ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de leflunomida.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene 78 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película blanco o blanquecino, redondo, con la inscripción ZBN en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Más aún, el sustituir la leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado (ver sección 4.4), puede 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 en las siguientes situaciones:
- 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 de leflunomida una vez al día (ver sección 5.1).

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

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

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

Población pediátrica
No se recomienda la utilización de Arava 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 Arava son para vía oral. Los comprimidos deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de la leflunomida.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad (especialmente con antecedentes previos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) al principio activo, a la 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 importantes debidas a causas distintas a la artritis reumatoide o 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 severa, 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 semivida 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 estos efectos adversos o si por cualquier otro motivo se necesita eliminar rápidamente del organismo el metabolito A771726, se deberá realizar el procedimiento de lavado. Este proceso podría repetirse las veces que sea clínicamente necesario.

Para consultar el procedimiento para realizar el periodo de lavado 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 seis 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, con la misma frecuencia que el recuento hemático completo (cada dos semanas) durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente, cada ocho semanas.

En el caso de elevaciones de ALT (SGPT) entre dos y tres 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 semanal de la función hepática. En el caso de que persista un aumento de los niveles de ALT (SGPT) de más de dos veces el límite superior del rango normal, o si se produjeran elevaciones de más de tres veces el límite superior del rango normal debe suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar el procedimiento de lavado. Después de suspender el tratamiento, 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 la 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 estén incrementados en pacientes con hipoproteinemia. Arava está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia severa o insuficiencia 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 aquellos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un procedimiento de lavado (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

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

Combinaciones con otros tratamientos

Hasta el momento no se ha estudiado suficientemente en ensayos aleatorizados (a excepción del metotrexato, ver sección 4.5) el empleo de la leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxicloroquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores incluyendo inhibidores alfa del Factor de Necrosis Tumoral. Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. No se recomienda la combinación de leflunomida 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 de forma conjunta de teriflunomida con leflunomida, debido a que la leflunomida es el compuesto parental de la 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 órgano-específica).

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 si se inicia el tratamiento con leflunomida teniendo en cuenta el beneficio/riesgo y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.

Reacciones cutáneas

En caso de estomatitis ulcerativa deberá suspenderse la administración de leflunomida.

Muy raramente se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome 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 Arava 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).

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) / Síndrome de activación macrofágica (SAM):

Se ha notificado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), incluido el síndrome de activación macrofágica (SAM), en pacientes tratados con leflunomida.

Aunque es poco frecuente, la Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) asociada con leflunomida puede complicarse con LHH o SAM. También se han notificado casos de LHH/SAM de forma independiente al DRESS.

La LHH/SAM es una afección hiperinflamatoria grave y potencialmente mortal. Las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre persistente, erupción cutánea, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina sérica marcadamente elevada, hipertrigliceridemia y alteraciones de la función hepática y de la coagulación.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con la LHH/SAM y aconsejarles que busquen atención médica inmediatamente si dichos síntomas aparecen durante el tratamiento con leflunomida.

Si los pacientes desarrollan alguna de estas afecciones, interrumpa el tratamiento con leflunomida y

realice un procedimiento de eliminación acelerada del fármaco (ver sección 4.4). El reconocimiento temprano y el manejo rápido son importantes para mejorar los resultados.

Se han notificado casos de psoriasis pustular y empeoramiento de psoriasis después del uso de leflunomida. Podrá considerarse la retirada del tratamiento teniendo en cuenta la enfermedad y los 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 el tratamiento con leflunomida después de las úlceras cutáneas se debe basar en el juicio clínico de una adecuada cicatrización de la herida.

Durante el tratamiento con leflunomida pueden producirse alteraciones en la cicatrización de las heridas en los pacientes después de una intervención quirúrgica. Basándose en una evaluación individual, se puede considerar interrumpir el tratamiento con leflunomida en el periodo perioperatorio y realizar un procedimiento de lavado como se describe a continuación. En caso de interrupción, la decisión de reanudar el tratamiento con leflunomida se debe basar en el juicio clínico de una adecuada cicatrización de la herida.

Trastornos musculoesqueléticos

Se han notificado casos de miositis y/o rabdomiólisis en pacientes tratados con leflunomida, frecuentemente en combinación con otros fármacos inmunosupresores. Los síntomas clínicos pueden incluir dolor muscular inexplicable, dolor a la palpación o debilidad muscular. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con la miositis y la rabdomiólisis y aconsejarles que busquen atención médica inmediatamente si dichos síntomas ocurren durante el tratamiento con leflunomida. Monitorizar a los pacientes para detectar elevación de los niveles de CK si está clínicamente indicado. Si los pacientes desarrollan alguna de estas afecciones, se debe interrumpir la leflunomida e iniciar un procedimiento de lavado (ver sección 4.4).

Infecciones

Se sabe que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras - como la 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.

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

Antes de iniciar el tratamiento, en todos los pacientes se debe descartar una tuberculosis activa o inactiva ("latente"), según recomendaciones locales. Esto puede incluir antecedentes médicos, el posible contacto anterior con la tuberculosis, y/o la exploración apropiada como una radiografía de pulmón, un test de reacción a la tuberculina y /o el test de liberación de interferón gamma (interferón – gamma releasse assays, IGRA), según proceda. Se recuerda a los prescriptores el riesgo de resultados de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en los pacientes que estén gravemente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser supervisados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial, así como casos aislados de hipertensión pulmonar y nódulos pulmonares (ver sección 4.8). El riesgo de

enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar puede ser mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es un trastorno potencialmente mortal, que puede aparecer de forma aguda durante el tratamiento. Síntomas pulmonares, como tos y disnea, pueden ser un motivo para interrumpir el tratamiento y realizar un estudio, si se considera apropiado.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben Arava. La mayoría de los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento con Arava. Sin embargo existe una amplia variabilidad en el desenlace final, ej: en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y en otros pacientes persistieron los síntomas. En pacientes de más de 60 años, el tratamiento concomitante con medicación neurotóxica y la diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando Arava desarrolla una neuropatía periférica, considere interrumpir el tratamiento con Arava y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (ver sección 4.4).

Colitis

Se han notificado casos de colitis, incluyendo colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida. En pacientes que reciben tratamiento con leflunomida y presentan una diarrea crónica de origen desconocido, se deben realizar los procedimientos diagnósticos adecuados.

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 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 ó 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 se espera un periodo mínimo de 3 meses desde la suspensión del tratamiento, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

Procedimiento de lavado

Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día o como alternativa, 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

Arava contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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 la 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración reciente o el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos, así como la administración de dichos medicamentos 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 más rigurosa de las enzimas hepáticas y los parámetros hematológicos en la fase inicial después del cambio.

Metotrexato

En un reducido estudio (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 se resolvieron manteniendo la administración de los dos medicamentos y en 3 pacientes se resolvieron al interrumpir el tratamiento con leflunomida. En otros 5 pacientes se observó una elevación de las enzimas hepáticas superior a 3 veces los valores normales. Todas estas elevaciones también se resolvieron, en 2 pacientes con la continuación de ambos medicamentos y en 3 pacientes tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

En pacientes con artritis reumatoide, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre leflunomida (10 – 20 mg/día) y metotrexato (10 – 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 Arava, 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 la 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 en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activo en polvo, ya que se produciría un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de la leflunomida; ver sección 5). Es posible que esto se deba a la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal del A771726.

Inhibidores CYP450 e inductores

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. En un estudio *in vivo* de interacción con leflunomida y cimetidina (inhibidor débil no específico del citocromo P450 (CYP)) se ha demostrado la falta de repercusión significativa en 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.

Efecto de leflunomida en otros medicamentos:

Anticonceptivos orales

En un estudio con voluntarias sanas en el que se administró leflunomida junto con un anticonceptivo oral trifásico que contenía 30 µg de etinilestradiol, no se produjo ninguna reducción en la eficacia anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 se mantuvo dentro de los niveles previstos. Se observó una interacción farmacocinética del A771726 con anticonceptivos orales (ver abajo).

Se realizaron los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de leflunomida). No pueden excluirse interacciones similares fármaco-fármaco para leflunomida a las dosis recomendadas. Los siguientes resultados de los estudios y recomendaciones deben ser considerados en pacientes tratados con leflunomida:

Efecto en repaglinida (sustrato de CYP2C8)
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y la AUC (1,7- y 2,4-veces, respectivamente) de la repaglinida, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor de CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, se recomienda la monitorización de los pacientes con uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, tales como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona or rosiglitazona, ya que podrían tener una mayor exposición.

Efecto en cafeína (sustrato de CYP1A2)
Dosis repetidas de A771726 disminuyeron la C_{max} media y AUC de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y 55%, respectivamente, y sugieren que el A771726 puede ser un débil inductor del CYP1A2 *in vivo*. Por tanto, medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (tales como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) deben ser utilizados con precaución durante el tratamiento, ya que puede reducirse la eficacia de estos productos.

Efecto en sustratos del transportador de anión orgánico 3 (OAT3)
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (1,43- y 1,54-veces, respectivamente) de cefaclor, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor del OAT3 *in vivo*. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente con sustratos del OAT3, tales como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Efecto en la BCRP (Proteína de Resistencia de Cáncer de Mama) y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATPs) B1 y B3 (OATP1B1/B3).
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (2,65- and 2,51-veces, respectivamente) de rosuvastatina. Sin embargo, no hubo impacto aparente de este aumento de la exposición en plasma de rosuvastatina en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Si se usan conjuntamente, la dosis diaria de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg. Para otros sustratos de BCRP (ej: metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y de la familia OATP especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ej.: simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), deben ser también utilizados con precaución cuando se usen conjuntamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y se debe considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

Efecto en anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol y 0,15 mg levonorgestrel)
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC_{0-24} (1,58- y 1,54-veces, respectivamente) de etinilestradiol y la C_{max} media y AUC_{0-24} (1,33- y 1,41-veces, respectivamente) de levonorgestrel. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa en la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe tomar en consideración el tipo de tratamiento con anticonceptivos orales.

Efecto en warfarina (sustrato de CYP2C9)
Dosis repetidas de A771726 no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, indicando que A771726 no es un inhibidor ni un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25% en el pico del INR (international normalised ratio) cuando se administró conjuntamente A771726 con warfarina, comparado con la administración de warfarina sola. Por tanto, cuando se administre conjuntamente con warfarina, se recomienda el seguimiento y monitorización del INR.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se sospecha que el metabolito activo de la leflunomida, el A771726, provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo. El tratamiento con Arava 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 la 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 reducido estudio prospectivo en mujeres (n=64) que se quedaron embarazadas involuntariamente mientras estaban tomando leflunomida durante un periodo de tiempo de no más de tres semanas después de la concepción y seguido de un procedimiento de eliminación del fármaco, no se observaron diferencias significativas (p=0.13) en la tasa total de defectos estructurales graves (5,4%) en comparación con cualquiera de los grupos comparativos (4,2% en el grupo en el que se presenta la enfermedad [n=108] y 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):

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 de este metabolito 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 se espera 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).
Procedimiento 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 también se requiere 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 fiable, se recomienda la realización de un procedimiento de lavado.

Tanto la 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 período de lavado con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

Lactancia

Los estudios en animales indican que la 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 (ver sección 5.3).

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 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 del paciente de padecer infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver sección 4.4.). Por tanto, la incidencia total 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 los 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
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 cardiacos
Frecuentes: leve aumento de la presión arterial
Raras: aumento pronunciado de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal
Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar, nódulo pulmonar

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

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente 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
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 medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes en tratamiento con una dosis diaria de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada de Arava, 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 cutánea.

Tratamiento

En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activo para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral a tres voluntarios sanos, a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas, 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.

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

La 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 la leflunomida en modelos de enfermedad autoinmune en animales se obtienen si se administra en las fases iniciales de la evolución (progresión) de la enfermedad.
In vivo, la leflunomida se metaboliza rápidamente y casi por completo al metabolito activo *in vitro* A771726, que se supone que es el responsable del efecto terapéutico.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Se ha demostrado la eficacia de Arava 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 randomizaron 402 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir placebo (n=102) o 5 mg de leflunomida (n=95), 10 mg de leflunomida (n=101) ó 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 randomizaron 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 grupo placebo, ciego y opcional que permitió obtener datos comparativos entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses.
En el ensayo MN302 se randomizaron 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 sólo se utilizó en el 10% de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 12 meses.
En el ensayo US301 se randomizaron 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% versus 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% versus 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 la sulfasalazina que fue del 53,8% (ensayos MN301/303) y del metotrexato 64,8% (ensayo MN302) y 43,9% (ensayo US301). En el ensayo MN302 la leflunomida fue significativamente menos efectiva que 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 un mes de tratamiento, se estabilizó entre 3 a 6 meses y continuó a lo largo del curso del tratamiento.

Un ensayo clínico doble ciego, randomizado, 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, randomizado, 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 poliarticular. Los pacientes se reclutaron con un rango de edad entre 3-17 años, con artritis reumatoide juvenil poliarticular independientemente del comienzo de la enfermedad y naïve a metotrexato o leflunomida (sin tratamiento previo). 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 del metotrexato, siguiendo la definición de mejoría de la artritis reumatoide juvenil ≥30% (p=0.02) (ARJ "Definition of improvement" (DOI)). 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 Arava se demostró en el ensayo 3L01, doble ciego, controlado, randomizado, 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 diarios 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 la leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

Estudios Poscomercialización

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 o 100 mg de leflunomida en 2 grupos paralelos, doble ciego durante los 3 primeros días. Este periodo inicial fue seguido de un periodo de mantenimiento de 3 meses en abierto, 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La 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 Arava.

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, las

concentraciones plasmáticas medias 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 el ibuprofeno y el diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que la 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 al ibuprofeno, diclofenaco y tolbutamida, aunque la fracción no ligada de estos medicamentos se incrementa solamente entre un 10% y un 50%. No hay indicios de que estos efectos sean clínicamente 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

La 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 medicamento 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La leflunomida se ha evaluado en estudios de toxicidad aguda en el ratón y la rata, tras administración oral e intraperitoneal.
La administración repetida de la 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, la 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 la 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.

La leflunomida no fue antigénica en modelos animales.
En estudios de toxicidad a dosis repetidas, la 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:
Almidón de maíz
Povidona (E1201)

Crospovidona (E1202)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E470b)
Lactosa monohidrato

Cubierta pelicular:
Talco (E553b)
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 8000

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster: Conservar en el embalaje original.
Frasco: Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster: Blíster de aluminio/aluminio. Tamaño del envase: 30 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Frasco: Frasco de 100 ml de polietileno de alta densidad, de cuello ancho, con tapón de rosca y un desecante integrado que contiene 30 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/001-004

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

Fecha de la primera autorización: 02 Septiembre 1999
Fecha de la última revalidación: 01 Julio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene 72 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película amarillento a ocre, triangulares, con la inscripción ZBO en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Más aún, el sustituir la leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado (ver sección 4.4), puede 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 en las siguientes situaciones:
- 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 de leflunomida una vez al día (ver sección 5.1).

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

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

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

Población pediátrica
No se recomienda la utilización de Arava 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 Arava son para vía oral. Los comprimidos deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de la leflunomida.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad (especialmente con antecedentes previos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) al principio activo, a la teriflunomida, su principal metabolito, 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 importantes debidas a causas distintas a la artritis reumatoide o 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 severa, 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 semivida 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 estos efectos adversos o si por cualquier otro motivo se necesita eliminar rápidamente del organismo el metabolito A771726, se deberá realizar el procedimiento de lavado. Este proceso podría repetirse las veces que sea clínicamente necesario.

Para consultar el procedimiento para realizar el periodo de lavado 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 seis 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, con la misma frecuencia que el recuento hemático completo (cada dos semanas) durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente, cada ocho semanas.

En el caso de elevaciones de ALT (SGPT) entre dos y tres 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 semanal de la función hepática. En el caso de que persista un aumento de los niveles de ALT (SGPT) de más de dos veces el límite superior del rango normal, o si se produjeran elevaciones de más de tres veces el límite superior del rango normal debe suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar el procedimiento de lavado. Después de suspender el tratamiento, 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 la 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 estén incrementados en pacientes con hipoproteinemia. Arava está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia severa o insuficiencia 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 aquellos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un procedimiento de lavado (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

En el caso de que se produzcan reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe suspender el tratamiento con Arava y con cualquier tratamiento concomitante mielosupresor e iniciar un procedimiento de lavado de leflunomida.
Combinaciones con otros tratamientos

Hasta el momento no se ha estudiado suficientemente en ensayos aleatorizados (a excepción del metotrexato, ver sección 4.5) el empleo de la leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en el

tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxicloroquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores incluyendo inhibidores alfa del Factor de Necrosis Tumoral. Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. No se recomienda la combinación de leflunomida 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 de forma conjunta de teriflunomida con leflunomida, debido a que la leflunomida es el compuesto parental de la 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 órgano-específica).

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 si se inicia el tratamiento con leflunomida teniendo en cuenta el beneficio/riesgo y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.

Reacciones cutáneas

En caso de estomatitis ulcerativa deberá suspenderse la administración de leflunomida.

Muy raramente se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome 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 Arava 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).

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) / Síndrome de activación macrofágica (SAM):

Se ha notificado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), incluido el síndrome de activación macrofágica (SAM), en pacientes tratados con leflunomida.

Aunque es poco frecuente, la Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) asociada con leflunomida puede complicarse con LHH o SAM. También se han notificado casos de LHH/SAM de forma independiente al DRESS.

La LHH/SAM es una afección hiperinflamatoria grave y potencialmente mortal. Las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre persistente, erupción cutánea, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina sérica marcadamente elevada, hipertrigliceridemia y alteraciones de la función hepática y de la coagulación.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con la LHH/SAM y aconsejarles que busquen atención médica inmediatamente si dichos síntomas aparecen durante el tratamiento con leflunomida.

Si los pacientes desarrollan alguna de estas afecciones, interrumpa el tratamiento con leflunomida y realice un procedimiento de eliminación acelerada del fármaco (ver sección 4.4). El reconocimiento temprano y el manejo rápido son importantes para mejorar los resultados.

Se han notificado casos de psoriasis pustular y empeoramiento de psoriasis después del uso de

leflunomida. Podrá considerarse la retirada del tratamiento teniendo en cuenta la enfermedad y los 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 el tratamiento con leflunomida después de las úlceras cutáneas se debe basar en el juicio clínico de una adecuada cicatrización de la herida.

Durante el tratamiento con leflunomida pueden producirse alteraciones en la cicatrización de las heridas en los pacientes después de una intervención quirúrgica. Basándose en una evaluación individual, se puede considerar interrumpir el tratamiento con leflunomida en el periodo perioperatorio y realizar un procedimiento de lavado como se describe a continuación. En caso de interrupción, la decisión de reanudar el tratamiento con leflunomida se debe basar en el juicio clínico de una adecuada cicatrización de la herida.

Trastornos musculoesqueléticos

Se han notificado casos de miositis y/o rabdomiólisis en pacientes tratados con leflunomida, frecuentemente en combinación con otros fármacos inmunosupresores. Los síntomas clínicos pueden incluir dolor muscular inexplicable, dolor a la palpación o debilidad muscular. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con la miositis y la rabdomiólisis y aconsejarles que busquen atención médica inmediatamente si dichos síntomas ocurren durante el tratamiento con leflunomida. Monitorizar a los pacientes para detectar elevación de los niveles de CK si está clínicamente indicado. Si los pacientes desarrollan alguna de estas afecciones, se debe interrumpir la leflunomida e iniciar un procedimiento de lavado (ver sección 4.4).

Infecciones

Se sabe que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras - como la 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.

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

Antes de iniciar el tratamiento, en todos los pacientes se debe descartar una tuberculosis activa o inactiva ("latente"), según recomendaciones locales. Esto puede incluir antecedentes médicos, el posible contacto anterior con la tuberculosis, y/o la exploración apropiada como una radiografía de pulmón, un test de reacción a la tuberculina y /o el test de liberación de interferón gamma (interferón – gamma releasse assays, IGRA), según proceda. Se recuerda a los prescriptores el riesgo de resultados de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en los pacientes que estén gravemente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser supervisados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial, así como casos aislados de hipertensión pulmonar y nódulos pulmonares (ver sección 4.8). El riesgo de enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar puede ser mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es un trastorno potencialmente mortal, que puede aparecer de forma aguda durante el tratamiento. Síntomas pulmonares, como tos y disnea, pueden ser un motivo para interrumpir el tratamiento y realizar un estudio, si se considera apropiado.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben Arava. La mayoría de los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento con Arava. Sin embargo, existe una amplia variabilidad en el desenlace final, ej: en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y en otros pacientes persistieron los síntomas. En pacientes de más de 60 años, el tratamiento concomitante con medicación neurotóxica, y la diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando Arava desarrolla una neuropatía periférica, considere interrumpir el tratamiento con Arava y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (ver sección 4.4).

Colitis

Se han notificado casos de colitis, incluyendo colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida. En pacientes que reciben tratamiento con leflunomida y presentan una diarrea crónica de origen desconocido, se deben realizar los procedimientos diagnósticos adecuados.

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 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 ó 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 se espera un periodo mínimo de 3 meses desde la suspensión del tratamiento, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

Procedimiento de lavado

Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día o como alternativa, 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

Arava contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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 la 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración reciente o el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos, así como la administración de dichos medicamentos 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 más rigurosa de las enzimas hepáticas y los parámetros hematológicos en la fase inicial después del cambio.

Metotrexato

En un reducido estudio (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 se resolvieron manteniendo la administración de los dos medicamentos y en 3 pacientes se resolvieron al interrumpir el tratamiento con leflunomida. En otros 5 pacientes se observó una elevación de las enzimas hepáticas superior a 3 veces los valores normales. Todas estas elevaciones también se resolvieron, en 2 pacientes con la continuación de ambos medicamentos y en 3 pacientes tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

En pacientes con artritis reumatoide, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre leflunomida (10 – 20 mg/día) y metotrexato (10 – 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 Arava, 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 la 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 en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activo en polvo, ya que se produciría un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de la leflunomida; ver sección 5). Es posible que esto se deba a la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal del A771726.

Inhibidores CYP450 e inductores

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. En un estudio *in vivo* de interacción con leflunomida y cimetidina (inhibidor débil no específico del citocromo P450 (CYP)) se ha demostrado la falta de repercusión significativa en 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.

Efecto de leflunomida en otros medicamentos:

Anticonceptivos orales

En un estudio con voluntarias sanas en el que se administró leflunomida junto con una píldora anticonceptiva oral trifásica que contenía 30 μg de etinilestradiol, no se produjo ninguna reducción en la eficacia anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 se mantuvo dentro de los niveles previstos. Se observó una interacción farmacocinética del A771726 con anticonceptivos orales (ver abajo).

Se realizaron los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de leflunomida). No pueden excluirse interacciones similares fármaco-fármaco para leflunomida a las dosis recomendadas. Los siguientes resultados de los estudios y recomendaciones deben ser considerados en pacientes tratados con leflunomida:

Efecto en repaglinida (sustrato de CYP2C8)
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y la AUC (1,7- y 2,4-veces, respectivamente) de la repaglinida, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor de CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, se recomienda la monitorización de los pacientes con uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, tales como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona or rosiglitazona, ya que podrían tener una mayor exposición.

Efecto en cafeína (sustrato de CYP1A2)
Dosis repetidas de A771726 disminuyeron la C_{max} media y AUC de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y 55%, respectivamente, y sugieren que el A771726 puede ser un débil inductor del CYP1A2 *in vivo*. Por tanto, medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (tales como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) deben ser utilizados con precaución durante el tratamiento, ya que puede reducirse la eficacia de estos productos.

Efecto en sustratos del transportador de anión orgánico 3 (OAT3)
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (1,43- y 1,54-veces, respectivamente) de cefaclor, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor del OAT3 *in vivo*. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente con sustratos del OAT3, tales como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Efecto en la BCRP (Proteína de Resistencia de Cáncer de Mama) y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATPs) B1 y B3 (OATP1B1/B3).
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (2,65- and 2,51-veces, respectivamente) de rosuvastatina. Sin embargo, no hubo impacto aparente de este aumento de la exposición en plasma de rosuvastatina en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Si se usan conjuntamente, la dosis diaria de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg. Para otros sustratos de BCRP (ej: metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y de la familia OATP especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ej.: simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), deben ser también utilizados con precaución

cuando se usen conjuntamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y se debe considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

Efecto en anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol y 0,15 mg levonorgestrel)
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC_{0-24} (1,58- y 1,54-veces, respectivamente) de etinilestradiol y la C_{max} media y AUC_{0-24} (1,33- y 1,41-veces, respectivamente) de levonorgestrel. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa en la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe tomar en consideración el tipo de tratamiento con anticonceptivos orales.

Efecto en warfarina (sustrato de CYP2C9)
Dosis repetidas de A771726 no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, indicando que A771726 no es un inhibidor ni un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25% en el pico del INR (international normalised ratio) cuando se administró conjuntamente A771726 con warfarina, comparado con la administración de warfarina sola. Por tanto, cuando se administre conjuntamente con warfarina, se recomienda el seguimiento y monitorización del INR.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se sospecha que el metabolito activo de la leflunomida, el A771726, provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo. El tratamiento con Arava 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 la 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 reducido estudio prospectivo en mujeres (n=64) que se quedaron embarazadas involuntariamente mientras estaban tomando leflunomida durante un periodo de tiempo de no más de tres semanas después de la concepción y seguido de un procedimiento de eliminación del fármaco, no se observaron diferencias significativas (p=0.13) en la tasa total de defectos estructurales graves (5,4%) en comparación con cualquiera de los grupos comparativos (4,2% en el grupo en el que se presenta la enfermedad [n=108] y 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):

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 de este metabolito 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 se espera 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).

Procedimiento 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 también se requiere un periodo 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 fiable, se recomienda la realización de un procedimiento de lavado.

Tanto la 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 período de lavado con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

Lactancia

Los estudios en animales indican que la 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 (ver sección 5.3).

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 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 del paciente de padecer infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver sección 4.4.). Por tanto, la incidencia total de infecciones puede incrementarse (en particular, rinitis, bronquitis y neumonía).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos).
El riesgo de malignidad, particularmente los 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)
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 cardiacos
Frecuentes: leve aumento de la presión arterial
Raras: aumento pronunciado de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal
Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar, nódulo pulmonar

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

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente 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
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 medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes en tratamiento con una dosis diaria de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada de Arava, 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 cutánea.

Tratamiento

En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activo para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral a tres voluntarios sanos, a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas, 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.

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

La 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 la leflunomida en modelos de enfermedad autoinmune en animales se obtienen si se administra en las fases iniciales de la evolución (progresión) de la enfermedad.
In vivo, la leflunomida se metaboliza rápidamente y casi por completo al metabolito activo *in vitro* A771726, que se supone que es el responsable del efecto terapéutico.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Se ha demostrado la eficacia de Arava 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 randomizaron 402 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir placebo (n=102) o 5 mg de leflunomida (n=95), 10 mg de leflunomida (n=101) ó 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 randomizaron 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 grupo placebo, ciego y opcional que permitió obtener datos comparativos entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses.
En el ensayo MN302 se randomizaron 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 sólo se utilizó en el 10% de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 12 meses.
En el ensayo US301 se randomizaron 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 los 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% versus 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% versus 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 la sulfasalazina que fue del 53,8% (ensayos MN301/303) y del metotrexato 64,8% (ensayo MN302) y 43,9% (ensayo US301). En el ensayo MN302 la leflunomida fue significativamente menos efectiva que 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 un mes de tratamiento, se estabilizó entre 3 a 6 meses y continuó a lo largo del curso del tratamiento.

Un ensayo clínico doble ciego, randomizado, 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, randomizado, 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 poliarticular. Los pacientes se reclutaron con un rango de edad entre 3-17 años, con artritis reumatoide juvenil poliarticular independientemente del comienzo de la enfermedad y naïve a metotrexato o leflunomida (sin tratamiento previo). 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 del metotrexato, siguiendo la definición de mejoría de la artritis reumatoide juvenil ≥30% (p=0.02) (ARJ "Definition of improvement" (DOI)). 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 Arava se demostró en el ensayo 3L01, doble ciego, controlado, randomizado, 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 diarios 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 la leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

Estudios Poscomercialización

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 o 100 mg de leflunomida en 2 grupos paralelos, doble ciego durante los 3 primeros días. Este periodo inicial fue seguido de un periodo de mantenimiento de 3 meses en abierto, 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La 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 Arava.

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, las

concentraciones plasmáticas medias 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 el ibuprofeno y el diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que la 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 al ibuprofeno, diclofenaco y tolbutamida, aunque la fracción no ligada de estos medicamentos se incrementa solamente entre un 10% y un 50%. No hay indicios de que estos efectos sean clínicamente 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

La 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 medicamento 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La leflunomida se ha evaluado en estudios de toxicidad aguda en el ratón y la rata, tras administración oral e intraperitoneal.
La administración repetida de la 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, la 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 la 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.

La leflunomida no fue antigénica en modelos animales.
En estudios de toxicidad a dosis repetidas, la 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:
Almidón de maíz

Povidona (E1201)
Crospovidona (E1202)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E470b)
Lactosa monohidrato

Cubierta pelicular:
Talco (E553b)
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 8000,
Óxido amarillo de hierro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Blíster: Conservar en el embalaje original.
Frasco: Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster: Blíster de aluminio/aluminio. Tamaño del envase: 30 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Frasco: Frasco de 100 ml de polietileno de alta densidad, de cuello ancho, con tapón de rosca y un desecante integrado que contiene 30, 50 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/005-008
EU/1/99/118/010

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

Fecha de la primera autorización: 02 Septiembre 1999
Fecha de la última revalidación: 01 Julio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Arava 100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de leflunomida.

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene 138,42 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película blanco o blanquecino, redondo, con la inscripción ZBP en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Más aún, el sustituir la leflunomida por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado (ver sección 4.4), puede 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 en las siguientes situaciones:
- 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 de leflunomida una vez al día (ver sección 5.1).

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

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

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

Población pediátrica
No se recomienda la utilización de Arava 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 Arava son para vía oral. Los comprimidos deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de la leflunomida.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad (especialmente con antecedentes previos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) al principio activo 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 importantes debidas a causas distintas a la artritis reumatoide o 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 severa, 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 semivida 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 estos efectos adversos o si por cualquier otro motivo se necesita eliminar rápidamente del organismo el metabolito A771726, se deberá realizar el procedimiento de lavado. Este proceso podría repetirse las veces que sea clínicamente necesario.

Para consultar el procedimiento para realizar el periodo de lavado 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 seis 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, con la misma frecuencia que el recuento hemático completo (cada dos semanas) durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente, cada ocho semanas.

En el caso de elevaciones de ALT (SGPT) entre dos y tres 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 semanal de la función hepática. En el caso de que persista un aumento de los niveles de ALT (SGPT) de más de dos veces el límite superior del rango normal, o si se produjeran elevaciones de más de tres veces el límite superior del rango normal debe suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar el procedimiento de lavado. Después de suspender el tratamiento, 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 la 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 estén incrementados en pacientes con hipoproteinemia. Arava está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia severa o insuficiencia hepática 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 aquellos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un procedimiento de lavado (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

En el caso de que se produzcan reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe suspender el tratamiento con Arava y con cualquier tratamiento concomitante mielosupresor e iniciar

un procedimiento de lavado de leflunomida.

Combinaciones con otros tratamientos

Hasta el momento no se ha estudiado suficientemente en ensayos aleatorizados (a excepción del metotrexato, ver sección 4.5) el empleo de la leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxicloroquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores incluyendo inhibidores alfa del Factor de Necrosis Tumoral. Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. No se recomienda la combinación de leflunomida 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 de forma conjunta de teriflunomida con leflunomida, debido a que la leflunomida es el compuesto parental de la 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 órgano-específica).

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 si se inicia el tratamiento con leflunomida teniendo en cuenta el beneficio/riesgo y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.

Reacciones cutáneas

En caso de estomatitis ulcerativa deberá suspenderse la administración de leflunomida.

Muy raramente se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome 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 Arava 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).

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) / Síndrome de activación macrofágica (SAM):

Se ha notificado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), incluido el síndrome de activación macrofágica (SAM), en pacientes tratados con leflunomida.

Aunque es poco frecuente, la Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) asociada con leflunomida puede complicarse con LHH o SAM. También se han notificado casos de LHH/SAM de forma independiente al DRESS.

La LHH/SAM es una afección hiperinflamatoria grave y potencialmente mortal. Las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre persistente, erupción cutánea, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina sérica marcadamente elevada, hipertrigliceridemia y alteraciones de la función hepática y de la coagulación.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con la LHH/SAM y aconsejarles que busquen atención médica inmediatamente si dichos síntomas aparecen durante el tratamiento con leflunomida.

Si los pacientes desarrollan alguna de estas afecciones, interrumpa el tratamiento con leflunomida y realice un procedimiento de eliminación acelerada del fármaco (ver sección 4.4). El reconocimiento temprano y el manejo rápido son importantes para mejorar los resultados.

Se han notificado casos de psoriasis pustular y empeoramiento de psoriasis después del uso de leflunomida. Podrá considerarse la retirada del tratamiento teniendo en cuenta la enfermedad y los 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 el tratamiento con leflunomida después de las úlceras cutáneas se debe basar en el juicio clínico de una adecuada cicatrización de la herida.

Durante el tratamiento con leflunomida pueden producirse alteraciones en la cicatrización de las heridas en los pacientes después de una intervención quirúrgica. Basándose en una evaluación individual, se puede considerar interrumpir el tratamiento con leflunomida en el periodo perioperatorio y realizar un procedimiento de lavado como se describe a continuación. En caso de interrupción, la decisión de reanudar el tratamiento con leflunomida se debe basar en el juicio clínico de una adecuada cicatrización de la herida.

Trastornos musculoesqueléticos

Se han notificado casos de miositis y/o rabdomiólisis en pacientes tratados con leflunomida, frecuentemente en combinación con otros fármacos inmunosupresores. Los síntomas clínicos pueden incluir dolor muscular inexplicable, dolor a la palpación o debilidad muscular. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas asociados con la miositis y la rabdomiólisis y aconsejarles que busquen atención médica inmediatamente si dichos síntomas ocurren durante el tratamiento con leflunomida. Monitorizar a los pacientes para detectar elevación de los niveles de CK si está clínicamente indicado. Si los pacientes desarrollan alguna de estas afecciones, se debe interrumpir la leflunomida e iniciar un procedimiento de lavado (ver sección 4.4).

Infecciones

Se sabe que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras - como la 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.

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

Antes de iniciar el tratamiento, en todos los pacientes se debe descartar una tuberculosis activa o inactiva ("latente"), según recomendaciones locales. Esto puede incluir antecedentes médicos, el posible contacto anterior con la tuberculosis, y/o la exploración apropiada como una radiografía de pulmón, un test de reacción a la tuberculina y /o el test de liberación de interferón gamma (interferón – gamma releasse assays, IGRA), según proceda. Se recuerda a los prescriptores el riesgo de resultados de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en los pacientes que estén gravemente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser supervisados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial, así

como casos aislados de hipertensión pulmonar y nódulos pulmonares (ver sección 4.8). El riesgo de enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar puede ser mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es un trastorno potencialmente mortal, que puede aparecer de forma aguda durante el tratamiento. Síntomas pulmonares, como tos y disnea, pueden ser un motivo para interrumpir el tratamiento y realizar un estudio, si se considera apropiado.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben Arava. La mayoría de los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento con Arava. Sin embargo, existe una amplia variabilidad en el desenlace final, ej: en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y en otros pacientes persistieron los síntomas. En pacientes de más de 60 años, el tratamiento concomitante con medicación neurotóxica, y la diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando Arava desarrolla una neuropatía periférica, considere interrumpir el tratamiento con Arava y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (ver sección 4.4).

Colitis

Se han notificado casos de colitis, incluyendo colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida. En pacientes que reciben tratamiento con leflunomida y presentan una diarrea crónica de origen desconocido, se deben realizar los procedimientos diagnósticos adecuados.

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 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 ó 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 se espera un periodo mínimo de 3 meses desde la suspensión del tratamiento, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

Procedimiento de lavado

Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día o como alternativa, 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

Arava contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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 la 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración reciente o el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos, así como la administración de dichos medicamentos 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 más rigurosa de las enzimas hepáticas y los parámetros hematológicos en la fase inicial después del cambio.

Metotrexato

En un reducido estudio (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 se resolvieron manteniendo la administración de los dos medicamentos y en 3 pacientes se resolvieron al interrumpir el tratamiento con leflunomida. En otros 5 pacientes se observó una elevación de las enzimas hepáticas superior a 3 veces los valores normales. Todas estas elevaciones también se resolvieron, en 2 pacientes con la continuación de ambos medicamentos y en 3 pacientes tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

En pacientes con artritis reumatoide, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre leflunomida (10 – 20 mg/día) y metotrexato (10 – 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 Arava, 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 la 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 en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activo en polvo, ya que se produciría un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de la leflunomida; ver sección 5). Es posible que esto se deba a la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal del A771726.

Inhibidores CYP450 e inductores

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. En un estudio *in vivo* de interacción con leflunomida y cimetidina (inhibidor débil no específico del citocromo P450 (CYP) se ha demostrado la falta de repercusión significativa en 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.

Efecto de leflunomida en otros medicamentos:

Anticonceptivos orales

En un estudio con voluntarias sanas en el que se administró leflunomida junto con una píldora anticonceptiva oral trifásica que contenía 30 μg de etinilestradiol, no se produjo ninguna reducción en la eficacia anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 se mantuvo dentro de los niveles previstos. Se observó una interacción farmacocinética del A771726 con anticonceptivos orales (ver abajo).

Se realizaron los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de leflunomida). No pueden excluirse interacciones similares fármaco-fármaco para leflunomida a las dosis recomendadas. Los siguientes resultados de los estudios y recomendaciones deben ser considerados en pacientes tratados con leflunomida:

Efecto en repaglinida (sustrato de CYP2C8)
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y la AUC (1,7- y 2,4-veces, respectivamente) de la repaglinida, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor de CYP2C8 *in vivo*. Por tanto, se recomienda la monitorización de los pacientes con uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, tales como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona or rosiglitazona, ya que podrían tener una mayor exposición.

Efecto en cafeína (sustrato de CYP1A2)
Dosis repetidas de A771726 disminuyeron la C_{max} media y AUC de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y 55%, respectivamente, y sugieren que el A771726 puede ser un débil inductor del CYP1A2 *in vivo*. Por tanto, medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (tales como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) deben ser utilizados con precaución durante el tratamiento, ya que puede reducirse la eficacia de estos productos.

Efecto en sustratos del transportador de anión orgánico 3 (OAT3)
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (1,43- y 1,54-veces, respectivamente) de cefaclor, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor del OAT3 *in vivo*. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente con sustratos del OAT3, tales como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Efecto en la BCRP (Proteina de Resistencia de Cáncer de Mama) y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATPs) B1 y B3 (OATP1B1/B3).
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (2,65- and 2,51-veces, respectivamente) de rosuvastatina. Sin embargo, no hubo impacto aparente de este aumento de la

exposición en plasma de rosuvastatina en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Si se usan conjuntamente, la dosis diaria de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg. Para otros sustratos de BCRP (ej: metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y de la familia OATP especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ej.: simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), deben ser también utilizados con precaución cuando se usen conjuntamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y se debe considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

Efecto en anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol y 0,15 mg levonorgestrel)
Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC_{0-24} (1,58- y 1,54-veces, respectivamente) de etinilestradiol y la C_{max} media y AUC_{0-24} (1,33- y 1,41-veces, respectivamente) de levonorgestrel. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa en la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe tomar en consideración el tipo de tratamiento con anticonceptivos orales.

Efecto en warfarina (sustrato de CYP2C9)
Dosis repetidas de A771726 no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, indicando que A771726 no es un inhibidor ni un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25% en el pico del INR (international normalised ratio) cuando se administró conjuntamente A771726 con warfarina, comparado con la administración de warfarina sola. Por tanto, cuando se administre conjuntamente con warfarina, se recomienda el seguimiento y monitorización del INR.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se sospecha que el metabolito activo de la leflunomida, el A771726, provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo. El tratamiento con Arava 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 la 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 reducido estudio prospectivo en mujeres (n=64) que se quedaron embarazadas involuntariamente mientras estaban tomando leflunomida durante un periodo de tiempo de no más de tres semanas después de la concepción y seguido de un procedimiento de eliminación del fármaco, no se observaron diferencias significativas (p=0.13) en la tasa total de defectos estructurales graves (5,4%) en comparación con cualquiera de los grupos comparativos (4,2% en el grupo en el que se presenta la enfermedad [n=108] y 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):

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 de este metabolito 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 se espera 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).

Procedimiento 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 también se requiere 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 fiable, se recomienda la realización de un procedimiento de lavado.

Tanto la 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 período de lavado con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

Lactancia

Los estudios en animales indican que la 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 (ver sección 5.3).

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 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 del paciente de padecer infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver sección 4.4.). Por tanto, la incidencia total de infecciones puede incrementarse (en particular, rinitis, bronquitis y neumonía).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos).
El riesgo de malignidad, particularmente los 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)
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 cardiacos
Frecuentes: leve aumento de la presión arterial

Raras: aumento pronunciado de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal
Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar, nódulo pulmonar

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

Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente 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
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 medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome 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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes en tratamiento con una dosis diaria de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada de Arava, 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 cutánea.

Tratamiento

En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activo para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral a tres voluntarios sanos, a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas, 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.

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

La 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 la leflunomida en modelos de enfermedad autoinmune en animales se obtienen si se administra en las fases iniciales de la evolución (progresión) de la enfermedad.
In vivo, la leflunomida se metaboliza rápidamente y casi por completo al metabolito activo *in vitro* A771726, que se supone que es el responsable del efecto terapéutico.

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Se ha demostrado la eficacia de Arava 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 randomizaron 402 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir placebo (n=102) o 5 mg de leflunomida (n=95), 10 mg de leflunomida (n=101) ó 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 randomizaron 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 grupo placebo, ciego y opcional que permitió obtener datos comparativos entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses.
En el ensayo MN302 se randomizaron 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 sólo se utilizó en el 10% de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 12 meses.
En el ensayo US301 se randomizaron 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 los 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% versus 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% versus 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 la sulfasalazina que fue del 53,8% (ensayos MN301/303) y del metotrexato 64,8% (ensayo MN302) y 43,9% (ensayo US301). En el ensayo MN302 la leflunomida fue significativamente menos efectiva que 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 un mes de tratamiento, se estabilizó entre 3 a 6 meses y continuó a lo largo del curso del tratamiento.

Un ensayo clínico doble ciego, randomizado, 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, randomizado, 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 poliarticular.
Los pacientes se reclutaron con un rango de edad entre 3-17 años, con artritis reumatoide juvenil poliarticular independientemente del comienzo de la enfermedad y naïve a metotrexato o leflunomida (sin tratamiento previo). 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 del metotrexato, siguiendo la definición de mejoría de la artritis reumatoide juvenil ≥30% (p=0.02) (ARJ "Definition of improvement" (DOI)). 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 Arava se demostró en el ensayo 3L01, doble ciego, controlado, randomizado, 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 diarios 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 la leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

Estudios Poscomercialización

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 o 100 mg de leflunomida en 2 grupos paralelos, doble ciego durante los 3 primeros días. Este periodo inicial fue seguido de un periodo de mantenimiento de 3 meses en abierto, 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La 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 Arava.

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, las

concentraciones plasmáticas medias 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 el ibuprofeno y el diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que la 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 al ibuprofeno, diclofenaco y tolbutamida, aunque la fracción no ligada de estos medicamentos se incrementa solamente entre un 10% y un 50%. No hay indicios de que estos efectos sean clínicamente 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

La 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 medicamento 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La leflunomida se ha evaluado en estudios de toxicidad aguda en el ratón y la rata, tras administración oral e intraperitoneal.
La administración repetida de la 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, la 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 la 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.

La leflunomida no fue antigénica en modelos animales.
En estudios de toxicidad a dosis repetidas, la 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:
Almidón de maíz

Povidona (E1201)
Crospovidona (E1202)
Talco (E553b)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio (E470b)
Lactosa monohidrato

Cubierta pelicular:
Talco (E553b)
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 8000

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio. Tamaño del envase: 3 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/009

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

Fecha de la primera autorización: 02 Septiembre 1999
Fecha de la última revalidación: 01 Julio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes:

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la Autorización de Comercialización (TAC) se asegurará de que los profesionales sanitarios con intención de prescribir/usar Arava dispongan de un material educacional sanitario que contenga la siguiente información:
- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Instrucciones para el médico
- Hoja de Información para el Paciente

Las instrucciones para el médico deben contener la siguiente información importante:
- Que existe un riesgo de teratogenia y por lo tanto, el embarazo debe evitarse hasta que los niveles plasmáticos de leflunomida sean adecuados. Los médicos y los pacientes

deben saber que se encuentra disponible un servicio específico para facilitar información sobre la determinación de niveles de leflunomida en sangre.

La Hoja de Información para el Paciente contiene los siguientes mensajes clave

- Arava puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas graves en mujeres embarazadas o en mujeres que se queden embarazadas mientras toman Arava.
- Las mujeres en edad fértil y sus parejas deben tomar todas las precauciones para evitar el embarazo. Esto incluye que ambos miembros de la pareja utilicen métodos anticonceptivos fiables según lo recomendado por el médico, mientras estén tomando Arava, durante el proceso de eliminación del fármaco, o si se ha interrumpido el tratamiento con Arava hace menos de 2 años y no se ha realizado el procedimiento de eliminación.
- Las mujeres no deben intentar quedarse embarazadas hasta que hayan interrumpido el tratamiento con Arava y se haya confirmado que Arava ha sido eliminado en cantidad suficiente del organismo mediante el procedimiento de eliminación del fármaco, o hasta que hayan transcurrido dos años desde la interrupción de Arava en caso de que no se haya realizado el procedimiento de eliminación.
- Las mujeres deben contactar inmediatamente con su médico si su menstruación se retrasa o creen que pueden estar embarazadas.
- Procedimiento de eliminación de Arava: La duración de un procedimiento completo de eliminación es normalmente de 11 días, durante los cuales se administra colestiramina o carbón activado en polvo. La duración puede modificarse dependiendo de variables clínicas o de laboratorio. Este tratamiento va seguido de 2 análisis de sangre de laboratorio separados con al menos 14 días de diferencia para asegurar un nivel muy bajo del fármaco en el organismo. Si los niveles de Arava siguen siendo demasiado elevados, puede ser necesario repetir el procedimiento de eliminación del fármaco. Si no se sigue el procedimiento, podría tardar hasta 2 años en alcanzarse un nivel muy bajo del fármaco en sangre. Cuando se confirme que los niveles de Arava son suficientemente bajos, las mujeres deben esperar al menos otro mes antes de quedarse embarazadas.
- No se puede excluir que Arava pase al semen. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante el tratamiento con Arava. Si los hombres desean ser padres, el médico les aconsejará interrumpir Arava y luego someterse al procedimiento de eliminación del fármaco. Cuando se confirme que Arava ha sido eliminado en cantidad suficiente del organismo, los hombres deben esperar al menos 3 meses antes de concebir un hijo.
- Para más información, los pacientes deben contactar con su médico.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR/ DEL BLISTER

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este medicamento contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/001 30 comprimidos
EU/1/99/118/002 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Arava 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CODIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificar único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

Sanofi-Aventis

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR/ DEL FRASCO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este medicamento contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/003 30 comprimidos
EU/1/99/118/004 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Arava 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CODIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificar único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/003 30 comprimidos
EU/1/99/118/004 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR,

ENVASE EXTERIOR/DEL BLISTER

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de leflunomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este medicamento contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/005 30 comprimidos
EU/1/99/118/006 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Arava 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CODIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificar único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

Sanofi-Aventis

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR/ DEL FRASCO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de leflunomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este medicamento contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/007 30 comprimidos
EU/1/99/118/010 50 comprimidos
EU/1/99/118/008 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Arava 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CODIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificar único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 20 mg de leflunomida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/007 30 comprimidos
EU/1/99/118/010 50 comprimidos
EU/1/99/118/008 100 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR,

ENVASE EXTERIOR/DEL BLISTER

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 100 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de leflunomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este medicamento contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

3 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar el medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance y de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/118/009 3 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Arava 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CODIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificar único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLíSTERS O TIRAS

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Arava 100 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

Sanofi-Aventis

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Arava y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Arava
3. Cómo tomar Arava
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Arava
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Arava y para qué se utiliza

Arava pertenece a un grupo de medicamentos denominados medicamentos antirreumáticos. Contiene leflunomida como principio activo.

Arava se utiliza para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide activa o con artritis psoriásica activa.

Los síntomas de la artritis reumatoide incluyen inflamación de articulaciones, hinchazón, dificultad de movimiento y dolor. Otros síntomas que afectan a todo el cuerpo incluyen pérdida de apetito, fiebre, falta de energía y anemia (reducción del número de glóbulos rojos de la sangre).

Los síntomas de la artritis psoriásica activa incluyen inflamación de articulaciones, hinchazón, dificultad de movimiento, dolor, placas de color rojo y piel escamosa (lesiones en la piel).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Arava

No tome Arava
- si ha padecido alguna vez una reacción **alérgica** a la leflunomida (especialmente una reacción grave en la piel, a menudo acompañada de fiebre, dolor de articulaciones, manchas rojas en la piel, o ampollas, p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o si es alérgico a la teriflunomida (utilizada en el tratamiento de la esclerosis múltiple),
- si padece algún **problema de hígado,**
- si tiene **problemas de riñón** de moderados a graves,
- si tiene una disminución severa de la concentración de **proteínas en la sangre** (hipoproteinemia),
- si padece algún problema que afecte al **sistema inmunitario** (por ejemplo SIDA),
- si padece algún problema en la **médula ósea** o si tiene un número reducido de glóbulos rojos o blancos en la sangre o un número reducido de plaquetas,
- si padece una **infección grave**,
- si está **embarazada**, piensa que puede estar embarazada o se encuentra en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Arava
- si ha padecido alguna vez **inflamación del pulmón** (enfermedad pulmonar intersticial)
- si usted ha tenido alguna vez **tuberculosis** o si ha estado en contacto cercano con alguien que tenga o haya tenido tuberculosis. Su médico puede realizarle pruebas para ver si usted tiene tuberculosis
- si es usted **varón** y desea tener hijos. Como no puede excluirse que Arava pase al semen, se deben utilizar métodos contraceptivos fiables durante el tratamiento con Arava.
  Los varones que deseen tener hijos deben contactar con su médico, quien le podría aconsejar interrumpir el tratamiento con Arava y tomar ciertos medicamentos para eliminar Arava de forma rápida y suficiente de su organismo. En este caso, será necesario que le realicen un análisis de sangre para asegurar que Arava se ha eliminado lo suficiente de su organismo y después, deberá esperar al menos otros 3 meses antes de intentar tener hijos
- si está previsto que le realicen un análisis específico de sangre (nivel de calcio). Podrá detectarse una falsa disminución de los niveles de calcio
- si se va a someter o se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica importante, o si todavía tiene una herida sin cicatrizar después de una intervención quirúrgica. ARAVA puede perjudicar la cicatrización de la herida.

Trastornos musculoesqueléticos
Se han notificado casos de enfermedad muscular inflamatoria y destrucción muscular (miositis y rabdomiólisis) en pacientes que toman Arava.

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas mientras toma Arava: dolor muscular inexplicable, sensibilidad (dolor al presionar el músculo) o debilidad muscular.

Ocasionalmente, Arava puede producir algunos problemas en la sangre, en el hígado, en los pulmones, o en los nervios de los brazos o las piernas. Puede también producir algunas reacciones alérgicas graves (incluyendo erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [Síndrome DRESS]), o aumentar la posibilidad de padecer una infección grave. Para más información sobre estos efectos adversos, consultar la sección 4 (Posibles efectos adversos).

El Síndrome DRESS aparece inicialmente con síntomas parecidos a los de la gripe y una erupción cutánea en la cara y a continuación una erupción cutánea extendida con fiebre, niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre y un aumento en un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) y ganglios linfáticos agrandados.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)
Se han notificado casos de una reacción del sistema inmunológico rara pero muy grave en pacientes que toman ARAVA.
- **Contacte con su médico o farmacéutico inmediatamente** si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras toma ARAVA: fiebre, erupción cutánea, síntomas neurológicos (p. ej. temblores o temblequeo, estado confusional, alteraciones de la función cerebral).

Su médico le realizará **análisis de sangre** a intervalos regulares, antes y durante el tratamiento con Arava, para monitorizar las células sanguíneas y el hígado. Su médico deberá también controlar su presión sanguínea regularmente ya que Arava puede producir un aumento de la presión sanguínea.

Consulte a su médico si experimenta diarrea crónica de origen desconocido. Puede que le realicen pruebas adicionales para establecer un diagnóstico diferencial.

Informe a su médico si desarrolla una úlcera en la piel durante el tratamiento con Arava (ver sección 4).

Niños y adolescentes
No está recomendado el uso de Arava en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Arava con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta médica.

Esto es especialmente importante si usted está tomando:
- otros medicamentos para la artritis reumatoide tales como los antipalúdicos (por ejemplo: cloroquina e hidroxicloroquina), las sales de oro por vía intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina y otros medicamentos inmunosupresores (por ejemplo: metotrexato), ya que no es recomendable la utilización de estas combinaciones.
- warfarina (usado como anticoagulante de la sangre), ya que es necesario un control para reducir el riesgo de efectos adversos de este medicamento
- teriflunomida para esclerosis múltiple
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida, o rosiglitazona para diabetes
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecán para cáncer
- duloxetina para depresión, incontinencia urinaria o insuficiencia renal en diabéticos
- alosetron para el control de la diarrea severa
- teofilina para asma
- tizanidina, un relajante muscular
- anticonceptivos orales (que contengan etinilestradiol y levonorgestrel)
- cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacino para infecciones
- indometacina, ketoprofeno para el dolor o inflamación
- furosemida para enfermedad del corazón (diurético, pastillas para orinar)
- zidovudina para infección por VIH
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para hipercolesterolemia (colesterol alto)
- sulfasalazina para enfermedad inflamatoria intestinal o para la artritis reumatoide
- un medicamento denominado colestiramina (utilizado para reducir el colesterol alto) o el carbón activo ya que estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Arava absorbida por el cuerpo.

Si está tomando un medicamento **antiinflamatorio** no esteroideo (AINEs) y/o **corticosteroides**, puede continuar tomándolos después de iniciar el tratamiento con Arava.

Vacunaciones
Consulte con su médico si tiene que vacunarse. Algunas vacunas no pueden administrarse mientras se encuentre en tratamiento con Arava ni tampoco durante cierto tiempo después de terminar el tratamiento.

Toma de Arava con alimentos, bebida y alcohol
Arava puede tomarse con o sin alimentos.
No se recomienda ingerir alcohol durante el tratamiento con Arava. El consumo de alcohol durante el tratamiento con Arava, puede aumentar la posibilidad de dañar el hígado.

Embarazo y lactancia
No tome Arava si está o cree que puede estar **embarazada.** Si está embarazada o se queda embarazada mientras está tomando Arava, aumenta el riesgo de tener un niño con malformaciones graves. Las mujeres en edad fértil no deben tomar Arava sin utilizar medidas de contracepción fiables.

Informe a su médico si planea quedarse embarazada después de interrumpir el tratamiento con Arava, puesto que es necesario asegurarse de que no quedan restos de Arava en su cuerpo antes de que se quede embarazada. La eliminación del medicamento del organismo puede durar hasta 2 años. Este intervalo de tiempo puede reducirse a unas pocas semanas tomando ciertos medicamentos que aceleran la eliminación de Arava del organismo.
En cualquier caso, antes de quedarse embarazada, deberá realizarse un análisis de sangre para confirmar que Arava se ha eliminado lo suficiente de su organismo y una vez realizado este análisis, deberá esperar al menos 1 mes antes de quedarse embarazada.

Para más información sobre las pruebas de laboratorio, contacte con su médico.

Si usted sospecha que pudiera estar embarazada durante el tratamiento con Arava o en los dos años

después del tratamiento, debe contactar **inmediatamente** con su médico para que le haga una prueba de embarazo. Si la prueba confirma que está embarazada, su médico puede sugerirle que comience el tratamiento con ciertos medicamentos para eliminar Arava rápida y suficientemente de su organismo, y así disminuir el riesgo para su hijo.

No tome Arava mientras se encuentre en **periodo de lactancia,** puesto que leflunomida pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Arava puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar. Si esto le sucede, no conduzca, ni use máquinas.

Arava contiene lactosa
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Arava

Tome siempre este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le haya dicho. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis inicial habitual de Arava es de 100 mg de leflunomida una vez al día durante los tres primeros días. Después de esto, la mayoría de las personas necesitan una dosis de:

- Para la artritis reumatoide: 10 mg o 20 mg de Arava una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Para la artritis psoriásica: 20 mg de Arava una vez al día.

Trague el comprimido **entero** y con bastante **agua**.

Puede que transcurran unas 4 semanas o incluso más tiempo hasta que empiece a notar una mejoría en su estado. Algunos pacientes pueden incluso notar una nueva mejoría tras 4 ó 6 meses de tratamiento. Por lo general, Arava debe tomarse durante períodos de tiempo prolongados.

Si toma más Arava del que debe
Si toma más Arava del que debe consulte con su médico o con cualquier otro servicio sanitario. Si es posible, lleve los comprimidos o la caja para enseñárselos al médico.

Si olvidó tomar Arava
Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, salvo que sea casi la hora de tomar la siguiente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Arava puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico **inmediatamente** y deje de tomar Arava:

- si se siente **débil**, aturdido o mareado, o tiene **dificultad al respirar**, porque estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave,
- si le aparecen **erupciones en la piel** o **úlceras en la boca,** porque puede indicar reacciones graves que en algunas ocasiones pueden llegar a ser mortales (ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas

sistémicos [Síndrome DRESS]), ver sección 2.

Informe a su médico **inmediatamente** si experimenta:
- **palidez, cansancio** o **moratones,** porque pueden indicar problemas en la sangre causados por un desequilibrio en los diferentes tipos de células que constituyen la sangre,
- **cansancio, dolor abdominal** o **ictericia** (coloración amarilla de los ojos o de la piel), porque pueden indicar problemas graves como insuficiencia hepática, que podría llegar a ser mortal,
- cualquier síntoma de **infección** como **fiebre, dolor de garganta** o **tos**, porque este medicamento puede aumentar las posibilidades de padecer infecciones graves, que podrían llegar a ser mortales,
- **tos** o **problemas respiratorios**, ya que estos pueden indicar problemas de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar o nódulo pulmonar),
- hormigueo inusual, debilidad o dolor en las manos o en los pies, porque puede indicar problemas en los nervios (neuropatía periférica).

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes)
- disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia),
- reacciones alérgicas leves,
- pérdida de apetito, pérdida de peso (normalmente insignificante),
- cansancio (astenia),
- dolor de cabeza, mareo,
- sensaciones anormales en la piel como hormigueo (parestesia),
- aumento leve de la presión sanguínea,
- colitis,
- diarrea,
- náuseas, vómitos,
- inflamación de la boca, úlceras bucales,
- dolor abdominal,
- aumento de los resultados obtenidos en algunas pruebas de hígado,
- aumento de la caída de cabello,
- eczema, sequedad de piel, erupción cutánea y picor (prurito),
- tendinitis (dolor causado por la inflamación de la membrana que rodea los tendones de, normalmente, los pies o de las manos),
- aumento de los niveles de ciertas enzimas en la sangre (creatinina fosfoquinasa),
- problemas en los nervios de los brazos o las piernas (neuropatía periférica).

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes)
- disminución del número de glóbulos rojos de la sangre (anemia) y de plaquetas (trombocitopenia),
- disminución de los niveles de potasio en sangre,
- ansiedad,
- alteraciones del gusto,
- erupción cutánea (urticaria),
- rotura de tendón,
- aumento de los niveles de grasa en la sangre (colesterol y triglicéridos),
- disminución de los niveles de fosfato en sangre.

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta uno de cada 1.000 pacientes)
- aumento del número de las células de la sangre denominadas eosinófilos (eosinofilia), disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia), y disminución del número de todas las células de la sangre (pancitopenia),
- fuerte subida de la presión sanguínea,
- inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial),
- aumento de los valores de algunas pruebas hepáticas que pueden dar lugar a situaciones graves como hepatitis e ictericia,
- infecciones graves a las que se denomina sepsis, que pueden llegar a ser mortales,
- aumento en los niveles de ciertas enzimas de la sangre (lactato deshidrogenasa).

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar hasta uno de cada 10.000 pacientes)

- disminución importante del número de ciertos glóbulos blancos de la sangre (agranulocitosis),
- reacciones alérgicas graves y reacciones alérgicas potencialmente graves,
- inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea),
- inflamación del páncreas (pancreatitis),
- lesiones hepáticas graves como insuficiencia hepática o necrosis que pueden llegar a ser mortales,
- reacciones graves que a veces pueden ser potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).

También pueden producirse, con frecuencia no conocida, otros efectos adversos tales como insuficiencia renal, descenso de los niveles de ácido úrico en la sangre, hipertensión pulmonar, infertilidad masculina (este efecto es reversible una vez que finaliza el tratamiento con este medicamento), lupus cutáneo (caracterizado por erupción cutánea/eritema en las zonas de la piel expuestas a la luz), psoriasis (nueva o empeoramiento), síndrome DRESS y úlcera cutánea (llaga redonda y abierta en la piel a través de la cual se pueden ver los tejidos subyacentes), pueden ocurrir con una frecuencia desconocida.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Arava

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Blíster: Conservar en el embalaje original.

Frasco: Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Arava 10 mg
- El principio activo es leflunomida. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de leflunomida.
- Los demás componentes son: almidón de maíz, povidona (E1201), crospovidona (E1202), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio (E470b) y lactosa monohidrato en el núcleo del comprimido, así como talco (E553b), hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), y macrogol 8000 en el recubrimiento.

Aspecto del producto y contenido del envase
Arava 10 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco a blanquecino y redondos.
Los comprimidos llevan la inscripción ZBN en una cara.

Los comprimidos están envasados en blísteres o frascos.
Están disponibles envases de 30 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

Responsable de la fabricación
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Arava y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Arava
3. Cómo tomar Arava
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Arava
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Arava y para qué se utiliza

Arava pertenece a un grupo de medicamentos denominados medicamentos antirreumáticos. Contiene leflunomida como principio activo.

Arava se utiliza para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide activa o con artritis psoriásica activa.

Los síntomas de la artritis reumatoide incluyen inflamación de articulaciones, hinchazón, dificultad de movimiento y dolor. Otros síntomas que afectan a todo el cuerpo incluyen pérdida de apetito, fiebre, falta de energía y anemia (reducción del número de glóbulos rojos de la sangre).

Los síntomas de la artritis psoriásica activa incluyen inflamación de articulaciones, hinchazón, dificultad de movimiento, dolor, placas de color rojo y piel escamosa (lesiones en la piel).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Arava

No tome Arava
- si ha padecido alguna vez una reacción **alérgica** a la leflunomida (especialmente una reacción grave en la piel, a menudo acompañada de fiebre, dolor de articulaciones, manchas rojas en la piel, o ampollas, p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o si es alérgico a la teriflunomida (utilizada en el tratamiento de la esclerosis múltiple),
- si padece algún **problema de hígado**,
- si tiene **problemas de riñón** de moderados a graves,
- si tiene una disminución severa de la concentración de **proteínas en la sangre** (hipoproteinemia),
- si padece algún problema que afecte al **sistema inmunitario** (por ejemplo SIDA),
- si padece algún problema en la **médula ósea** o si tiene un número reducido de glóbulos rojos o blancos en la sangre o un número reducido de plaquetas,
- si padece una **infección grave,**
- si está **embarazada**, piensa que puede estar embarazada o se encuentra en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Arava
- si ha padecido alguna vez **inflamación del pulmón** (enfermedad pulmonar intersticial)
- si usted ha tenido alguna vez **tuberculosis** o si ha estado en contacto cercano con alguien que tenga o haya tenido tuberculosis. Su médico puede realizarle pruebas para ver si usted tiene tuberculosis
- si es usted **varón** y desea tener hijos. Como no puede excluirse que Arava pase al semen, se deben utilizar métodos contraceptivos fiables durante el tratamiento con Arava.
  Los varones que deseen tener hijos deben contactar con su médico, quien le podría aconsejar interrumpir el tratamiento con Arava y tomar ciertos medicamentos para eliminar Arava de forma rápida y suficiente de su organismo. En este caso, será necesario que le realicen un análisis de sangre para asegurar que Arava se ha eliminado lo suficiente de su organismo y después, deberá esperar al menos otros 3 meses antes de intentar tener hijos
- si está previsto que le realicen un análisis específico de sangre (nivel de calcio). Podrá detectarse una falsa disminución de los niveles de calcio
- si se va a someter o se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica importante, o si todavía tiene una herida sin cicatrizar después de una intervención quirúrgica. ARAVA puede perjudicar la cicatrización de la herida.

Trastornos musculoesqueléticos
Se han notificado casos de enfermedad muscular inflamatoria y destrucción muscular (miositis y rabdomiólisis) en pacientes que toman Arava.

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas mientras toma Arava: dolor muscular inexplicable, sensibilidad (dolor al presionar el músculo) o debilidad muscular.

Ocasionalmente, Arava puede producir algunos problemas en la sangre, en el hígado, en los pulmones, o en los nervios de los brazos o las piernas. Puede también producir algunas reacciones alérgicas graves (incluyendo erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [Síndrome DRESS]), o aumentar la posibilidad de padecer una infección grave. Para más información sobre estos efectos adversos, consultar la sección 4 (Posibles efectos adversos).

El Síndrome DRESS aparece inicialmente con síntomas parecidos a los de la gripe y una erupción cutánea en la cara y a continuación una erupción cutánea extendida con fiebre, niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre y un aumento en un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) y ganglios linfáticos agrandados.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)
Se han notificado casos de una reacción del sistema inmunológico rara pero muy grave en pacientes que toman ARAVA.
- **Contacte con su médico o farmacéutico inmediatamente** si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras toma ARAVA: fiebre, erupción cutánea, síntomas neurológicos (p. ej. temblores o temblequeo, estado confusional, alteraciones de la función cerebral).

Su médico le realizará **análisis de sangre** a intervalos regulares, antes y durante el tratamiento con Arava, para monitorizar las células sanguíneas y el hígado. Su médico deberá también controlar su presión sanguínea regularmente ya que Arava puede producir un aumento de la presión sanguínea.

Consulte a su médico si experimenta diarrea crónica de origen desconocido. Puede que le realicen pruebas adicionales para establecer un diagnóstico diferencial.

Informe a su médico si desarrolla una úlcera en la piel durante el tratamiento con Arava (ver sección 4).

Niños y adolescentes
No está recomendado el uso de Arava en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Arava con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta médica.

Esto es especialmente importante si usted está tomando:
- otros medicamentos para la artritis reumatoide tales como los antipalúdicos (por ejemplo: cloroquina e hidroxicloroquina), las sales de oro por vía intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina y otros medicamentos inmunosupresores (por ejemplo: metotrexato), ya que no es recomendable la utilización de estas combinaciones.
- warfarina (usado como anticoagulante de la sangre), ya que es necesario un control para reducir el riesgo de efectos adversos de este medicamento
- teriflunomida para esclerosis múltiple
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida, o rosiglitazona para diabetes
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecán para cáncer
- duloxetina para depresión, incontinencia urinaria o insuficiencia renal en diabéticos
- alosetron para el control de la diarrea severa
- teofilina para asma
- tizanidina, un relajante muscular
- anticonceptivos orales (que contengan etinilestradiol y levonorgestrel)
- cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacino para infecciones
- indometacina, ketoprofeno para el dolor o inflamación
- furosemida para enfermedad del corazón (diurético, pastillas para orinar)
- zidovudina para infección por VIH
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para hipercolesterolemia (colesterol alto)
- sulfasalazina para enfermedad inflamatoria intestinal o para la artritis reumatoide
- un medicamento denominado colestiramina (utilizado para reducir el colesterol alto) o el carbón activo ya que estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Arava absorbida por el cuerpo.

Si está tomando un medicamento **antiinflamatorio** no esteroideo (AINEs) y/o **corticosteroides,** puede continuar tomándolos después de iniciar el tratamiento con Arava.

Vacunaciones
Consulte con su médico si tiene que vacunarse. Algunas vacunas no pueden administrarse mientras se encuentre en tratamiento con Arava ni tampoco durante cierto tiempo después de terminar el tratamiento.

Toma de Arava con alimentos, bebida y alcohol
Arava puede tomarse con o sin alimentos.
No se recomienda ingerir alcohol durante el tratamiento con Arava. El consumo de alcohol durante el tratamiento con Arava, puede aumentar la posibilidad de dañar el hígado.

Embarazo y lactancia
No tome Arava si está o cree que puede estar **embarazada**. Si está embarazada o se queda embarazada mientras está tomando Arava, aumenta el riesgo de tener un niño con malformaciones graves. Las mujeres en edad fértil no deben tomar Arava sin utilizar medidas de contracepción fiables.

Informe a su médico si planea quedarse embarazada después de interrumpir el tratamiento con Arava, puesto que es necesario asegurarse de que no quedan restos de Arava en su cuerpo antes de que se quede embarazada. La eliminación del medicamento del organismo puede durar hasta 2 años. Este intervalo de tiempo puede reducirse a unas pocas semanas tomando ciertos medicamentos que aceleran la eliminación de Arava del organismo. En cualquier caso, antes de quedarse embarazada, deberá realizarse un análisis de sangre para confirmar que Arava se ha eliminado lo suficiente de su organismo y una vez realizado este análisis, deberá esperar al menos 1 mes antes de quedarse embarazada.

Para más información sobre las pruebas de laboratorio, contacte con su médico.

Si usted sospecha que pudiera estar embarazada durante el tratamiento con Arava o en los dos años después del tratamiento, debe contactar **inmediatamente** con su médico para que le haga una prueba de embarazo. Si la prueba confirma que está embarazada, su médico puede sugerirle que comience el tratamiento con ciertos medicamentos para eliminar Arava rápida y suficientemente de su organismo, y así disminuir el riesgo para su hijo.

No tome Arava mientras se encuentre en **periodo de lactancia,** puesto que leflunomida pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Arava puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar. Si esto le sucede, no conduzca, ni use máquinas.

Arava contiene lactosa
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Arava

Tome siempre este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le haya dicho. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis inicial habitual de Arava es de 100 mg de leflunomida una vez al día durante los tres primeros días. Después de esto, la mayoría de las personas necesitan una dosis de:

- Para la artritis reumatoide: 10 mg o 20 mg de Arava una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Para la artritis psoriásica: 20 mg de Arava una vez al día.

Trague el comprimido **entero** y con bastante **agua**.

Puede que transcurran unas 4 semanas o incluso más tiempo hasta que empiece a notar una mejoría en su estado. Algunos pacientes pueden incluso notar una nueva mejoría tras 4 ó 6 meses de tratamiento. Por lo general, Arava debe tomarse durante períodos de tiempo prolongados.

Si toma más Arava del que debe
Si toma más Arava del que debe consulte con su médico o con cualquier otro servicio sanitario. Si es posible, lleve los comprimidos o la caja para enseñárselos al médico.

Si olvidó tomar Arava
Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, salvo que sea casi la hora de tomar la siguiente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Arava puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico **inmediatamente** y deje de tomar Arava:

- si se siente **débil**, aturdido o mareado, o tiene **dificultad al respirar**, porque estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave,
- si le aparecen **erupciones en la piel** o **úlceras en la boca,** porque puede indicar reacciones graves que en algunas ocasiones pueden llegar a ser mortales (ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas

sistémicos [Síndrome DRESS]), ver sección 2.

Informe a su médico **inmediatamente** si experimenta:
- **palidez, cansancio** o **moratones,** porque pueden indicar problemas en la sangre causados por un desequilibrio en los diferentes tipos de células que constituyen la sangre,
- **cansancio, dolor abdominal** o **ictericia** (coloración amarilla de los ojos o de la piel), porque pueden indicar problemas graves como insuficiencia hepática, que podría llegar a ser mortal,
- cualquier síntoma de **infección** como **fiebre, dolor de garganta** o **tos**, porque este medicamento puede aumentar las posibilidades de padecer infecciones graves, que podrían llegar a ser mortales,
- **tos** o **problemas respiratorios**, ya que estos pueden indicar problemas de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar o nódulo pulmonar),
- hormigueo inusual, debilidad o dolor en las manos o en los pies, porque puede indicar problemas en los nervios (neuropatía periférica).

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes)
- disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia),
- reacciones alérgicas leves,
- pérdida de apetito, pérdida de peso (normalmente insignificante),
- cansancio (astenia),
- dolor de cabeza, mareo,
- sensaciones anormales en la piel como hormigueo (parestesia),
- aumento leve de la presión sanguínea,
- colitis,
- diarrea,
- náuseas, vómitos,
- inflamación de la boca, úlceras bucales,
- dolor abdominal,
- aumento de los resultados obtenidos en algunas pruebas de hígado,
- aumento de la caída de cabello,
- eczema, sequedad de piel, erupción cutánea y picor (prurito),
- tendinitis (dolor causado por la inflamación de la membrana que rodea los tendones de, normalmente, los pies o de las manos),
- aumento de los niveles de ciertas enzimas en la sangre (creatinina fosfoquinasa),
- problemas en los nervios de los brazos o las piernas (neuropatía periférica).

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes)
- disminución del número de glóbulos rojos de la sangre (anemia) y de plaquetas (trombocitopenia),
- disminución de los niveles de potasio en sangre,
- ansiedad,
- alteraciones del gusto,
- erupción cutánea (urticaria),
- rotura de tendón,
- aumento de los niveles de grasa en la sangre (colesterol y triglicéridos),
- disminución de los niveles de fosfato en sangre.

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta uno de cada 1.000 pacientes)
- aumento del número de las células de la sangre denominadas eosinófilos (eosinofilia), disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia), y disminución del número de todas las células de la sangre (pancitopenia),
- fuerte subida de la presión sanguínea,
- inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial),
- aumento de los valores de algunas pruebas hepáticas que pueden dar lugar a situaciones graves como hepatitis e ictericia,
- infecciones graves a las que se denomina sepsis, que pueden llegar a ser mortales,
- aumento en los niveles de ciertas enzimas de la sangre (lactato deshidrogenasa).

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar hasta uno de cada 10.000 pacientes)

- disminución importante del número de ciertos glóbulos blancos de la sangre (agranulocitosis),
- reacciones alérgicas graves y reacciones alérgicas potencialmente graves,
- inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea),
- inflamación del páncreas (pancreatitis),
- lesiones hepáticas graves como insuficiencia hepática o necrosis que pueden llegar a ser mortales,
- reacciones graves que a veces pueden ser potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).

También pueden producirse, con frecuencia no conocida, otros efectos adversos tales como insuficiencia renal, descenso de los niveles de ácido úrico en la sangre, hipertensión pulmonar, infertilidad masculina (este efecto es reversible una vez que finaliza el tratamiento con este medicamento), lupus cutáneo (caracterizado por erupción cutánea/eritema en las zonas de la piel expuestas a la luz), psoriasis (nueva o empeoramiento), síndrome DRESS y úlcera cutánea (llaga redonda y abierta en la piel a través de la cual se pueden ver los tejidos subyacentes), pueden ocurrir con una frecuencia desconocida.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Arava

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Blíster: Conservar en el embalaje original.

Frasco: Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Arava 20 mg
- El principio activo es leflunomida. Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de leflunomida.
- Los demás componentes son: almidón de maíz, povidona (E1201), crospovidona (E1202), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio (E470b) y lactosa monohidrato en el núcleo del comprimido, así como talco (E553b), hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), y macrogol 8000 y óxido de hierro amarillo (E172) en el recubrimiento.

Aspecto del producto y contenido del envase
Arava 20 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos triangulares de color amarillento a ocre.
Los comprimidos llevan la inscripción ZBO en una cara.

Los comprimidos están envasados en blísteres o frascos.

Están disponibles envases de 30, 50 y 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

Responsable de la fabricación
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

Prospecto: información para el usuario

Arava 100 mg comprimidos recubiertos con película
leflunomida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Arava y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Arava
3. Cómo tomar Arava
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Arava
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Arava y para qué se utiliza

Arava pertenece a un grupo de medicamentos denominados medicamentos antirreumáticos. Contiene leflunomida como principio activo.

Arava se utiliza para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide activa o con artritis psoriásica activa.

Los síntomas de la artritis reumatoide incluyen inflamación de articulaciones, hinchazón, dificultad de movimiento y dolor. Otros síntomas que afectan a todo el cuerpo incluyen pérdida de apetito, fiebre, falta de energía y anemia (reducción del número de glóbulos rojos de la sangre).

Los síntomas de la artritis psoriásica activa incluyen inflamación de articulaciones, hinchazón, dificultad de movimiento, dolor, placas de color rojo y piel escamosa (lesiones en la piel).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Arava

No tome Arava
si ha padecido alguna vez una reacción **alérgica** a la leflunomida (especialmente una reacción grave en la piel, a menudo acompañada de fiebre, dolor de articulaciones, manchas rojas en la piel, o ampollas, p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6), o si es alérgico a la teriflunomida (utilizada en el tratamiento de la esclerosis múltiple),
- si padece algún **problema de hígado**,
- si tiene **problemas de riñón** de moderados a graves,
- si tiene una disminución severa de la concentración de **proteínas en la sangre** (hipoproteinemia),
- si padece algún problema que afecte al **sistema inmunitario** (por ejemplo, SIDA),
- si padece algún problema en la **médula ósea** o si tiene un número reducido de glóbulos rojos o blancos en la sangre o un número reducido de plaquetas,
- si padece una **infección grave,**
- si está **embarazada**, piensa que puede estar embarazada o se encuentra en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Arava,
- si ha padecido alguna vez **inflamación del pulmón** (enfermedad pulmonar intersticial)
- si usted ha tenido alguna vez **tuberculosis** o si ha estado en contacto cercano con alguien que tenga o haya tenido tuberculosis. Su médico puede realizarle pruebas para ver si usted tiene tuberculosis
- si es usted **varón** y desea tener hijos. Como no puede excluirse que Arava pase al semen, se deben utilizar métodos contraceptivos fiables durante el tratamiento con Arava.
  Los varones que deseen tener hijos deben contactar con su médico, quien le podría aconsejar interrumpir el tratamiento con Arava y tomar ciertos medicamentos para eliminar Arava de forma rápida y suficiente de su organismo. En este caso, será necesario que le realicen un análisis de sangre para asegurar que Arava se ha eliminado lo suficiente de su organismo y después, deberá esperar al menos otros 3 meses antes de intentar tener hijos
- si está previsto que le realicen un análisis específico de sangre (nivel de calcio). Podrá detectarse una falsa disminución de los niveles de calcio
- si se va a someter o se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica importante, o si todavía tiene una herida sin cicatrizar después de una intervención quirúrgica. ARAVA puede perjudicar la cicatrización de la herida.

Trastornos musculoesqueléticos
Se han notificado casos de enfermedad muscular inflamatoria y destrucción muscular (miositis y rabdomiólisis) en pacientes que toman Arava.

Póngase en contacto con su médico o farmacéutico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas mientras toma Arava: dolor muscular inexplicable, sensibilidad (dolor al presionar el músculo) o debilidad muscular.

Ocasionalmente, Arava puede producir algunos problemas en la sangre, en el hígado, en los pulmones, o en los nervios de los brazos o las piernas. Puede también producir algunas reacciones alérgicas graves (incluyendo erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [Síndrome DRESS]), o aumentar la posibilidad de padecer una infección grave. Para más información sobre estos efectos adversos, consultar la sección 4 (Posibles efectos adversos).

El Síndrome DRESS aparece inicialmente con síntomas parecidos a los de la gripe y una erupción cutánea en la cara y a continuación una erupción cutánea extendida con fiebre, niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre y un aumento en un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) y ganglios linfáticos agrandados.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)
Se han notificado casos de una reacción del sistema inmunológico rara pero muy grave en pacientes que toman ARAVA.
- **Contacte con su médico o farmacéutico inmediatamente** si experimenta alguno de los siguientes síntomas mientras toma ARAVA: fiebre, erupción cutánea, síntomas neurológicos (p. ej. temblores o temblequeo, estado confusional, alteraciones de la función cerebral).

Su médico le realizará **análisis de sangre** a intervalos regulares, antes y durante el tratamiento con Arava, para monitorizar las células sanguíneas y el hígado. Su médico deberá también controlar su presión sanguínea regularmente ya que Arava puede producir un aumento de la presión sanguínea.

Consulte a su médico si experimenta diarrea crónica de origen desconocido. Puede que le realicen pruebas adicionales para establecer un diagnóstico diferencial.

Informe a su médico si desarrolla una úlcera en la piel durante el tratamiento con Arava (ver sección 4).

Niños y adolescentes
No está recomendado el uso de Arava en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Arava con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta.

Esto es especialmente importante si usted está tomando:
- otros medicamentos para la artritis reumatoide tales como los antipalúdicos (por ejemplo: cloroquina e hidroxicloroquina), las sales de oro por vía intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina y otros medicamentos inmunosupresores (por ejemplo: metotrexato), ya que no es recomendable la utilización de estas combinaciones.
- warfarina (usado como anticoagulante de la sangre), ya que es necesario un control para reducir el riesgo de efectos adversos de este medicamento
- teriflunomida para esclerosis múltiple
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida, o rosiglitazona para diabetes
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecán para cáncer
- duloxetina para depresión, incontinencia urinaria o insuficiencia renal en diabéticos
- alosetron para el control de la diarrea severa
- teofilina para asma
- tizanidina, un relajante muscular
- anticonceptivos orales (que contengan etinilestradiol y levonorgestrel)
- cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacino para infecciones
- indometacina, ketoprofeno para el dolor o inflamación
- furosemida para enfermedad del corazón (diurético, pastillas para orinar)
- zidovudina para infección por VIH
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para hipercolesterolemia (colesterol alto)
- sulfasalazina para enfermedad inflamatoria intestinal o para la artritis reumatoide
- un medicamento denominado colestiramina (utilizado para reducir el colesterol alto) o el carbón activo ya que estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Arava absorbida por el cuerpo.

Si está tomando un medicamento **antiinflamatorio** no esteroideo (AINEs) y/o **corticosteroides,** puede continuar tomándolos después de iniciar el tratamiento con Arava.

Vacunaciones
Consulte con su médico si tiene que vacunarse. Algunas vacunas no pueden administrarse mientras se encuentre en tratamiento con Arava ni tampoco durante cierto tiempo después de terminar el tratamiento.

Toma de Arava con alimentos, bebida y alcohol
Arava puede tomarse con o sin alimentos.
No se recomienda ingerir alcohol durante el tratamiento con Arava. El consumo de alcohol durante el tratamiento con Arava, puede aumentar la posibilidad de dañar el hígado.

Embarazo y lactancia
No tome Arava si está o cree que puede estar **embarazada.** Si está embarazada o se queda embarazada mientras está tomando Arava, aumenta el riesgo de tener un niño con malformaciones graves. Las mujeres en edad fértil no deben tomar Arava sin utilizar medidas de contracepción fiables.

Informe a su médico si planea quedarse embarazada después de interrumpir el tratamiento con Arava, puesto que es necesario asegurarse de que no quedan restos de Arava en su cuerpo antes de que se quede embarazada. La eliminación del medicamento del organismo puede durar hasta 2 años. Este intervalo de tiempo puede reducirse a unas pocas semanas tomando ciertos medicamentos que aceleran la eliminación de Arava del organismo. En cualquier caso, antes de quedarse embarazada, deberá realizarse un análisis de sangre para confirmar que Arava se ha eliminado lo suficiente de su organismo y una vez realizado este análisis, deberá esperar al menos 1 mes antes de quedarse embarazada.

Para más información sobre las pruebas de laboratorio, contacte con su médico.

Si usted sospecha que pudiera estar embarazada durante el tratamiento con Arava o en los dos años después del tratamiento, debe contactar **inmediatamente** con su médico para que le haga una prueba de embarazo. Si la prueba confirma que está embarazada, su médico puede sugerirle que comience el tratamiento con ciertos medicamentos para eliminar Arava rápida y suficientemente de su organismo, y así disminuir el riesgo para su hijo.

No tome Arava mientras se encuentre en **periodo de lactancia,** puesto que leflunomida pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Arava puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar. Si esto le sucede, no conduzca, ni use máquinas.

Arava contiene lactosa
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Arava

Tome siempre este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le haya dicho. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis inicial habitual de Arava es de 100 mg de leflunomida una vez al día durante los tres primeros días. Después de esto, la mayoría de las personas necesitan una dosis de:

- Para la artritis reumatoide: 10 mg o 20 mg de Arava una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Para la artritis psoriásica: 20 mg de Arava una vez al día.

Trague el comprimido **entero** y con bastante **agua**.

Puede que transcurran unas 4 semanas o incluso más tiempo hasta que empiece a notar una mejoría en su estado. Algunos pacientes pueden incluso notar una nueva mejoría tras 4 ó 6 meses de tratamiento. Por lo general, Arava debe tomarse durante períodos de tiempo prolongados.

Si toma más Arava del que debe
Si toma más Arava del que debe consulte con su médico o con cualquier otro servicio sanitario. Si es posible, lleve los comprimidos o la caja para enseñárselos al médico.

Si olvidó tomar Arava
Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, salvo que sea casi la hora de tomar la siguiente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Arava puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico **inmediatamente** y deje de tomar Arava:

- si se siente **débil**, aturdido o mareado, o tiene **dificultad al respirar**, porque estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave,
- si le aparecen **erupciones en la piel** o **úlceras en la boca,** porque puede indicar reacciones graves que en algunas ocasiones pueden llegar a ser mortales (ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas

sistémicos [Síndrome DRESS]), ver sección 2.

Informe a su médico **inmediatamente** si experimenta:
- **palidez, cansancio** o **moratones,** porque pueden indicar problemas en la sangre causados por un desequilibrio en los diferentes tipos de células que constituyen la sangre,
- **cansancio, dolor abdominal** o **ictericia** (coloración amarilla de los ojos o de la piel), porque pueden indicar problemas graves como insuficiencia hepática, que podría llegar a ser mortal,
- cualquier síntoma de **infección** como **fiebre, dolor de garganta** o **tos**, porque este medicamento puede aumentar las posibilidades de padecer infecciones graves, que podrían llegar a ser mortales,
- **tos** o **problemas respiratorios**, ya que estos pueden indicar problemas de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar o nódulo pulmonar),
- hormigueo inusual, debilidad o dolor en las manos o en los pies, porque puede indicar problemas en los nervios (neuropatía periférica).

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes)
- disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia),
- reacciones alérgicas leves,
- pérdida de apetito, pérdida de peso (normalmente insignificante),
- cansancio (astenia),
- dolor de cabeza, mareo,
- sensaciones anormales en la piel como hormigueo (parestesia),
- aumento leve de la presión sanguínea,
- colitis
- diarrea,
- náuseas, vómitos,
- inflamación de la boca, úlceras bucales,
- dolor abdominal,
- aumento de los resultados obtenidos en algunas pruebas de hígado,
- aumento de la caída de cabello,
- eczema, sequedad de piel, erupción cutánea y picor (prurito),
- tendinitis (dolor causado por la inflamación de la membrana que rodea los tendones de, normalmente, los pies o de las manos),
- aumento de los niveles de ciertas enzimas en la sangre (creatinina fosfoquinasa),
- problemas en los nervios de los brazos o las piernas (neuropatía periférica).

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes)
- disminución del número de glóbulos rojos de la sangre (anemia) y de plaquetas (trombocitopenia),
- disminución de los niveles de potasio en sangre,
- ansiedad,
- alteraciones del gusto,
- erupción cutánea (urticaria),
- rotura de tendón,
- aumento de los niveles de grasa en la sangre (colesterol y triglicéridos),
- disminución de los niveles de fosfato en sangre.

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta uno de cada 1.000 pacientes)
- aumento del número de las células de la sangre denominadas eosinófilos (eosinofilia), disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia), y disminución del número de todas las células de la sangre (pancitopenia),
- fuerte subida de la presión sanguínea,
- inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial),
- aumento de los valores de algunas pruebas hepáticas que pueden dar lugar a situaciones graves como hepatitis e ictericia,
- infecciones graves a las que se denomina sepsis, que pueden llegar a ser mortales,
- aumento en los niveles de ciertas enzimas de la sangre (lactato deshidrogenasa).

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar hasta uno de cada 10.000 pacientes)

- disminución importante del número de ciertos glóbulos blancos de la sangre (agranulocitosis),
- reacciones alérgicas graves y reacciones alérgicas potencialmente graves,
- inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea),
- inflamación del páncreas (pancreatitis),
- lesiones hepáticas graves como insuficiencia hepática o necrosis que pueden llegar a ser mortales,
- reacciones graves que a veces pueden ser potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).

También pueden producirse, con frecuencia no conocida, otros efectos adversos tales como insuficiencia renal, descenso de los niveles de ácido úrico en la sangre, hipertensión pulmonar, infertilidad masculina (este efecto es reversible una vez que finaliza el tratamiento con este medicamento), lupus cutáneo (caracterizado por erupción cutánea/eritema en las zonas de la piel expuestas a la luz), psoriasis (nueva o empeoramiento), síndrome DRESS y úlcera cutánea (llaga redonda y abierta en la piel a través de la cual se pueden ver los tejidos subyacentes), pueden ocurrir con una frecuencia desconocida.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Arava

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Arava 100 mg
- El principio activo es leflunomida. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de leflunomida.
- Los demás componentes son: almidón de maíz, povidona (E1201), crospovidona (E1202), talco (E553b), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio (E470B) y lactosa monohidrato en el núcleo del comprimido, así como talco (E553b), hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), y macrogol 8000 en el recubrimiento.

Aspecto del producto y contenido del envase
Arava 100 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color blanco a blanquecino y redondos.
Los comprimidos llevan la inscripción ZBP en una cara.

Los comprimidos están envasados en blísteres.
Están disponibles envases de 3 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main
Alemania

Responsable de la fabricación
Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.