

LEFLUNOMIDA

Información sobre seguridad para los profesionales sanitarios

Leflunomida es un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME) indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa o artritis psoriásica activa.

Como parte del proceso de registro europeo de Leflunomida, en el marco del plan de gestión de riesgos de este medicamento, el titular de la autorización de comercialización ha desarrollado un programa de formación, en el que se incluye este folleto dirigido a los médicos prescriptores de Leflunomida.

El objetivo de este material de formación es minimizar varios riesgos que han sido identificados en el contexto del plan europeo de gestión de riesgos establecido para Leflunomida.

Los riesgos más importantes que debe conocer cuando recete Leflunomida son los siguientes:

- Riesgo de hepatotoxicidad (en la ficha técnica se incluyen casos, con frecuencia de aparición muy rara ($< 1/10.000$ pacientes), de daño hepático grave, que puede ser mortal).
- Riesgo de hematotoxicidad (en la ficha técnica se incluyen casos de pancitopenia, leucopenia y eosinofilia, con frecuencia de aparición rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes) y casos de agranulocitosis con frecuencia de aparición muy rara).
- Riesgos de infecciones (en la ficha técnica se incluyen casos con frecuencia de aparición rara de infecciones no controladas graves (sepsis), que pueden ser mortales).
- Riesgo de defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo.

Para minimizar estos riesgos, se recomienda: asesorar adecuadamente a los pacientes, llevar a cabo una cuidadosa monitorización y seguir las recomendaciones relativas al procedimiento de lavado del medicamento.

La información completa sobre Leflunomida aparece reflejada en la Ficha Técnica actualmente autorizada para este medicamento.

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Noviembre 2017

ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

Antes de iniciar el tratamiento con Leflunomida, asegúrese de que los pacientes están convenientemente informados acerca de los riesgos importantes asociados al tratamiento y de las precauciones adecuadas que deben adoptar para minimizarlos. Con este objetivo, el Titular de la Autorización de Comercialización ha desarrollado, además de este folleto de información para el médico otro específico para el paciente.

ANALÍTICAS DE RUTINA

Debido al riesgo de hepatotoxicidad y hematotoxicidad, que en raras ocasiones puede llegar a ser grave o incluso mortal (véanse las tablas que se presentan a continuación), es fundamental llevar a cabo una cuidadosa monitorización de los parámetros hepáticos y del recuento hemático antes y durante el tratamiento con Leflunomida.

La Ficha Técnica del medicamento contiene información adicional sobre estas reacciones adversas.

No se recomienda la administración concomitante de Leflunomida y FARMES (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad) hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato).

Monitorización de las enzimas hepáticas

Pruebas analíticas	Frecuencia
Como mínimo, debe determinarse la concentración de ALT (SGPT)	Antes del inicio del tratamiento y cada 2 semanas durante los primeros seis meses de tratamiento
	A partir de entonces, si son estables, cada ocho semanas
Elevación confirmada de la concentración de ALT	Ajuste de la dosis / Interrupción de la administración
Entre 2 y 3 veces el LSN*	La reducción de la dosis de 20mg/día a 10 mg/día puede permitir la administración continuada de Leflunomida con monitorización semanal
Se mantiene entre 2 y 3 veces el LSN a pesar de la reducción de la dosis - O BIEN - > 3 veces el LSN	Interrumpir la administración de Leflunomida Iniciar un procedimiento de lavado (véase el apartado "Procedimiento de lavado") y monitorizar las enzimas hepáticas hasta que se normalicen

* LSN: límite superior de normalidad

Monitorización hematológica

Pruebas analíticas	Frecuencia
Hemograma completo que incluya fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas	Antes del inicio del tratamiento y cada 2 semanas durante los primeros seis meses de tratamiento
	A partir de entonces, cada ocho semanas
Interrupción de la administración	
Reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia	Interrumpir la administración de Leflunomida y de cualquier tratamiento mielosupresor concomitante Iniciar un procedimiento de lavado (véase el apartado "Procedimiento de lavado")

INFECCIONES

Las propiedades inmunosupresoras de Leflunomida pueden propiciar que los pacientes sean más susceptibles a sufrir infecciones, incluidas las de tipo oportunista. En raras ocasiones, pueden contraerse infecciones graves, como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) o padecerse infecciones no controladas graves (p. ej. sepsis).

Los pacientes que presenten una reacción positiva a la tuberculina deben ser estrechamente controlados debido al riesgo de tuberculosis.

En caso de aparición de reacciones graves, no controladas, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida e iniciar un procedimiento de lavado (véase el apartado "Procedimiento de lavado").

Leflunomida está contraindicado en:

- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, como por ejemplo SIDA
- Pacientes con infecciones graves

EMBARAZO

Deberá informar a las mujeres en edad fértil, a las mujeres que deseen quedarse embarazadas y a los hombres que quieran ser padres, acerca del riesgo de defectos congénitos que conlleva tomar Leflunomida y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Infórmeles también sobre las medidas que deben aplicarse en caso de que se produzca un embarazo durante el tratamiento o después de interrumpirlo. Esta información debe proporcionarse antes de comenzar con el tratamiento, regularmente durante el tiempo que dure el mismo, y una vez haya finalizado hasta 2 años después.

Riesgo de defectos congénitos

Basándose en los datos procedentes de estudios realizados con animales, se sospecha que el metabolito activo de Leflunomida, provoca defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. Por tanto, Leflunomida está contraindicado durante el embarazo.

Mujeres

Estado	Recomendaciones
Mujeres en edad fértil	Es necesario un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 2 años después de la interrupción del mismo. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
Cualquier retraso en el periodo menstrual O BIEN Cualquier otro motivo por el que se sospeche embarazo	Realizar una prueba de embarazo inmediatamente Si se confirma el embarazo: • Interrumpir la administración de Leflunomida • Iniciar un procedimiento de lavado (véase a continuación) • Llevar a cabo análisis de las concentraciones plasmáticas de A771726 (véase a continuación) • Informar a la paciente de los riesgos del embarazo

Mujeres que deseen quedarse embarazadas	• Informar a la paciente de los riesgos del embarazo, así como del periodo de espera de 2 años requerido después de la interrupción del tratamiento antes de que se puedan quedar embarazadas. Si este periodo de espera con un método anticonceptivo eficaz se considera poco práctico, se aconseja la instauración de un procedimiento de lavado preventivo. • Iniciar el procedimiento de lavado (véase a continuación) • Llevar a cabo análisis de las concentraciones plasmáticas de A771726 (véase a continuación)
---	--

Procedimiento de lavado

Iniciar el procedimiento de lavado (véase el apartado "Procedimiento de lavado") permite evitar el periodo de espera de 2 años para poder quedarse embarazada. Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo son capaces de modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos a los anticonceptivos orales durante todo el procedimiento de lavado.

Si no puede realizarse el procedimiento de lavado, es necesario que antes de quedarse embarazada la mujer se someta a un periodo de espera de 2 años tras la interrupción del tratamiento. Durante esos dos años deberá utilizarse un método anticonceptivo eficaz. Tras un periodo de espera de 2 años, se mide por primera vez la concentración plasmática de A771726. Después, tras un intervalo mínimo de 14 días, debe determinarse nuevamente la concentración plasmática de A771726. No se espera riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.

Analíticas que deben realizarse al final del periodo de lavado

Deben realizarse 2 pruebas independientes, con una separación de al menos 14 días.

- Si los resultados de las 2 pruebas son < 0,02 mg/l (0,02 µg/ml), no es necesario realizar ninguna prueba más. Se requiere un periodo de espera de un mes y medio entre el primer resultado < 0,02 mg/l y la fertilización.
- Si los resultados de una de las pruebas son > 0,02 mg/l (0,02 µg/ml), debe repetirse el procedimiento de lavado con 2 pruebas independientes con 14 días de separación.

Es necesario que transcurra un periodo de espera de mes y medio entre la primera vez que se observa una concentración plasmática inferior a 0,02 mg/l y la fecundación.

Hombres

Debido a la posibilidad de toxicidad fetal mediada por los varones que toman Leflunomida, debe garantizarse el uso de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Leflunomida.

Para los hombres que quieran ser padres, debe considerarse el mismo procedimiento de lavado que se recomienda para las mujeres.

Es necesario que transcurra un periodo de espera de tres meses entre la primera vez que se observa una concentración plasmática inferior a 0,02 mg/l y la fecundación.

PROCEDIMIENTO DE LAVADO

Cabe esperar que las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de leflunomida A771726 se mantengan por encima de los 0,02 mg/l durante un periodo de tiempo prolongado. Es de prever que su concentración disminuya por debajo de este nivel alrededor de 2 años después de interrumpir el tratamiento con Leflunomida.

Para acelerar la eliminación de A771726, cuando sea necesario eliminarlo rápidamente del organismo se recomienda realizar el procedimiento de lavado descrito en la tabla presentada a continuación.

Acontecimientos que motivan un procedimiento de lavado	Protocolo del procedimiento de lavado
Reacciones hematológicas y hepáticas graves	Tras interrumpir el tratamiento con Leflunomida: • Colestiramina 8 g 3 veces al día (24 g al día) durante 11 días La administración oral de colestiramina a 3 voluntarios sanos, en una dosis de 8 g 3 veces al día durante 24 horas, redujo las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 aproximadamente un 40% en 24 horas y entre un 49% y un 65% en 48 horas. O BIEN • 50 g de carbón activado en polvo 4 veces al día (200 g al día) durante 11 días Se ha demostrado que la administración de carbón activado (polvo para suspensión) por vía oral o a través de sonda nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 un 37% en 24 horas y un 48% en 48 horas. La duración del protocolo de lavado puede modificarse en función de variables clínicas o analíticas.
Infecciones no controladas graves (p.ej. sepsis)	
Embarazo – Previsto o no	
Otros acontecimientos que pudieran conducir a realizar el procedimiento de lavado: • Reacciones en la piel y/o las mucosas (p.ej. estomatitis ulcerosa), con sospecha de reacciones graves, como síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica • Después de la interrupción del tratamiento con Leflunomida y el cambio a otros FARMES* (p.ej. metotrexato) que puedan aumentar la posibilidad de riesgo acumulativo • Por cualquier otro motivo que requiera la eliminación rápida del metabolito activo de Leflunomida del organismo. *FARME: fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad	

En el mercado se encuentran disponibles análisis para medir las concentraciones sanguíneas de A771726. Para obtener más información sobre la disponibilidad de las determinaciones del mencionado metabolito puede ponerse en contacto con el representante local de cualquiera de los Laboratorios Titulares de la autorización de comercialización de medicamentos con leflunomida en España.

Puede solicitar más ejemplares de este material o del material destinado al paciente, a cualquiera de los Titulares de leflunomida, o bien imprimirlos desde la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/info/home.htm>

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>