# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Viatris 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Leflunomida Viatris 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Leflunomida Viatris 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: cada comprimido contiene 10 mg de leflunomida.
**Excipiente con efecto conocido**: cada comprimido recubierto con película contiene 18,81 mg de lactosa.

Leflunomida Viatris 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida.
**Excipiente con efecto conocido**: cada comprimido recubierto con película contiene 36,48 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

**Descripción general**

**Composición cualitativa y cuantitativa**

Excipiente(s) con efecto conocido

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Leflunomida Viatris 10 mg comprimidos recubiertos con película son blancos, redondos biconvexos con un diámetro de aproximadamente 6,1 mm.

Leflunomida Viatris 20 mg comprimidos recubiertos con película son amarillos, redondos biconvexos, con una ranura en un lado con un diámetro de aproximadamente 8,1 mm.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con:
- Artritis reumatoide activa como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME).
- Artritis psoriásica activa.

El tratamiento reciente o concomitante con FARMEs hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto,



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado (ver sección 4.4), puede también incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio.

**4.2. Posología y forma de administración**

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por especialistas con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoide y artritis psoriásica.

Los niveles de alanina transaminasa (ALT) o transaminasa piruvato glutamato sérico (SGPT) y un recuento hemático completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas, deben determinarse simultáneamente y con la misma frecuencia:

- antes de iniciar el tratamiento con leflunomida,
- cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y
- posteriormente, cada ocho semanas (ver sección 4.4).

Posología

En artritis reumatoide: El tratamiento con leflunomida se inicia normalmente 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 reacciones adversas (ver sección 5.1).

La dosis de mantenimiento recomendada es de 10 mg a 20 mg de leflunomida una vez al día, dependiendo de la gravedad (actividad) de la enfermedad.

En 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 de 20 mg una vez al día (ver sección 5.1).

El efecto terapéutico normalmente empieza después de 4 o 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 o 6 meses.

Poblaciones especiales

*Pacientes con insuficiencia renal*
No hay un ajuste de dosis recomendable en pacientes con disfunción renal leve.

*Pacientes de edad avanzada*
No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con edad superior a 65 años.

*Población pediátrica*
No se recomienda la utilización de leflunomida en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en la artritis reumatoide juvenil (ARJ) (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Los comprimidos de Leflunomida Viatris deben ingerirse enteros por vía oral con suficiente cantidad de líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de leflunomida.

Posología



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración

## 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad (especialmente con historial previo de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) al principio activo, a teriflunomida, su principal metabolito activo, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide o artritis psoriásica.
- Pacientes con infecciones graves (ver sección 4.4).
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo, en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l (ver sección 4.6). Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.

Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

## 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se aconseja la administración conjunta con FARMEs 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 graves (por ejemplo: hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas, ver más abajo), aunque se haya interrumpido el tratamiento con leflunomida. Por tanto, cuando aparezcan estas toxicidades o si por cualquier otro motivo se necesita eliminar rápidamente del organismo el metabolito A771726, se deberá realizar el procedimiento de lavado. Este proceso deberá repetirse las veces que sea clínicamente necesario.

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

*Reacciones hepáticas*
Durante el tratamiento con leflunomida, raramente se han notificado casos de lesiones hepáticas graves, incluyendo casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos se produjeron durante los primeros 6 meses de tratamiento. En estos casos, fue frecuente el tratamiento concomitante con otros fármacos hepatotóxicos. Se considera esencial que se cumplan estrictamente las recomendaciones de monitorización.

Los niveles de ALT (SGPT) deben 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 8 semanas.

En el caso de elevaciones de ALT (SGPT) entre 2 y 3 veces el límite superior del rango normal, debe considerarse una reducción de la dosis de 20 mg a 10 mg y se debe realizar un control de la función hepática semanal. En el caso de que persista un aumento de los niveles de ALT (SGPT) de más de 2 veces



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

el límite superior del rango normal, o si se produjeran elevaciones de más de 3 veces el límite superior del rango normal debe suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar el procedimiento de lavado. Después de suspender el tratamiento con leflunomida, se recomienda mantener la monitorización de las enzimas hepáticas hasta su completa normalización.

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

Dado que el metabolito activo de leflunomida, A771726, se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina vía metabolismo hepático y secreción biliar, es esperable que los niveles plasmáticos de A771726 se incrementen en pacientes con hipoproteinemia. Leflunomida está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia grave o afectación grave de la función hepática (ver sección 4.3).

*Reacciones hematológicas*
Junto con los niveles de 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 preexistente, así como en pacientes con la función alterada de la médula ósea o aquéllos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un lavado (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

En el caso de reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe suspender el tratamiento con leflunomida y con cualquier tratamiento concomitante mielosupresor e iniciar el procedimiento de lavado de leflunomida.

*Combinaciones con otros tratamientos*
El uso de leflunomida con antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxicloroquina), sales de oro intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina y otros agentes inmunosupresores, incluyendo inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa, no han sido estudiados adecuadamente en ensayos aleatorios (a excepción de metotrexato, ver sección 4.5). Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. No se recomienda la combinación con otros FARMEs (por ejemplo, metotrexato) debido a que este tipo de tratamiento puede causar toxicidad aditiva o incluso de tipo sinérgico (por ejemplo: hepato- o hematotoxicidad).

No se recomienda la administración conjunta de teriflunomida y leflunomida, debido a que leflunomida es el compuesto de origen de teriflunomida.

*Cambio a otros tratamientos*
Como leflunomida permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro FARME (por ejemplo, metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado (ver más adelante), podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso después de un período de tiempo prolongado tras ese cambio (ej. interacciones cinéticas, toxicidad organoespecífica).

De forma similar, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento de los efectos adversos; por tanto, debe considerarse cuidadosamente el inicio del tratamiento con leflunomida teniendo en cuenta el beneficio/riesgo y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*Reacciones cutáneas*
En caso de estomatitis ulcerativa deberá suspenderse la administración de leflunomida.

Se han notificado pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y Erupción por medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de las mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse el tratamiento con leflunomida y con cualquier otro tratamiento con el que se pueda asociar, e iniciar inmediatamente el procedimiento de lavado de leflunomida. En estos casos es esencial llevar a cabo un lavado completo. En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomida (ver sección 4.3).

Se han notificado casos de psoriasis pustular y empeoramiento de psoriasis tras el uso de leflunomida. Se debe considerar la retirada del tratamiento teniendo en cuenta la enfermedad y antecedentes del paciente.

Durante el tratamiento con leflunomida pueden producirse úlceras cutáneas en los pacientes. Si se sospecha la existencia de una úlcera cutánea asociada a la leflunomida o si las úlceras cutáneas persisten a pesar del tratamiento adecuado, debe considerarse la interrupción de la leflunomida y un procedimiento de lavado completo. La decisión de reanudar la leflunomida después de las úlceras cutáneas debe basarse en el juicio clínico de una adecuada cicatrización de la herida.

*Infecciones*
Se sabe que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras - como leflunomida - pueden producir que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser de naturaleza más grave y, por tanto, pueden requerir un tratamiento precoz y enérgico. En caso de que se presentara una infección grave no controlada, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y realizar un procedimiento de lavado, tal como se describe más adelante.

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

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes deberían realizarse pruebas de tuberculosis activa o inactiva ("latente"), de acuerdo con las recomendaciones locales. La revisión puede incluir la historia clínica, el posible contacto previo con la tuberculosis y/o un examen adecuado, como radiografía pulmonar, prueba de la tuberculina y/o ensayo de liberación de interferón-gamma, según corresponda. Se recuerda a los médicos sobre el riesgo de que pueda aparecer un resultado falso negativo de la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están muy enfermos o inmunodeprimidos. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser monitorizados cuidadosamente por la posibilidad de reactivación de la infección.

Se han notificado casos de colitis, incluyendo colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida. Los pacientes que estén siendo tratados con leflunomida y presenten diarrea crónica sin causa aparente, se deberán realizar pruebas diagnósticas apropiadas.

*Reacciones respiratorias*
Durante el tratamiento con leflunomida, se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial, así como casos aislados de hipertensión pulmonar (ver sección 4.8). El riesgo que se produzcan estas afecciones puede ser mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, que puede aparecer de forma aguda durante la



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

terapia. Síntomas pulmonares, como tos y disnea, pueden ser una razón para interrumpir el tratamiento y para realizar investigaciones posteriores, 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 interrumpir el tratamiento con leflunomida. Sin embargo, existe una amplia variabilidad en el desenlace final, por ejemplo, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y en otros pacientes persistieron los síntomas. En pacientes de edad superior a 60 años, los tratamientos neurotóxicos concomitantes y la diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando leflunomida desarrolla una neuropatía periférica, se debe considerar discontinuar el tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (ver sección 4.4).

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

*Procreación (recomendaciones para los hombres)*
Debe advertirse a los pacientes varones acerca de la posible toxicidad fetal mediada por el varón. Durante el tratamiento con leflunomida debe garantizarse una contracepción eficaz.

No existen datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada a través del varón. A pesar de ello, no se han realizado estudios en animales para evaluar este posible riesgo. Para minimizar este posible riesgo, los hombres que deseen tener descendencia, deben considerar el suspender el uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante 11 días o 50 g de carbón activo 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 mínimo de 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l y después de un tiempo de espera de, por lo menos, 3 meses, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

*Interferencia con la determinación de niveles de calcio ionizado*
La medición de los niveles de calcio ionizado podrían mostrar falsas disminuciones de los valores cuando un paciente se esté tratando con leflunomida y/o teriflunomida (el metabolito activo de leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado que se utilice (analizador de gases en sangre). Por lo tanto, la plausibilidad de la disminución observada en los niveles de calcio ionizados se debe cuestionar en pacientes sometidos a tratamiento con leflonomida o teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero ajustado a la albúmina.

*Procedimiento de lavado*
Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día. Alternativamente, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día. Por lo general, la duración de un lavado completo es de 11 días. La duración se puede modificar dependiendo de variables clínicas o de laboratorio.

*Lactosa*
Leflunomida Viatris contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

La administración reciente o el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos, así como la administración de dichos fármacos tras el tratamiento con leflunomida sin un período de lavado, puede suponer un aumento de los efectos adversos (ver también las pautas relativas a la combinación con otros tratamientos, sección 4.4). Por tanto, se recomienda una monitorización rigurosa de los parámetros de enzimas hepáticos y hematológicos en la fase inicial después del cambio.

Metotrexato
En un pequeño ensayo (n=30) en el que se estudió la administración concomitante de leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) se observó una elevación de las enzimas hepáticas de entre 2 a 3 veces los valores normales, en 5 de 30 pacientes. Todas las elevaciones se solucionaron, en 2 pacientes manteniendo la administración de los dos fármacos y en 3 pacientes al interrumpir el tratamiento con leflunomida. En otros 5 pacientes se observó una elevación superior a 3 veces. Todas las elevaciones se resolvieron, en 2 con la continuación de ambos fármacos y en 3 tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

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

Vacunaciones
No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunaciones durante el tratamiento con leflunomida. Sin embargo, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas atenuadas. Cuando se considere la administración de vacunas vivas atenuadas tras la finalización del tratamiento con Leflunomida Viatris, se debe tener en cuenta que la leflunomida posee una semivida larga.

Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos
Se han notificado casos de aumento del tiempo de protrombina, cuando se administran conjuntamente leflunomida y warfarina. En un estudio farmacológico clínico con A771726, se observó una interacción farmacodinámica con warfarina (ver más adelante). Por tanto, se recomienda una estrecha monitorización y seguimiento del INR (*international normalised ratio*) cuando se administre warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante.

AINEs/Corticosteroides
Si el paciente está en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticosteroides, puede mantenerse la administración de los mismos después de iniciar el tratamiento con leflunomida.

Efecto de otros medicamentos en leflunomida:

*Colestiramina o carbón activado*
Se recomienda que los pacientes que toman leflunomida no se traten con colestiramina o carbón activo en polvo, porque se produciría un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de leflunomida; ver también sección 5). Se piensa que el mecanismo se debe a la interrupción del ciclo enterohepático y/o diálisis gastrointestinal de A771726.

*Inhibidores e inductores del citocromo P450*



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudios de inhibición *in vitro* en microsomas hepáticos humanos sugieren que el citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 y 3A4 están involucrados en el metabolismo de leflunomida. Un estudio de interacción *in vivo* con leflunomida y cimetidina (inhibidor débil no específico del citocromo P450 [CYP]) ha mostrado que no existe una influencia significativa sobre la exposición a A771726. Tras la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos en tratamiento con dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico del citocromo P450) los niveles máximos de A771726 se incrementaron en aproximadamente el 40%, mientras que el AUC no varió significativamente. El mecanismo de este efecto no está claro.

Efectos de leflunomida en otros medicamentos:

*Anticonceptivos orales*
En un ensayo con voluntarias sanas en el que se administró leflunomida concomitantemente con un anticonceptivo oral trifásico que contenía 30 µg de etinilestradiol, no se produjo reducción en la eficacia anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 se mantuvo dentro de los rangos previstos. Se ha observado una interacción farmacocinética con anticonceptivos orales con A771726 (ver a continuación).

Los estudios de interacción farmacodinámicos y farmacocinéticos siguientes se realizaron con A771726 (metabolito activo principal de leflunomida). Como no se pueden excluir interacciones farmacológicas similares para leflunomida en dosis recomendadas, los resultados y las recomendaciones del estudio siguiente se deben considerar en pacientes tratados con leflunomida:

*Efectos sobre repaglinida (sustrato de CYP2C8)*
Ha habido un incremento de la $C_{máx}$ y el AUC medios (1,7 y 2,4 veces, respectivamente) de repaglinida, tras dosis repetidas de A771726, lo que sugiere que A771726 es un inhibidor de CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, se recomienda la supervisión de pacientes sometidos a un uso simultáneo de medicamentos metabolizados por CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, ya que pueden tener una exposición más elevada.

*Efectos en cafeína (sustrato de CYP1A2)*
Las dosis repetidas de A771726 disminuyeron la $C_{máx}$ y el AUC medios de cafeína (sustrato de CYP1A2) en hasta un 18% y un 55% respectivamente, lo que sugiere que A771726 puede ser un inductor débil de CYP1A2 in vivo. Por tanto, los medicamentos metabolizados por CYP1A2 (como duloxetina, alosetrón, teofilina y tizanidina) deben usarse con precaución durante el tratamiento, ya que podrían conllevar la reducción de la eficacia de estos medicamentos.

*Efectos en sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3)*
Ha habido un incremento en la $C_{máx}$ y el AUC medios (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) de cefaclor, tras dosis repetidas de A771726, lo que sugiere que A771726 es un inhibidor de OAT3 in vivo. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato y zidovudina.

*Efectos en BCRP (proteína resistente al cáncer de mama) y/o en los sustratos de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos B1 y B3 (OATP1B1/B3)*
Ha habido un incremento en la $C_{máx}$ y el AUC medios (2,65 y 2,51 veces, respectivamente) de rosuvastatina, tras dosis repetidas de A771726. Sin embargo, no se ha observado ninguna influencia aparente de este aumento de la exposición de rosuvastatina en el plasma en la actividad de HMG-CoA reductasa. Si se usa conjuntamente, la dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg una vez al día.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

También se debe realizar con precaución la administración conjunta para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y para la familia de OATP, especialmente inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina). Se debe supervisar meticulosamente los pacientes en busca de signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y se debe considerar la reducción de la dosis de dichos medicamentos.

*Efectos en anticonceptivos orales (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 de levonorgestrel)*
Ha habido un incremento en la $C_{máx}$ y el AUC0-24 medios (1,58 y 1,54 veces, respectivamente) de etinilestradiol y de la $C_{máx}$ y el AUC0-24 medios (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) de levonorgestrel, tras dosis repetidas de A771726. Aunque no es previsible que esta interacción influya negativamente en la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe prestar atención al tipo de tratamiento anticonceptivo oral.

*Efectos en warfarina (sustrato de CYP2C9)*
Dosis repetidas de A771726 no han influido en la farmacocinética de S-warfarina, lo que indica que A771726 no es un inhibidor ni un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se ha observado un descenso del 25% en el INR (*international normalised ratio*) máximo cuando se administraba conjuntamente A771726 con warfarina en comparación con warfarina sola. Por tanto, cuando warfarina se administra de forma conjunta, se recomienda un seguimiento y una supervisión detallada del INR.

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo

Se sospecha que el metabolito activo de leflunomida, el A771726, provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo. El tratamiento con leflunomida está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo (ver “período de espera” más adelante) o hasta 11 días después del tratamiento (ver “período de lavado” más adelante).

La paciente debe ser avisada de que si hubiera un retraso en la menstruación o cualquier otra razón por la que se sospeche un embarazo, debe avisar al médico inmediatamente para que le realice una prueba de embarazo y, en caso positivo, la paciente y el médico deben discutir el riesgo para el embarazo. Es posible que el riesgo para el feto producido por leflunomida disminuya si en el primer retraso de la menstruación se reducen los niveles plasmáticos del metabolito activo mediante la instauración de los procesos de eliminación descritos posteriormente.

En un pequeño estudio prospectivo en mujeres (n=64) que se quedaron embarazadas de forma no intencionada mientras estaban tomando leflunomida durante un periodo de no más de tres semanas después de la concepción y seguido de un procedimiento de eliminación del producto, no se observaron diferencias significativas (p=0.13) en la tasa global de los principales defectos estructurales (5,4%) comparada con cualquiera de los grupos de comparación (el 4,2% en el grupo en el que se presenta la enfermedad [n=108] y el 4,2% en mujeres sanas embarazadas [n=78]).

En las mujeres en tratamiento con leflunomida que deseen quedarse embarazadas, se recomienda uno de los siguientes procedimientos para asegurar que el feto no sea expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración diana inferior a 0,02 mg/l).



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

*Período de espera*
Es esperable que los niveles plasmáticos de A771726 sean superiores a 0,02 mg/l durante un período de tiempo prolongado. La concentración podría descender por debajo de 0,02 mg/l después de aproximadamente 2 años tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

Tras un período 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 es esperable que se produzca riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.

Para más información sobre las muestras para los análisis, contacte con el Titular de la Autorización de Comercialización o con sus representantes locales (ver sección 7).

*Período de lavado*
Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida:
- Administrar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante un período de 11 días.
- Como alternativa, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante un período de 11 días.

Sin embargo, incluso siguiendo cualquiera de los dos procedimientos de lavado, es necesario que se verifique que los niveles plasmáticos del metabolito son inferiores a 0,02 mg/l mediante la realización de dos análisis separados por un intervalo mínimo de 14 días y por un período de espera de un mes y medio desde la primera medición en la que se obtenga un valor inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas, que se requiere un período de espera de 2 años después de finalizar el tratamiento con leflunomida. Si no es posible que la paciente cumpla un periodo de espera de aproximadamente 2 años con una contracepción eficaz, se recomienda la realización profiláctica de un procedimiento de lavado.

Tanto colestiramina como el carbón activo en polvo pueden modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que la contracepción con anticonceptivos orales no está garantizada durante el procedimiento de lavado con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

Lactancia
Los estudios en animales indican que leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Por tanto, las mujeres en período de lactancia, no deben recibir tratamiento con leflunomida.

Fertilidad
Los resultados de estudios de fertilidad realizados en animales no han mostrado efectos en la fertilidad masculina y femenina pero en estudios de toxicidad, a dosis repetidas, se observaron reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos.

Embarazo



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

Fertilidad

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

En caso de que se produzcan efectos adversos como el mareo, puede verse afectada la capacidad de concentración y reacción del paciente. En estos casos, los pacientes deberán abstenerse de conducir coches y utilizar maquinaria.

**4.8. Reacciones adversas**

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento 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 caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel, tenosinovitis, incremento de creatinfosfoquinasa (CPK), anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

*Infecciones e infestaciones*
Raras: infecciones graves, incluyendo sepsis que puede ser mortal.

Como otros agentes con potencial inmunosupresor, leflunomida puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver también sección 4.4). Por tanto, la incidencia global de infecciones puede incrementarse (en particular, rinitis, bronquitis y pneumonía).

*Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)*
El riesgo de malignidad, particularmente en trastornos linfoproliferativos, es mayor con el uso de algunos agentes inmunosupresores.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*
Frecuentes: leucopenia (leucocitos >2 G/l).
Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia leve (plaquetas <100 G/l).



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Raras: pancitopenia (probablemente mediada por un mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucocitos <2 G/l), eosinofilia.
Muy raras: agranulocitosis.

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

*Trastornos del sistema inmunológico*
Frecuentes: reacciones alérgicas leves.
Muy raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea.

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición*
Frecuentes: incremento de CPK.
Poco frecuentes: hipopotasemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia.
Raras: incremento de LDH.
Frecuencia no conocida: hipouricemia.

*Trastornos psiquiátricos*
Poco frecuentes: ansiedad.

*Trastornos del sistema nervioso*
Frecuentes: parestesia, cefalea, mareo, neuropatía periférica.

*Trastornos cardíacos*
Frecuentes: leve aumento de la presión arterial.
Raras: aumento grave de la presión arterial.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*
Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo pneumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal.
No conocidas: hipertensión pulmonar.

*Trastornos gastrointestinales*
Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, colitis (incluyendo colitis microscópica tales como colitis linfocítica y colitis colágena).
Poco frecuentes: alteraciones del gusto.
Muy raras: pancreatitis.

*Trastornos hepatobiliares*
Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).
Raras: hepatitis, ictericia/colestasis.
Muy raras: daño hepático grave, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que pueden llegar a ser mortales.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes: aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel.
Poco frecuentes: urticaria.
Muy raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
Frecuencia no conocida: lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o empeoramiento de psoriasis. Erupción por medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), úlcera cutánea.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*
Frecuentes: tenosinovitis.
Poco frecuentes: rotura de tendón.

*Trastornos renales y urinarios*
Frecuencia no conocida: fallo renal.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*
Frecuencia no conocida: leve disminución (reversible) de la concentración de esperma, recuento total de esperma y de la motilidad progresiva rápida.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*
Frecuentes: anorexia, pérdida de peso (normalmente 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 Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

**4.9. Sobredosis**

*Síntomas*
Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes tomando comprimidos de leflunomida a una dosis diaria de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada, y casos de sobredosis aguda en adultos y niños. No se observaron reacciones adversas en la mayoría de los casos notificados de sobredosis. Las reacciones adversas coherentes con el perfil de seguridad de leflunomida fueron: dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción.

*Tratamiento*
En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activo para acelerar la eliminación. Colestiramina administrada por vía oral a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas a tres voluntarios sanos, disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 aproximadamente en un 40% en 24 horas y en un 49% a 65% en 48 horas.

La administración de carbón activo (polvo para suspensión) por vía oral o intubación nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas), ha demostrado que 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 se podrían repetir si fuera clínicamente necesario.

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



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AK01.

*Farmacología humana*
Leflunomida es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas.

*Farmacología animal*
Leflunomida es eficaz tanto en los modelos animales de artritis como en los de otras enfermedades autoinmunes y de trasplante, principalmente si se administra durante la fase de sensibilización. Posee efectos inmunomoduladores/inmunosupresores, actúa como agente antiproliferativo y desarrolla propiedades antiinflamatorias. Los mejores efectos protectores de leflunomida en modelos de enfermedad autoinmune en animales se obtienen si se administra en las fases iniciales de la progresión de la enfermedad. *In vivo*, se metaboliza rápidamente y casi por completo a A771726, que es activo *in vitro*, y que se supone que es el responsable del efecto terapéutico.

Mecanismo de acción
El A771726, el metabolito activo de leflunomida, inhibe la enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.

Eficacia clínica y seguridad

*Artritis reumatoide*
Se ha demostrado la eficacia de leflunomida en el tratamiento de la artritis reumatoide en 4 ensayos clínicos controlados (1 en fase II y 3 en fase III). En el ensayo YU203 en fase II, se aleatorizaron 402 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir placebo (n=102), 5 mg de leflunomida (n=95), 10 mg de leflunomida (n=101) o 25 mg/día de leflunomida (n=104). La duración del tratamiento fue de 6 meses.

En los ensayos clínicos en fase III, todos los pacientes tratados con leflunomida recibieron una dosis inicial de 100 mg durante 3 días. En el ensayo MN301, se aleatorizaron 358 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=133), 2 g/día de sulfasalazina (n=133) o placebo (n=92). La duración del tratamiento fue de 6 meses.

El ensayo MN303 fue un estudio de continuación del MN301 de 6 meses de duración, sin brazo placebo, ciego y opcional que permitió obtener datos comparativos entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses. En el ensayo MN302 se aleatorizaron 999 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=501) o metotrexato a 7,5 mg/semana incrementándolo a 15 mg/semana (n=498). La administración de un suplemento fólico fue opcional y solo se utilizó en el 10% de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 12 meses. En el ensayo US301 se aleatorizaron 482 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=182), metotrexato 7,5 mg/semana incrementándolo a 15 mg/semana (n=182) o placebo (n=118). Todos los pacientes recibieron 1 mg bid de folato. La duración del tratamiento fue de 12 meses.

Leflunomida, administrada diariamente en una dosis mínima de 10 mg (10 a 25 mg en el ensayo YU203, 20 mg en los ensayos MN301 y US301) resultó estadísticamente superior a placebo reduciendo signos y síntomas de la artritis reumatoide en los tres ensayos controlados con placebo. Las tasas de respuesta del ensayo YU203 según el ACR (American College of Rheumatology) fueron 27,7% para placebo, 31,9% para leflunomida 5 mg, 50,5% para leflunomida 10 mg y 54,5% para leflunomida 25 mg/día. En los ensayos fase III las tasas de respuesta ACR para leflunomida 20 mg/día versus placebo, fueron 54,6% vs. 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% vs. 26,3% (ensayo US301). Después de 12 meses de tratamiento activo, las tasas de respuesta ACR en los pacientes tratados con leflunomida fueron del 52,3% (ensayos MN301/303), 50,5% (ensayo MN302) y 49,4% (ensayo US301), comparado con la tasa de respuesta de sulfasalazina que fue del 53,8% (ensayos MN301/303) y de metotrexato 64,8% (ensayo MN302) y 43,9% (ensayo US301). En el ensayo MN302, leflunomida fue significativamente menos efectiva que



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

metotrexato. Sin embargo, en el ensayo US301 no se observaron diferencias significativas entre leflunomida y metotrexato en las variables primarias de eficacia. No se observaron diferencias entre leflunomida y sulfasalazina (ensayo MN301). El efecto del tratamiento con leflunomida fue evidente después de aproximadamente 1 mes de tratamiento, se estabilizó entre 3 a 6 meses y continuó a lo largo del curso del tratamiento.

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y de no inferioridad, comparó la eficacia relativa de dos dosis diarias de mantenimiento diferentes de leflunomida, 10 y 20 mg. De los resultados se puede concluir que la eficacia de la dosis de mantenimiento de 20 mg fue más favorable aunque, por otro lado, los resultados de seguridad favorecieron la dosis de mantenimiento de 10 mg diarios.

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo para estudiar el efecto de la administración de leflunomida en 94 pacientes (47 por brazo) con artritis reumatoide juvenil de evolución poliarticular. Los pacientes se reclutaron con un rango de edad entre 3-17 años, con artritis reumatoide juvenil de evolución poliarticular independientemente del tipo de inicio de la enfermedad y no tratados previamente con metotrexato o leflunomida. En este ensayo, la dosis inicial y de mantenimiento de leflunomida se basó en tres categorías de pesos: <20 kg, 20-40 kg y >de 40 kg. Después de 16 semanas de tratamiento, la diferencia en las tasas de respuesta fue estadísticamente significativa a favor de metotrexato, siguiendo la definición de mejoría de la artritis reumatoide juvenil ≥30% (p=0.02). En los pacientes respondedores, esta respuesta se mantuvo durante 48 semanas (ver sección 4.2). El perfil de efectos adversos de leflunomida y metotrexato parece ser similar, pero la dosis utilizada en pacientes de bajo peso produjo una exposición relativamente baja (ver sección 5.2). Estos datos no permiten recomendar una dosis segura y eficaz en esta población.

*Artritis psoriásica*

La eficacia de leflunomida se demostró en el ensayo 3L01, doble ciego, controlado, aleatorizado, en el que se administró 20 mg al día de leflunomida a 188 pacientes con artritis psoriásica. La duración del tratamiento fue de 6 meses.

La administración de 20 mg/día de leflunomida resultó significativamente superior a placebo en la reducción de los síntomas de la artritis en pacientes con artritis psoriásica: después de 6 meses de tratamiento y siguiendo el criterio de respuesta del tratamiento de la Artritis Psoriásica (PsARC), el 59% de los pacientes en el grupo de leflunomida fueron respondedores, frente al 29,7% en grupo placebo (p<0,0001). El efecto de leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

*Estudios postcomercialización*

Se ha realizado un estudio aleatorizado para evaluar la tasa de respuesta eficacia clínica en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) precoz que nunca habían recibido tratamiento con DMARD (n=121), los cuales tomaron 20 mg ó 100 mg de leflunomida en 2 grupos paralelos, durante el periodo doble ciego inicial de 3 días. Este periodo inicial fue seguido de un periodo de mantenimiento de 3 meses en tratamiento no enmascarado, durante el cual ambos grupos recibieron 20 mg de leflunomida diarias. No se observó ningún incremento del beneficio total en la población en estudio con el uso de una dosis de carga. Los datos de seguridad obtenidos en ambos grupos de tratamiento fueron concordantes con el perfil de seguridad conocido de leflunomida, sin embargo, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y enzimas hepáticas elevadas tendía a aumentar en los pacientes que recibieron la dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

Mecanismo de acción



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Efectos farmacodinámicos

Eficacia clínica y seguridad

Población pediátrica

**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. En un ensayo con leflunomida marcada radiactivamente ($^{14}$C-leflunomida) en tres voluntarios sanos, no se detectó leflunomida inalterada en plasma, orina o heces. En otros ensayos, raramente se han podido detectar niveles plasmáticos de leflunomida inalterada, aunque a niveles plasmáticos de ng/ml. El único metabolito radiomarcado detectado en plasma fue el A771726. Este metabolito es mayoritariamente el responsable de la actividad total *in vivo* de leflunomida.

Absorción
Los datos de excreción del ensayo con $^{14}$C, indican que al menos se absorbe de un 82 a un 95% de la dosis. El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos máximos pueden aparecer entre 1 hora y 24 horas tras la administración única. Leflunomida puede administrarse con la comida ya que el grado de absorción es comparable tanto si se administra en ayunas como con las comidas. Teniendo en cuenta que la semivida de A771726 es larga (aproximadamente 2 semanas), en los ensayos clínicos se utilizó una dosis de carga de 100 mg durante 3 días para facilitar la rápida obtención de los niveles estacionarios de A771726. Sin una dosis de carga, se estima que la obtención de los niveles plasmáticos estacionarios puede requerir cerca de dos meses de dosificación. En ensayos a dosis múltiples en pacientes con artritis reumatoide, los parámetros farmacocinéticos de A771726 fueron lineales en el rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos ensayos, el efecto clínico se relacionó con las concentraciones plasmáticas de A771726 y la dosis diaria de leflunomida. Con una dosis de 20 mg/día, la concentración plasmática media de A771726 en el estado estacionario es de aproximadamente 35 µg/ml. En el estado estacionario, los niveles plasmáticos se acumularon aproximadamente 33 a 35 veces en comparación con la dosis única.

Distribución
En el plasma humano, A771726 se une extensamente a las proteínas (albúmina). La fracción de A771726 no ligada a proteínas es de, aproximadamente, el 0,62%. La unión de A771276 es lineal en el rango de concentración terapéutico. La unión de A771726 aparece ligeramente reducida y más variable en el plasma de pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. El hecho de que A771726 se una extensamente a las proteínas puede originar el desplazamiento de otros fármacos altamente ligados. Sin embargo, los estudios *in vitro* de interacción con warfarina en la unión a las proteínas plasmáticas a concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron ninguna interacción. Estudios similares muestran que ibuprofeno y diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que tolbutamida produce un incremento de 2 o 3 veces en la fracción no unida a proteínas del metabolito A771726. Este metabolito desplaza de su unión a proteínas a ibuprofeno, diclofenaco y tolbutamida, aunque la fracción no ligada de estos fármacos se incrementa solamente entre un 10% y un 50%. No hay indicios de que estos efectos sean clínicamente



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

relevantes. En consistencia con la importante unión a proteínas, 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 otros muchos metabolitos menores incluyendo a TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de leflunomida a A771726 y el metabolismo subsecuente de A771726 no están controlados por un único enzima y se ha visto que ocurre en las fracciones celulares citosólicas y microsomales. Los estudios de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) y rifampicina (inductor no específico del citocromo P450), indican que, in vivo, los enzimas CYP están involucrados en el metabolismo de leflunomida solamente en una pequeña parte.

Eliminación

La eliminación de A771726 es lenta y se caracteriza por un aclaramiento aparente de aproximadamente 31 ml/h. La semivida de eliminación en pacientes es de aproximadamente 2 semanas. Tras la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad fue igualmente excretada en orina y heces, probablemente por eliminación biliar y urinaria. A771726 fue aún detectable en orina y heces 36 días después de una administración única. Los principales metabolitos en orina fueron compuestos glucurónidos derivados de leflunomida (principalmente en las muestras de 0 a 24 horas) y un ácido oxalínico derivado de A771726. El principal componente en heces fue A771726.

En el hombre, se ha demostrado que la administración de una suspensión oral de carbón activo 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 considera que esto puede deberse a un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o a la interrupción del ciclo enterohepático.

Insuficiencia renal

Leflunomida se administró en una dosis oral única de 100 mg a 3 pacientes sometidos a hemodiálisis y a 3 pacientes en diálisis peritoneal continua (DPCA). Parece que la farmacocinética de A771726 en pacientes sometidos a DPCA es similar a la de voluntarios sanos. Se ha observado que en individuos hemodializados A771726 se elimina más rápidamente, aunque esta rápida eliminación no se debe a la extracción del fármaco durante la diálisis.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos del tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática. El metabolito activo A771726 se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina a través de metabolismo hepático y secreción biliar. Estos procesos podrían verse afectados por una disfunción hepática.

Población pediátrica

Se ha estudiado la farmacocinética de A771726 después de la administración de leflunomida por vía oral en 73 pacientes pediátricos con artritis reumatoide infantil poliarticular (artritis reumatoide juvenil o ARJ) en un rango de edad comprendido entre 3 y 17 años. Los resultados de los análisis farmacocinéticos del ensayo en esta población han demostrado que los pacientes pediátricos con un peso corporal ≤40 kg tienen una exposición sistémica reducida (medida con Css) de A771726 comparados con pacientes adultos con artritis reumatoide (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

Los datos farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada (>65 años) son limitados pero consistentes con la farmacocinética en adultos jóvenes.



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Absorción

Distribución

Metabolismo o Biotransformación

Eliminación

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Leflunomida se ha evaluado en estudios de toxicidad aguda en el ratón y la rata, tras administración oral e intraperitoneal. La administración repetida de leflunomida por vía oral a ratones durante un periodo de hasta 3 meses, a ratas y a perros hasta 6 meses y a monos hasta 1 mes, reveló que los órganos diana principales en cuanto a la toxicidad, fueron la médula ósea, sangre, tracto gastrointestinal, piel, bazo, timo y nódulos linfáticos. Los efectos adversos más importantes fueron anemia, leucopenia, disminución del número de plaquetas y panmielopatía, y reflejan el modo básico de acción del compuesto (inhibición de la síntesis de ADN). En ratas y perros, se encontraron cuerpos de Heinz y Howell-Jolly. Se observaron otros efectos adversos en el corazón, hígado, córnea y tracto respiratorio que podrían explicarse como infecciones debidas a la inmunosupresión. La toxicidad en animales se encontró a dosis equivalentes a las dosis terapéuticas humanas.

Leflunomida no fue mutagénica. Sin embargo, el metabolito menor TFMA (4-trifluorometilanilina) causó clastogenicidad y mutaciones puntuales *in vitro*, aunque no se dispone de suficiente información para conocer la posibilidad de que este efecto aparezca *in vivo*.

En un estudio de carcinogénesis en rata, leflunomida no mostró potencial carcinogénico. En un estudio de carcinogénesis en ratón, se observó un aumento en la incidencia de linfomas malignos en los machos del grupo que recibía la dosis más alta, que se consideró producido por la actividad inmunosupresora de leflunomida. En el ratón hembra se observó un aumento dosis-dependiente en la incidencia de adenomas bronquiolo-alveolares y de carcinomas de pulmón. La relevancia de estos hallazgos en el ratón respecto al uso clínico de leflunomida es incierta.

Leflunomida no fue antigénica en modelos animales.
En estudios de toxicidad a dosis repetidas, leflunomida resultó embriotóxica y teratogénica a dosis en el rango terapéutico humano en ratas y conejos, también se observó que produce reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. La fertilidad no se redujo.

**6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1. Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido:*
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz pregelatinizado
Povidona K 30 (E-1201)
Crospovidona (E-1202)
Sílice coloidal anhidra



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estearato de magnesio (E-470b)
Lactosa monohidrato

*Recubrimiento del comprimido:*
Leflunomida Viatris 10 mg
Dióxido de titanio (E-171)
Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E-464)
Macrogol 4000

Leflunomida Viatris 20 mg
Dióxido de titanio (E-171)
Talco
Hipromelosa (E-464)
Macrogol 6000
Óxido de hierro amarillo (E-172)

**6.2. Incompatibilidades**

No procede.

**6.3. Periodo de validez**

3 años.

**6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Leflunomida Viatris 10 mg comprimidos recubiertos con película se envasa en una caja de cartón que contiene blísteres PA/ALU/PVC – Aluminio (Alu/Alu) o en un frasco HDPE opaco blanco con un cierre a prueba de manipulaciones con un desecante integrado (gel de sílice blanco) o una bolsita desecante.
Tamaños del envase: 30 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Leflunomida Viatris 20 mg comprimidos recubiertos con película se envasa en una caja de cartón que contiene blísteres PA/ALU/PVC – Aluminio (Alu/Alu) o en un frasco HDPE opaco blanco con un cierre a prueba de manipulaciones con un desecante integrado (gel de sílice blanco) o una bolsita desecante.
Tamaños del envase: 30, 100 y 500 (solo para el frasco HDPE) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Mulhuddart, Dublín 15
Dublín
Irlanda

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Leflunomida Viatris 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG Número de registro: 75392
Leflunomida Viatris 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG Número de registro: 75393

## 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha autorización: 18/mayo/2012
Fecha renovación: 16/febrero/2017

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2022



MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios