximadamente 2 años después de interrumpir el tratamiento con leflunomida.

Después de un período de espera de 2 años, se mide por primera vez la concentración plasmática del A771726. De ahí en adelante, la concentración plasmática del A771726 debe determinarse de nuevo tras un intervalo de al menos 14 días. Si ambas concentraciones de plasma están por debajo de 0.02 mg/L no se espera ningún riesgo teratogénico.

Para más información sobre la prueba de la muestra, por favor, póngase en contacto con el titular de la autorización de comercialización o su representante local (véase la sección 7).

### *Procedimiento de lavado*

Después de detener el tratamiento con leflunomida:

- La colestiramina 8 g se administra 3 veces al día durante un período de 11 días,
- alternativamente, se administran 50 g de carbón en polvo activado 4 veces al día durante un período de 11 días.

Sin embargo, también después de cualquiera de los procedimientos de lavado, se requiere la verificación mediante 2 pruebas separadas con un intervalo de al menos 14 días y un período de espera de un mes y medio entre la primera aparición de una concentración plasmática inferior a 0.02 mg/L y la fertilización.

A las mujeres con potencial de procrear se les debe informar que se requiere un período de espera de 2 años después de la suspensión del tratamiento antes de que puedan quedar embarazadas. Si se considera que un período de espera de hasta aproximadamente 2 años bajo un anticonceptivo fiable no es práctico, puede ser aconsejable la institución profiláctica de un procedimiento de lavado.

Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden influir en la absorción de estrógenos y progestágenos de tal manera que no se puede garantizar una anticoncepción fiable con anticonceptivos orales durante el procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

### Lactancia materna

Los estudios en animales indican que la leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Las mujeres que amamantan no deben, por lo tanto, recibir leflunomida.

### Fertilidad

Los resultados de los estudios sobre la fertilidad de los animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad de los hombres y las mujeres, pero se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos en dosis repetidas (véase la sección 5.3).

## **4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

En el caso de efectos indeseables como el mareo, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar adecuadamente puede verse afectada. En tales casos, los pacientes deben abstenerse de conducir y utilizar máquinas.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

### 4.8. Efectos no deseados

#### Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más frecuentemente comunicados con la leflunomida son: aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, dolor de cabeza, mareos, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, ulceración de la boca), dolor abdominal, aumento de la caída del cabello, eccema, erupción cutánea (incluida la erupción maculopapular), prurito, sequedad de la piel, tenosinovitis, aumento de la CPK, anorexia, pérdida de peso (generalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), con menor frecuencia gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

Las frecuencias se definen como:

Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), desconocido (no puede ser estimada con los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan en orden de severidad decreciente.

#### *Infecciones e infestaciones*

Raro: infecciones graves, incluida la sepsis que puede ser mortal

Al igual que otros agentes con potencial inmunosupresor, la leflunomida puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas (véase también la sección 4.4). Así pues, la incidencia general de las infecciones puede aumentar (en particular de la rinitis, la bronquitis y la neumonía).

#### *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)*

El riesgo de malignidad, en particular de trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunos agentes inmunosupresores.

#### *Trastornos del sistema sanguíneo y linfático*

Común: leucopenia (leucocitos  $> 2$  G/L)

Poco común: anemia, trombocitopenia leve (plaquetas  $< 100$  G/L)

Raro: pancitopenia (probablemente por el mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucocitos  $< 2$  G/L), eosinofilia

Muy raro: agranulocitosis

El uso reciente, concomitante o consecutivo de agentes potencialmente miotóxicos puede estar asociado con un mayor riesgo de efectos hematológicos.

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

Común: reacciones alérgicas leves

Muy raro: reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, vasculitis, incluida la vasculitis necrotizante cutánea

#### *Trastornos de metabolismo y de la nutrición*

Común: Aumento de CPK

Poco común: hipocaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia

Raro: Aumento de LDH

Desconocido: hipuricemia

#### *Trastornos psiquiátricos*

Poco común: ansiedad

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Común: parestesia, dolor de cabeza, mareos, neuropatía periférica

#### *Trastornos cardíacos*

Común: leve aumento de la presión arterial

Raro: aumento severo de la presión arterial

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

Trastornos respiratorios , torácicos y mediastínicos

Raro: enfermedad pulmonar intersticial (incluida la neumonitis intersticial), que puede ser mortal

Desconocido: hipertensión pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Común: colitis, incluida la colitis microscópica, como la colitis linfocítica, la colitis colágena, la diarrea, las náuseas, los vómitos, los trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, ulceración bucal), el dolor abdominal

Poco común: alteraciones del gusto

Muy raro: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Común: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas [especialmente ALT], con menos frecuencia gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)

Raro: hepatitis, ictericia/colestasis

Muy raro: lesión hepática grave, como insuficiencia y necrosis hepáticas aguda que puede ser mortal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: aumento de la pérdida de cabello, eccema, erupción (incluyendo la erupción maculopapular), prurito, piel seca

Poco común: urticaria

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

Desconocido: lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o empeoramiento de la psoriasis

Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Común: tenosinovitis

Poco común: ruptura del tendón

Trastornos renales y urinarios

Desconocido: insuficiencia renal

Trastornos del sistema reproductivo y de los senos

Desconocido: disminuciones marginales (reversibles) de la concentración de espermatozoides, del recuento total de espermatozoides y de la motilidad progresiva rápida

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Común: anorexia, pérdida de peso (generalmente insignificante), astenia

### 4.9. Sobredosis

#### Síntomas

Ha habido informes de sobredosis crónica en pacientes que tomaban leflunomida en dosis diarias de hasta cinco veces la dosis diaria recomendada, e informes de sobredosis aguda en adultos y niños. No hubo eventos adversos reportados en la mayoría de los casos de sobredosis. Los eventos adversos compatibles con el perfil de seguridad de la 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 la colestiramina o el carbón para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral en una dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas a tres voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos del A771726 en aproximadamente un 40 % en 24 horas y en un 49 % a 65 % en 48 horas.

Se ha demostrado que la administración de carbón activado (polvo convertido en una suspensión) por vía oral o por sonda nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) 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 pueden repetirse según sea clínicamente necesario.

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos.  
Código ATC: L04AA13.

##### Farmacología humana

La leflunomida es un agente antirreumático modificador de enfermedades con propiedades antiproliferativas.

##### Farmacología animal

La leflunomida es eficaz en modelos animales de artritis y de otras enfermedades autoinmunes y de trasplante, principalmente si se administra durante la fase de sensibilización. Tiene características inmunomoduladoras/inmunosupresoras, actúa como agente antiproliferativo y muestra lazos antiinflamatorios adecuados. La leflunomida muestra los mejores efectos protectores en modelos animales de enfermedades autoinmunes cuando se administra en la fase temprana de la progresión de la enfermedad.

In vivo, se metaboliza rápidamente y casi por completo a A771726 que es activo in vitro, y se presume que es responsable del efecto terapéutico.

##### Mecanismo de acción

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

##### Eficacia y seguridad clínica

##### Artritis reumatoide

~~La eficacia de la leflunomida en el tratamiento de la artritis reumatoide se demostró en cuatro ensayos controlados (uno en la fase II y tres en la fase III). El ensayo de fase II, estudio YU203, asignó al azar a 402 sujetos con artritis reumatoide activa a un placebo (n=102), leflunomida 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) o 25 mg/día (n=104). La duración del tratamiento fue de 6 meses.~~

~~Todos los pacientes de leflunomida en los ensayos de la fase III usaron una dosis inicial de 100 mg durante 3 días. El estudio MN301 asignó al azar a 358 sujetos con artritis reumatoide activa a leflunomida 20 mg/día (n=133), sulfasalazina 2 g/día (n=133), o placebo (n=92). La duración del tratamiento fue de 6 meses. El estudio MN303 fue una continuación opcional a ciegas de 6 meses del MN301 sin el brazo placebo, lo que resultó en una comparación de 12 meses de leflunomida y sulfasalazina.~~

~~El estudio MN302 asignó al azar a 999 sujetos con artritis reumatoide activa a leflunomida 20 mg/día (n=501) o a metotrexato a 7.5 mg/semana aumentando a 15 mg/semana (n=498). La suplementación con folato era opcional y sólo se usaba en el 10 % de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 12 meses.~~

~~El estudio US301 asignó al azar a 482 sujetos con artritis reumatoide activa a leflunomida 20 mg/día (n=182), metotrexato 7.5 mg/semana aumentando a 15 mg/semana (n=182), o placebo (n=118). Todos los pacientes recibieron folato 1 mg dos veces al día. La duración del tratamiento fue de 12 meses.~~

~~La leflunomida en una dosis diaria de al menos 10 mg (10 a 25 mg en el estudio YU203, 20 mg en los estudios MN301 y US301) fue significativamente superior al placebo en la reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en los 3 ensayos controlados con placebo. Las tasas de respuesta del ACR (Colegio Americano de Reumatología) en el estudio YU203 fueron del 27.7 % para el placebo, 31.9 % para 5 mg, 50.5 % para 10 mg y 54.5 % para 25 mg/día. En los ensayos de fase III, las tasas de respuesta ACR para la leflunomida 20 mg/día frente al placebo fueron del 54.6 % frente al 28.6 % (estudio MN301), y del 49.4 % frente al 26.3 % (estudio US301). Después de 12 meses con tratamiento activo, las tasas de respuesta ACR en pacientes con leflunomida fueron del 52.3 % (estudios MN301/303), 50.5 % (estudio MN302) y 49.4 % (estudio US301), comparado con el 53.8 % (estudios MN301/303) en pacientes con sulfasalazina, 64.8 % (estudio MN302), y 43.9 % (estudio US301) en pacientes con metotrexato. En el estudio MN302 la leflunomida fue significativamente menos efectiva que el metotrexato. Sin embargo, en el estudio US301 no se observaron diferencias significativas entre~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

la leflunomida y el metotrexato en los parámetros primarios de eficacia. No se observaron diferencias entre la leflunomida y la sulfasalazina (estudio MN301). El efecto del tratamiento con leflunomida fue evidente al cabo de 1 mes, se estabilizó entre 3 y 6 meses y continuó durante todo el curso del tratamiento.

Un estudio aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos no prioritarios, comparó la eficacia relativa de dos dosis diarias diferentes de mantenimiento de leflunomida, 10 mg y 20 mg. De los resultados se puede concluir que los resultados de eficacia de la dosis de mantenimiento de 20 mg fueron más favorables, en cambio, los resultados de seguridad favorecieron a la dosis de mantenimiento diaria de 10 mg.

### *Población pediátrica:*

La leflunomida se estudió en un único ensayo multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado activamente en 94 pacientes (47 por brazo) con artritis reumatoide juvenil de curso poliarticular. Los pacientes tenían entre 3 y 17 años con un curso poliarticular activo de JRA, independientemente del tipo de inicio, y eran ingenuos con el metotrexato o la leflunomida. En este ensayo, la dosis de carga y la dosis de mantenimiento de leflunomida se basó en tres categorías de peso: <20 kg, 20-40 kg, y >40 kg. Después de 16 semanas de tratamiento, la diferencia en las tasas de respuesta fue estadísticamente significativa a favor del metotrexato para la Definición de mejoría de la JRA (DOI)  $\geq 30\%$  ( $p=0.02$ ). En los encuestados, esta respuesta se mantuvo durante 48 semanas (véase la sección 4.2). El patrón de eventos adversos de la leflunomida y el metotrexato parece ser similar, pero la dosis utilizada en sujetos más livianos dio como resultado una exposición relativamente baja (véase la sección 5.2). Estos datos no permiten recomendar una dosis efectiva y segura.

### *Artritis psoriásica*

La eficacia de la leflunomida se demostró en un estudio controlado, aleatorio y doble ciego 3L01 en 188 pacientes con artritis psoriásica, tratados con 20 mg/día. La duración del tratamiento fue de 6 meses.

La leflunomida 20 mg/día fue significativamente superior al placebo en la reducción de los síntomas de la artritis en los pacientes con artritis psoriásica: los que respondieron al PsARC (Criterios de Respuesta al Tratamiento de la Artritis Psoriásica) fueron el 59 % en el grupo de la leflunomida y el 29.7 % en el grupo del placebo a los 6 meses ( $p<0.0001$ ). El efecto de la leflunomida en la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue modesto.

### *Estudios posteriores a la comercialización (post marketing)*

Un estudio aleatorio evaluó la tasa de respuesta de eficacia clínica en pacientes sin DMARD ( $n=121$ ) con RA temprana, que recibieron 20 mg o 100 mg de leflunomida en dos grupos paralelos durante el período inicial de doble ciego de tres días. Al período inicial le siguió un período de mantenimiento abierto de tres meses, durante el cual ambos grupos recibieron 20 mg diarios de leflunomida. No se observó ningún beneficio general incremental en la población estudiada con el uso de un régimen de dosis de carga. Los datos de seguridad obtenidos de ambos grupos de tratamiento fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de la leflunomida, sin embargo, la incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y de las enzimas hepáticas elevadas tendió a ser mayor en los pacientes que recibieron la dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### **Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.**

La leflunomida se convierte rápidamente en el metabolito activo, A771726, por el metabolismo de primer paso (apertura de anillo) en la pared intestinal y el hígado. En un estudio con la  $^{14}\text{C}$ -leflunomida radiomarcada en tres voluntarios sanos, no se detectó leflunomida sin cambios en el plasma, la orina o las heces. En otros estudios, rara vez se han detectado niveles de leflunomida sin cambios en el plasma, sin embargo, a niveles plasmáticos de ng/ml. El único metabolito marcado en el plasma que se detectó fue el A771726. Este metabolito es responsable de esencialmente toda la actividad in vivo de la leflunomida.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

### Absorción

Los datos de excreción del estudio del  $^{14}\text{C}$  indicaron que al menos entre el 82 y el 95% de la dosis es absorbida. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos máximos pueden ocurrir entre 1 hora y 24 horas después de una sola administración. La leflunomida puede administrarse con los alimentos, ya que el grado de absorción es comparable en el estado alimentado y en ayunas. Debido a la larguísima vida media del A771726 (aproximadamente 2 semanas), en los estudios clínicos se utilizó una dosis de carga de 100 mg durante 3 días para facilitar el rápido logro de niveles estables de A771726. Sin una dosis de carga, se estima que el logro de concentraciones plasmáticas de estado estable requeriría casi dos meses de dosificación. En estudios de dosis múltiples en pacientes con artritis reumatoide, los parámetros farmacocinéticos del A771726 fueron lineales en la gama de dosis de 5 a 25 mg. En esos estudios, el efecto clínico estaba estrechamente relacionado con la concentración plasmática del A771726 y con la dosis diaria de leflunomida. A un nivel de dosis de 20 mg/día, la concentración plasmática promedio de A771726 en estado estable es de aproximadamente 35  $\mu\text{g/ml}$ . En estado estable los niveles plasmáticos se acumulan unas 33 a 35 veces en comparación con la dosis única.

### Distribución

En el plasma humano, el A771726 está ampliamente ligado a la proteína (albúmina). La fracción no ligada de A771726 es de alrededor del 0.62 %. La unión de A771726 es lineal en el rango de concentración terapéutica. La unión del A771726 aparece ligeramente reducida y más variable en el plasma de los pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. La extensa unión de las proteínas del A771726 podría conducir al desplazamiento de otros medicamentos de alta unión. Sin embargo, los estudios de interacción de la fijación de proteínas en el plasma in vitro con la warfarina en concentraciones clínicamente relevantes no mostraron ninguna interacción. Estudios similares mostraron que el ibuprofeno y el diclofenaco no desplazaban al A771726, mientras que la fracción no ligada del A771726 aumenta de 2 a 3 veces en presencia de tolbutamida. El A771726 desplazó al ibuprofeno, el diclofenaco y la tolbutamida, pero la fracción no ligada de estos medicamentos sólo aumenta entre el 10 % y el 50 %. No hay indicios de que estos efectos tengan relevancia clínica. En consonancia con la amplia unión de proteínas, el A771726 tiene un bajo volumen aparente de distribución (aproximadamente 11 litros). No hay una absorción preferente de los eritrocitos.

### Biotransformación

La leflunomida se metaboliza en un metabolito primario (A771726) y en muchos metabolitos menores, incluido el TFMA (4-trifluorometilnilina). La biotransformación metabólica de la leflunomida a A771726 y el subsiguiente metabolismo de A771726 no está controlado por una sola enzima y se ha demostrado que se produce en fracciones celulares microsómicas y citosólicas. Los estudios de interacción con la cimetidina (inhibidor inespecífico del citocromo P450) y la rifampicina (inductor inespecífico del citocromo P450), indican que las enzimas CYP in vivo participan en el metabolismo de la leflunomida sólo en pequeña medida.

### Eliminación

La eliminación del A771726 es lenta y se caracteriza por una aparente eliminación de unos 31 ml/hr. La vida media de eliminación en los pacientes es de aproximadamente 2 semanas. Tras la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad se excretaba por igual en las heces, probablemente por eliminación biliar, y en la orina. El A771726 todavía era detectable en la orina y las heces 36 días después de una sola administración. Los principales metabolitos urinarios eran productos de glucurónidos derivados de la leflunomida (principalmente en muestras de 0 a 24 horas) y un derivado del ácido oxanfílico de A771726. El principal componente fecal era el A771726.

Se ha demostrado en el hombre que la administración de una suspensión oral de carbón activado en polvo o colestiramina produce un rápido y significativo aumento de la tasa de eliminación de A771726 y una disminución de las concentraciones plasmáticas (véase la sección 4.9). Se cree que esto se logra mediante un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o interrumpiendo el reciclaje enterohepático.

### Insuficiencia renal:

La leflunomida se administró en una única dosis oral de 100 mg a 3 pacientes en hemodiálisis y a 3 pacientes en diálisis peritoneal continua (CAPD). La farmacocinética del A771726 en los sujetos en CAPD parecía ser similar a la de los voluntarios sanos. Se observó una eliminación más rápida del A771726 en los sujetos en hemodiálisis, que no se debió a la extracción del medicamento en el

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)

dializado.

### Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática. El metabolito activo A771726 está ampliamente unido a las proteínas y se elimina a través del metabolismo hepático y la secreción biliar. Estos procesos pueden verse afectados por la disfunción hepática.

### Población pediátrica:

Se ha investigado la farmacocinética del A771726 tras la administración oral de leflunomida en 73 pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil (JRA) de curso poliarticular, cuya edad osciló entre los 3 y los 17 años. Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional de estos ensayos han demostrado que los pacientes pediátricos con peso corporal  $\leq 40$  kg tienen una exposición sistémica reducida (medida por  $C_{ss}$ ) de A771726 en relación con los pacientes adultos con artritis reumatoide (véase la sección 4.2).

### Ancianos

Los datos farmacocinéticos en los ancianos ( $>65$  años) son limitados, pero son coherentes con la farmacocinética en los adultos más jóvenes.

## 5.3. Datos preclínicos de seguridad

La leflunomida, administrada por vía oral e intraperitoneal, se ha estudiado en estudios de toxicidad aguda en ratones y ratas. La administración oral repetida de leflunomida a ratones durante un máximo de 3 meses, a ratas y perros durante un máximo de 6 meses y a monos durante un máximo de 1 mes de duración reveló que los principales órganos a los que se dirigía la toxicidad eran la médula ósea, la sangre, el tracto gastrointestinal, la piel, el bazo, el timo y los ganglios linfáticos. Los principales efectos fueron la anemia, la leucopenia, la disminución del recuento de plaquetas y la panmielopatía, y reflejan el modo de acción básico del compuesto (inhibición de la síntesis de ADN). En ratas y perros se encontraron cuerpos de Heinz y/o Howell-Jolly. Otros efectos encontrados en el corazón, el hígado, la córnea y el tracto respiratorio podrían explicarse como infecciones debido a la inmunosupresión. La toxicidad en animales se encontró en dosis equivalentes a las dosis terapéuticas humanas.

La leflunomida no era mutagénica. Sin embargo, el metabolito menor TFMA (4-trifluorometilnilina) causaba clastogenicidad y mutaciones puntuales in vitro, mientras que no se disponía de información suficiente sobre su potencial para ejercer este efecto in vivo.

En un estudio de carcinogenicidad en ratas, la leflunomida no mostró potencial carcinógeno. En un estudio de carcinogenicidad en ratones se produjo un aumento de la incidencia de linfoma maligno en los hombres del grupo de la dosis más alta, que se considera que se debe a la actividad inmunosupresora de la leflunomida. En los ratones hembra se observó una mayor incidencia, dependiente de la dosis, de adenomas bronquiolo-alveolares y de carcinomas de pulmón. La pertinencia de los resultados en ratones en relación con el uso clínico de la leflunomida es incierta.

La leflunomida no era antigénica en modelos animales.

La leflunomida era embriotóxica y teratógena en ratas y conejos a dosis en el rango terapéutico humano y ejercía efectos adversos en los órganos reproductores masculinos en estudios de toxicidad a dosis repetidas. La fertilidad no se redujo.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de Excipientes

**Excipientes c.s.: Lactosa Monohidrato, Almidón Pregelatinizado de maíz, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Talco, Estearato de Magnesio.**

~~Lactosa monohidratada~~

~~Almidón pregelatinizado (almidón de maíz)~~

~~Croscarmelosa sódica~~

~~Anhidro coloidal de silicio~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
SOLIVO COMPRIMIDOS 20 mg (LEFLUNOMIDA)**~~Taleo~~~~Estearato de magnesio~~**6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

**6.3. Vida útil**2 años. Almacenado a no más de 25°C.Vida útil en uso del blíster OPA-ALU-PVC/ALU ~~paquete de botella HDPE~~: 100 días**6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento**

Este producto medicinal no requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

**6.5. Características y contenido del envase**Blíster de OPA/Aluminio/PVC ~~y papel de aluminio de tapa.~~Tamaño del paquete: ~~30 y 100~~ **xx** comprimidos.~~Botella blanca opaca de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre resistente a los niños (polipropileno) con forro.~~~~Tamaño del paquete: 30 y 100 comprimidos.~~~~No todos los tamaños de envase pueden ser comercializados~~**6.6. Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones**

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Emcure Pharmaceuticals Ltd.

~~**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**~~~~-----~~~~**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**~~~~-----~~~~**10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**~~~~-----~~