

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

ARTRILAB 20 comprimidos recubiertos 20 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de leflunomida.

Excipientes: Povidona, Crospovidona, Almidón de maíz pregelatinizado, Lactosa monohidrato, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio ~~vegetal~~, ~~Recubrimiento polimérico amarillo~~ (Hipromelosa, Dióxido de titanio, Talco, Macrogol/PEG 8000 y Óxido de hierro amarillo).

~~Excipientes con efecto conocido:~~~~Cada comprimido recubierto contiene 72 mg de lactosa monohidrato.~~**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto.

~~La ranura no está destinada para romper el comprimido.~~**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de la artritis reumatoide activa **(AR)** ~~en adultos~~, para reducir signos y síntomas, ~~y retrasar~~ **inhibir** la destrucción articular ~~evidenciada radiográficamente por erosión y estrechez del espacio articular~~ y mejorar la funcionalidad física.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

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 hidroxicloroquina), sales de oro intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina y otras drogas inmunosupresoras (ej. ciclosporina, metotrexato).

~~El tratamiento reciente o concurrente con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) podría resultar en un riesgo aumentado de reacciones adversas serias; por lo tanto, el inicio del tratamiento con leflunomida tiene que ser cuidadosamente considerado en función de estos aspectos beneficio/riesgo.~~

~~Además, sustituir leflunomida por otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sin seguir el procedimiento de lavado (ver sección 4.4), también podría aumentar el riesgo de reacciones adversas serias incluso durante un largo período después de la sustitución.~~

4.2 Posología y método de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas experimentados en el tratamiento de artritis reumatoide y artritis psoriática.

Alanino aminotransferasa (ALT) o transferasa glutamopiruvato sérica (SGPT) y un recuento hematológico completo, incluyendo un recuento diferencial de glóbulos blancos y un recuento de plaquetas, deben realizarse simultáneamente y con la misma frecuencia:

- antes de la iniciación de leflunomida,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

- cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y
- posteriormente, cada 8 semanas (ver sección 4.4).

Posología

- En artritis reumatoide **activa**:

Dosis de carga: el tratamiento con leflunomida se inicia generalmente con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La omisión de la dosis de carga podría disminuir el riesgo de reacciones adversas (ver sección 5.1).

~~La~~ **Dosis de mantención:** ~~recomendada es de~~ **se recomienda** ~~40 mg a~~ 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.** ~~dependiendo de la severidad (actividad) de la enfermedad.~~

- En artritis psoriática:

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

~~La~~ **Dosis de mantención:** ~~recomendada es de~~ **se recomienda** 20 mg de leflunomida una vez al día (ver sección 5.1).

El efecto terapéutico generalmente comienza después de 4 a 6 semanas y podría mejorar posteriormente hasta los 4 a 6 meses.

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

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

Población pediátrica

No se recomienda el uso de ARTRILAB en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia ni la seguridad en artritis reumatoide juvenil (ARJ) (ver secciones 5.1 y 5.2).

Método de administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad (especialmente síndrome de Stevens-Johnson previo, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) al principio activo, al metabolito activo principal teriflunomida o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.
- Pacientes con deterioro de la función hepática.
- Pacientes con estados severos de inmunodeficiencia, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con deterioro significativo de la función de la médula ósea o con anemia significativa, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia debidas a causas distintas a la artritis reumatoide o psoriática.
- Pacientes con infecciones **graves** ~~serias~~ (ver sección 4.4).
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa, debido a la experiencia clínica insuficiente de que se dispone en este grupo de pacientes.
- Pacientes con hipoproteinemia severa, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no están usando anticoncepción confinable durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén sobre 0,02 mg/L (ver sección 4.6). Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe excluirse embarazo.
- Mujeres que se encuentren amamantando (ver sección 4.6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se aconseja la administración concomitante con DMARDs hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo metotrexato).

El metabolito activo de leflunomida, A771726, tiene una vida media larga, generalmente de 1 a 4 semanas. Pueden producirse efectos adversos serios (por ejemplo: hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas, ver más abajo), aunque se haya interrumpido el tratamiento con leflunomida. Por lo tanto, cuando aparezcan tales toxicidades o si por cualquier otra razón se necesite eliminar rápidamente del organismo el metabolito A771726, se debe seguir el procedimiento de lavado. Este proceso podría repetirse como sea clínicamente necesario.

Para el procedimiento de lavado y otras acciones recomendadas en caso de embarazo deseado o no planificado, ver sección 4.6.

Reacciones hepáticas

Durante el tratamiento con leflunomida, se han notificado casos raros de lesiones hepáticas severas, incluyendo casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Se considera esencial que se cumplan estrictamente las recomendaciones de monitorización.

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

Para elevaciones de ALT (SGPT) entre 2 y 3 veces el límite superior de lo normal, debería considerarse una reducción de la dosis de 20 mg a 10 mg y se debe realizar un monitoreo semanalmente. Si las elevaciones de ALT (SGPT) de más de 2 veces el límite superior de lo normal persisten o si se presentaran

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

elevaciones de ALT de más de 3 veces el límite superior de lo normal, debe discontinuarse el tratamiento con leflunomida e iniciar los procedimientos de lavado. Se recomienda mantener la monitorización de las enzimas hepáticas después de haber discontinuado el tratamiento con leflunomida hasta que los niveles de enzimas se normalicen.

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

Puesto que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se une altamente a proteínas y se elimina vía metabolismo hepático y secreción biliar, se espera que los niveles plasmáticos de A771726 estén aumentados en pacientes con hipoproteinemia. ARTRILAB está contraindicado en pacientes con hipoproteinemia severa o deterioro de la función hepática (ver sección 4.3).

Reacciones hematológicas

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

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistentes, así como en pacientes con función deteriorada de la médula ósea o aquéllos con riesgo de supresión de la médula ósea, el riesgo de trastornos hematológicos está aumentado. Si estos efectos ocurren, se debe considerar un lavado (ver más abajo) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

En caso reacciones hematológicas severas, incluyendo pancitopenia, ARTRILAB y cualquier tratamiento mielosupresor concomitante debe discontinuarse e iniciar un procedimiento de lavado de leflunomida.

Combinaciones con otros tratamientos

La utilización de leflunomida con antipalúdicos que se emplean en enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxiclороquina), oro intramuscular u

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

oral, D-penicilamina, azatioprina u otros agentes inmunosupresores incluyendo inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa no se ha estudiado adecuadamente hasta ahora en ensayos randomizados (con excepción de metotrexato, ver sección 4.5). Se desconoce el riesgo asociado con la terapia de combinación, en particular de tratamientos a largo plazo. Puesto que tal terapia puede llevar a toxicidad aditiva o incluso sinérgica (por ejemplo: hepato o hematotoxicidad), la combinación con otros DMARDs (por ejemplo metotrexato) no se recomienda.

No se recomienda la co-administración de teriflunomida con leflunomida, ya que leflunomida es el compuesto parental de teriflunomida.

Cambio a otros tratamientos

Puesto que leflunomida tiene una larga persistencia en el cuerpo, un cambio a otro DMARD (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado (ver más abajo) podría incrementar la posibilidad de riesgos aditivos, incluso después de un período de tiempo largo después del cambio (por ejemplo, interacciones cinéticas, toxicidad de órgano).

Similarmente, el tratamiento reciente con productos farmacéuticos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo: metotrexato) podría producir un aumento de los efectos adversos; por lo tanto, el inicio del tratamiento con leflunomida tiene que ser cuidadosamente considerado teniendo en cuenta estos aspectos de beneficio/riesgo y se recomienda una monitorización estrecha en la fase inicial después del cambio

Reacciones cutáneas

En caso de estomatitis ulcerativa, deberá discontinuarse la administración de leflunomida.

Se han notificado casos muy raros de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con leflunomida. Tan

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de las mucosas, que levanten sospecha de tales reacciones severas, ARTRILAB y cualquier otro tratamiento posiblemente asociado debe discontinuarse e iniciar inmediatamente el procedimiento de lavado de leflunomida. Un lavado completo es esencial en tales casos. En tales casos está contraindicada la re-exposición a leflunomida (ver sección 4.3).

Se ha notificado psoriasis pustular y empeoramiento de psoriasis después del uso de leflunomida. Podría considerarse la suspensión del tratamiento teniendo en cuenta la enfermedad y los antecedentes del paciente.

Infecciones

Se sabe que los productos farmacéuticos con propiedades inmunosupresoras - como leflunomida - podrían causar que los pacientes sean más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones podrían ser más severas en naturaleza y podrían, por lo tanto, requerir un tratamiento precoz y vigoroso. En caso de que se presentaran infecciones severas no controladas, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y administrar un procedimiento de lavado como se describe más abajo.

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

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deben ser evaluados por tuberculosis activa o inactiva ("latente"), según las recomendaciones locales. Esto puede incluir historia médica, posible contacto anterior con la tuberculosis y/o exploración apropiada como radiografía de pulmón, un análisis de tuberculina y/o el análisis de liberación de interferón gamma, según proceda. Se recuerda a los prescriptores el riesgo de resultados de falsos negativos en el análisis cutáneo de la tuberculina, especialmente en pacientes que estén severamente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes con una historia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

de tuberculosis deben ser monitoreados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial, así como casos raros de hipertensión pulmonar (ver sección 4.8). El riesgo de su ocurrencia puede ser aumentado en pacientes con historia de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es un trastorno potencialmente fatal, que podría presentarse de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, como tos y disnea, podrían ser una razón para discontinuar la terapia y realizar una investigación, si se considera apropiado.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben leflunomida. La mayoría de los pacientes mejoraron después de discontinuar el tratamiento con ARTRILAB. Sin embargo, hay una amplia variabilidad en el desenlace final, por ejemplo, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. En pacientes mayores de 60 años, el tratamiento concomitante con medicamentos neurotóxicos y la diabetes podrían aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando ARTRILAB desarrolla una neuropatía periférica, considerar la discontinuación de la terapia con leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (ver sección 4.4).

Colitis

Se ha notificado colitis, incluyendo colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida. En pacientes en tratamiento con leflunomida que presenten diarrea crónica inexplicada, se deben realizar los procedimientos diagnósticos apropiados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Presión sanguínea

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

Procreación (recomendaciones para los hombres)

Debe advertirse a los pacientes hombres de la posible toxicidad fetal mediada por el hombre.

Durante el tratamiento con leflunomida debe garantizarse una contracepción confiable.

No hay datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada por el hombre. Sin embargo, no se ha estudiado en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier posible riesgo, los hombres que deseen tener un hijo deben considerar discontinuar el uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante 11 días ó 50 g de carbón activado en polvo, 4 veces al día, durante 11 días.

En cualquiera de estos casos, debe medirse por primera vez la concentración plasmática de A771726. Posteriormente, debe determinarse de nuevo la concentración plasmática de A771726 después de un intervalo de al menos de 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas están bajo 0,02 mg/L y después de esperar un periodo de al menos 3 meses, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

Procedimiento de lavado

Administrar 8 g de colestiramina, 3 veces al día. Alternativamente, administrar 50 g de carbón activado en polvo, 4 veces al día. Generalmente, la duración de un lavado completo es de 11 días. La duración se podría modificar dependiendo de variables clínicas o de laboratorio.

Lactosa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

ARTRILAB contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este producto farmacéutico.

Interferencia con la determinación de niveles de calcio ionizado

La medición de los niveles de calcio ionizado podría mostrar valores falsamente disminuidos bajo tratamiento con leflunomida y/o teriflunomida (el metabolito activo de leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado empleado (por ejemplo, analizador de gases en sangre). Por lo tanto, la plausibilidad de la disminución observada de los niveles de calcio ionizado necesita ser cuestionada en pacientes bajo tratamiento con leflunomida o teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración de calcio sérico ajustado a la albúmina total.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se podrían producir efectos secundarios aumentados en caso de uso reciente o concomitante de medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos o cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por dichos medicamentos sin un período de lavado (ver también las pautas relativas a la combinación con otros tratamientos, sección 4.4). Por lo tanto, se recomienda una monitorización más estrecha de las enzimas hepáticas y de los parámetros hematológicos en la fase inicial después del cambio.

Metotrexato

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

Vacunaciones

No hay datos clínicos disponibles sobre la eficacia y seguridad de las vacunaciones durante el tratamiento con leflunomida. Sin embargo, no se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

recomienda la vacunación con vacunas atenuadas vivas. Se debe considerar la vida media larga de leflunomida cuando se contemple la administración de vacunas atenuadas vivas después de la finalización de ARTRILAB.

Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos

Ha habido reportes de caso de tiempo de protrombina aumentado cuando se co-administró leflunomida y warfarina. Se ha observado una interacción farmacodinámica de warfarina con A771726 (ver más abajo). Por lo tanto, se recomienda una estrecha monitorización y seguimiento del international normalised ratio (INR) cuando se co-administre warfarina u otro anticoagulante cumarínico.

AINEs/Corticosteroides

Si el paciente ya está recibiendo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticosteroides, estos podrían continuarse después de iniciar leflunomida.

*Efecto de otros medicamentos sobre leflunomida:**- Colestiramina o carbón activado*

Se recomienda que los pacientes que reciben leflunomida no se traten con colestiramina ni carbón activado en polvo, ya que esto llevaría a una disminución rápida y significativa de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de leflunomida; ver también sección 5). Se cree que el mecanismo es por interrupción de la recirculación enterohepática y/o diálisis gastrointestinal de A771726.

- Inhibidores e inductores de CYP450

El citocromo P450 (CYP 1A2, 2C19 y 3A4) está involucrado en el metabolismo de leflunomida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

*Efecto de leflunomida sobre otros medicamentos:***- Anticonceptivos orales**

Cuando se administra leflunomida junto con una píldora anticonceptiva oral trifásica con 30 mcg de etinilestradiol, no se reduce la actividad anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética de A771726 se mantiene dentro de los niveles previstos. Se ha observado una interacción farmacocinética de los anticonceptivos orales con A771726 (ver más abajo).

Se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de leflunomida). Como no pueden excluirse interacciones fármaco-fármaco similares para leflunomida a las dosis recomendadas, debe considerarse los resultados de los estudios y las recomendaciones en pacientes tratados con leflunomida:

- Efecto sobre repaglinida (sustrato de CYP2C8): se recomienda la monitorización de los pacientes con uso concomitante de leflunomida y medicamentos metabolizados por CYP2C8, tales como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, ya que ellos podrían tener una mayor exposición.

- Efecto sobre cafeína (sustrato de CYP1A2): los medicamentos metabolizados por CYP1A2 (tales como duloxetina, alosetrón, teofilina y tizanidina) deben usarse con precaución durante el tratamiento con leflunomida, ya que podría llevar a la reducción de la eficacia de estos productos.

- Efecto sobre sustratos del transportador de anión orgánico 3 (OAT3): se recomienda precaución cuando se co-administre leflunomida con sustratos de OAT3, tales como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

- Efecto sobre la BCRP (Proteína de Resistencia de Cáncer de Mama) y/o sustratos del polipéptido B1 y B3 (OATP1B1/B3) transportador de aniones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

orgánicos (OATPs): si se usa junto a leflunomida, la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg al día. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo: metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y de la familia OATP especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo: simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración concomitante también debe realizarse con precaución. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados por signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y se debe considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

- Efecto sobre anticonceptivos orales (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel): mientras que la interacción con leflunomida no se espera que impacte adversamente la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe tener en consideración el tipo de tratamiento con anticonceptivos orales.
- Efecto sobre warfarina (sustrato de CYP2C9): cuando se co-administre leflunomida con warfarina, se recomienda un seguimiento y monitorización estrechos del INR.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia*Embarazo*

Se sospecha que el metabolito activo de leflunomida, A771726, causa serios defectos natales cuando se administra durante el embarazo. El tratamiento con ARTRILAB está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento y hasta 2 años después del tratamiento (ver “período de espera” más abajo) o hasta 11 días después del tratamiento (ver “período de lavado” abreviado más abajo).

Las pacientes deben ser advertidas de que si hay un retraso en el comienzo de la menstruación o cualquier otra razón para sospechar de embarazo, deben avisar al médico inmediatamente para que les realice una prueba de embarazo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

y, en caso positivo, el médico y la paciente deben discutir el riesgo para el embarazo. Es posible que la disminución rápida del nivel sanguíneo del metabolito activo, mediante la instauración del proceso de eliminación descrito más abajo, al primer retraso de la menstruación, podría disminuir el riesgo para el feto de leflunomida.

En mujeres que reciben tratamiento con leflunomida y que deseen quedar embarazadas, se recomienda uno de los siguientes procedimientos, para asegurar que el feto no sea expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración blanco inferior a 0,02 mg/L):

Período de espera

Se espera que los niveles plasmáticos de A771726 sean superiores a 0,02 mg/L durante un período prolongado. La concentración podría esperarse descender bajo de 0,02 mg/L cerca de 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 de A771726. Después, la concentración plasmática de A771726 debe determinarse nuevamente, después de un intervalo de al menos 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas están bajo 0,02 mg/L, no se espera riesgo teratogénico.

Para más información sobre las muestras para análisis, contactar con el Titular del Registro (ver sección 7).

Procedimiento de lavado

Después de la suspensión del tratamiento con leflunomida:

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

Sin embargo, siguiendo cualquiera de los procedimientos de lavado, se necesita la verificación por 2 análisis separados en un intervalo de al menos 14 días y un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

período de espera de un mes y medio entre la primera ocurrencia de una concentración plasmática menor a 0,02 mg/L y la fertilización.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que se requiere un período de espera de 2 años después de discontinuar el tratamiento con leflunomida antes de que puedan quedar embarazadas. Si se considera no práctico un periodo de espera de hasta aproximadamente 2 años bajo anticoncepción confiable, podría aconsejarse la institución de un procedimiento de lavado.

Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo podrían modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que la anticoncepción confiable con anticonceptivos orales podría no estar garantizada durante el período de lavado con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

Lactancia

Leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna en animales. Por lo tanto, las mujeres en período de lactancia, no deben recibir leflunomida.

Fertilidad

No se ha observado efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en animales, pero se ha observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos de toxicidad, a dosis repetidas, en animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En el caso de efectos adversos como mareo, podría verse afectada la capacidad de concentración y reacción del paciente. En tales casos, los pacientes deben abstenerse de conducir automóviles y utilizar maquinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

4.8 Reacciones adversasResumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más frecuentemente notificados con leflunomida son: aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, aumento de la pérdida de pelo, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción máculo-papular), prurito, piel seca, tenosinovitis, aumento de CPK, anorexia, pérdida de peso (generalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

Clasificación de las frecuencias esperadas:

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

Dentro de cada agrupación de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden de severidad decreciente.

Infecciones e infestaciones

Raras: infecciones severas, incluyendo sepsis que podría ser fatal

Como otros agentes con potencial inmunosupresor, leflunomida podría aumentar la susceptibilidad a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver también sección 4.4.). Entonces, la incidencia total de infecciones puede aumentar (en particular, de rinitis, bronquitis y neumonía).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Comunes: leucopenia (leucocitos > 2 G/L)

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

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

Muy raras: agranulocitosis

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

Trastornos del sistema inmunológico

Comunes: reacciones alérgicas leves

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Comunes: aumento de CPK

Poco comunes: hipokalaemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia

Raras: aumento de LDH

No conocida: hipouricemia

Trastornos psiquiátricos

Poco comunes: ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: parestesia, cefalea, mareo, neuropatía periférica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Trastornos cardíacos

Comunes: aumento leve de la presión arterial

Raras: aumento severo de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo pneumonitis intersticial) que podría ser fatal

No conocida: hipertensión pulmonar

Trastornos gastrointestinales

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

Poco comunes: alteraciones del gusto

Muy raras: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

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

Raras: hepatitis, ictericia/colestasis

Muy raras: daño hepático severo, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que podría ser fatal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: aumento de la caída del pelo, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción Máculo-papular), prurito, piel seca

Poco comunes: urticaria

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

No conocida: lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o empeoramiento de psoriasis, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Comunes: tenosinovitis

Poco comunes: rotura de tendón

Trastornos renales y urinarios

No conocida: insuficiencia renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

No conocida: disminución (reversible) marginal de la concentración de espermatozoides, recuento total de espermatozoides y de la motilidad progresiva rápida

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Subdepartamento de Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos: http://www.ispch.cl/sites/default/files/Instructivo%20para%20completar%20formulario%20RAM_0.pdf

4.9 Sobredosis*Síntomas*

Ha habido reportes de sobredosis crónica en pacientes tomando leflunomida a dosis diarias de hasta cinco veces la dosis diaria recomendada y reportes de sobredosis aguda en adultos y en niños. No ha habido reportes de eventos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

adversos en la mayoría de los casos notificados de sobredosis. Los eventos adversos consistentes con el perfil de seguridad de leflunomida fueron: dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción cutánea.

Manejo

En el evento de una sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. Colestiramina, administrada por vía oral, a una dosis de 8 g, tres veces al día por 24 horas, ha disminuido los niveles plasmáticos de A771726 en aproximadamente 40% en 24 horas y en un 49% a 65% en 48 horas.

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

A771726 no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA13.

Leflunomida es un agente anti-reumático modificador de la enfermedad con propiedades antiproliferativas.

In vivo, se metaboliza rápidamente y casi completamente a A771726, el que es activo *in vitro*, y se presume ser responsable del efecto terapéutico.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de leflunomida han sido demostradas en artritis reumatoide y en artritis psoriática.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Leflunomida se convierte rápidamente en el metabolito activo, A771726, mediante un metabolismo de primer paso (apertura del anillo) en la pared intestinal y el hígado. Raramente se han detectado niveles plasmáticos de leflunomida inalterada. El único metabolito detectado en plasma es A771726. Este metabolito es responsable de esencialmente la actividad total *in vivo* de leflunomida.

Absorción

Se absorbe al menos cerca del 82 al 95% de la dosis. El tiempo para alcanzar las C_{max} de A771726 es muy variable: 1 - 24 horas después de la administración única. Leflunomida puede administrarse con comida, ya que la extensión de absorción es comparable en ayunas y en estado alimentado. Debido a la vida media tan larga de A771726 (aproximadamente 2 semanas), se usa una dosis de carga de 100 mg por 3 días para facilitar la rápida obtención de los niveles del estado estacionario de A771726. Los parámetros farmacocinéticos de A771726 son lineales en el rango de dosis de 5 a 25 mg. El efecto clínico se relaciona estrechamente con la concentración plasmática de A771726 y con la dosis diaria de leflunomida.

Distribución

A771726 está unido extensamente a albúmina. La fracción no unida de A771726 es alrededor del 0,62%. La unión de A771726 es lineal en el rango de concentración terapéutico. La unión de A771726 aparece levemente reducida y más variable en plasma de pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg

crónica. La extensa unión a proteínas de A771726 podría llevar al desplazamiento de otros fármacos altamente unidos (warfarina, ibuprofeno, diclofenaco, tolbutamida. No hay indicación de que estos efectos sean de relevancia clínica, A771726 tiene un volumen de distribución aparente bajo (aproximadamente 11 litros). No hay una captación preferencial en los eritrocitos.

Biotransformación

Leflunomida se metaboliza a un metabolito principal (A771726) y muchos otros metabolitos menores incluyendo a TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de leflunomida a A771726 y el metabolismo posterior de A771726 no están controlados por una única enzima y se ha visto que ocurre en fracciones celulares microsomales y citosólicas. Las enzimas CYP están involucradas en el metabolismo de leflunomida solamente en una pequeña extensión.

Eliminación

La eliminación de A771726 es lenta y se caracteriza por un aclaramiento aparente de alrededor de 31 mL/h. La vida media de eliminación en pacientes es de aproximadamente 2 semanas. Los principales metabolitos urinarios son productos glucurónidos derivados de leflunomida y un derivado del ácido oxalínico de A771726. El principal componente fecal es A771726.

Se ha mostrado en el hombre que la administración de una suspensión oral de carbón activado en polvo o de colestiramina produce un aumento rápido y significativo de la tasa de eliminación y disminución de las concentraciones plasmáticas de A771726 (ver sección 4.9). Se piensa que esto puede alcanzarse

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ARTRILAB 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg**

por un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o por la interrupción de la recirculación enterohepática.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de A771726 en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua (DPCA) es similar a la de los voluntarios sanos. En individuos hemodializados, A771726 se elimina más rápido, lo que no se debe a la extracción del medicamento durante la diálisis.

Insuficiencia hepática

La eliminación de A771726 a través de metabolismo hepático y secreción biliar podrían verse afectados por una disfunción hepática.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos con pesos corporales ≤ 40 Kg tienen una exposición sistémica reducida (medida con C_{ss}) de A771726 comparados con pacientes adultos con artritis reumatoide (ver sección 4.2).

Ancianos

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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**Almacenar a no más de 30 °C****TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO**

ITF-LABOMED FARMACÉUTICA Ltda.

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2018