

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de leflunomida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 97,25 mg de lactosa monohidrato y 3,125 mg de lactosa anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película blanco, redondo, grabado con “10” por una cara y “L” por la otra.

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).

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.

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 Leflunomida Teva en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en la artritis reumatoide juvenil (ARJ) (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Los comprimidos de Leflunomida Teva deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de la leflunomida.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se aconseja la administración conjunta con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo metotrexato).

El metabolito activo de leflunomida, A771726, tiene una vida media larga, generalmente de 1 a 4 semanas. Pueden producirse efectos adversos graves (por ejemplo: hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas, ver más abajo), aunque se haya interrumpido el tratamiento con leflunomida.

Por tanto, cuando aparezcan 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 deberá 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 durante los primeros seis meses de tratamiento con la misma frecuencia que el recuento hemático completo (cada dos semanas) 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 de la función hepática semanal. 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 periodo 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 se incrementen en pacientes con hipoproteïnemia. Leflunomida Teva está contraindicado en los pacientes con hipoproteïnemia grave o afectación grave de la función hepática (ver sección 4.3).

Reacciones hematológicas

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

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistente, así como en pacientes con la función alterada de la médula ósea o aquéllos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un periodo 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 Leflunomida Teva y con cualquier tratamiento concomitante mielosupresor e iniciar el procedimiento para realizar un periodo 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 del Factor de Necrosis Tumoral Alfa. 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).

Se recomienda precaución en la administración de leflunomida junto con otros fármacos metabolizados por CYP2C9 distintos a los AINEs, como fenitoína, warfarina, femprocumon y tolbutamida.

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 para realizar un periodo 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 que se espere alcanzar 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 en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de las mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse el tratamiento con Leflunomida Teva y con cualquier otro tratamiento con el que se pueda asociar e iniciar inmediatamente el procedimiento para realizar un periodo de lavado de leflunomida. En estos casos es esencial llevar a cabo un periodo de lavado completo. En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomida (ver sección 4.3).

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

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 necesaria 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.

Se debe considerar el riesgo de tuberculosis. Un test de reacción a la tuberculina se debe considerar en aquellos pacientes con otros factores de riesgo de tuberculosis.

Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.8). El riesgo de su incidencia está aumentado en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial.

La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, que puede aparecer de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, como tos y disnea pueden ser una razón para interrumpir el tratamiento y para realizar un estudio, si se considera apropiado.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben Leflunomida Teva. La mayoría de los pacientes mejoraron después de discontinuar el tratamiento con Leflunomida Teva. 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, con medicaciones neurotóxicas concomitantes, y diabetes puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando Leflunomida Teva desarrolla una neuropatía periférica, considere discontinuar el tratamiento con Leflunomida Teva y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (ver sección 4.4).

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 para realizar un periodo de lavado

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

Lactosa

Leflunomida Teva 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.

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 fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos, así

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

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

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 diálisis gastrointestinal del A771726.

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.

No se conocen con exactitud las enzimas involucradas en el metabolismo de leflunomida y sus metabolitos. En un estudio *in vivo* de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) se ha demostrado la falta de interacción significativa entre ambos. 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.

Estudios *in vitro* indican que el A771726 inhibe la actividad del citocromo P450C9 (CYP2C9). En los ensayos clínicos, no se observaron problemas de seguridad cuando se administraron concomitantemente leflunomida y AINEs metabolizados por CYP2C9. Se recomienda precaución en la administración de leflunomida junto con otros fármacos metabolizados por CYP2C9 distintos a los AINEs, como fenitoína, warfarina, fenprocumon y tolbutamida.

En un ensayo 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.

Vacunaciones

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

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 Leflunomida Teva 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 estudio prospectivo reducido 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 lavado 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 el seguimiento de 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 es esperable que se produzca riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.

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

Período de lavado

Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida:

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

Sin embargo, incluso siguiendo cualquiera de los dos procedimientos de lavado, es necesario que se verifique que los niveles plasmáticos del metabolito son inferiores a 0,02 mg/l mediante la realización de dos análisis separados por un intervalo mínimo de 14 días y 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 eficaz, 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.

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 creatinofosfoquinasa (CPK), anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)).

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y 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 global 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 en trastornos linfoproliferativos, es mayor con el uso de algunos agentes inmunosupresores.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: leucopenia (leucocitos > 2 G/l)
Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia leve (plaquetas < 100 G/l)

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 grave de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo pneumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: 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 elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)
Raras: hepatitis, ictericia/colestasis
Muy raras: daño hepático grave, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que pueden llegar a ser mortales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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.

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

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 leflunomida, 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 fueron coherentes con el perfil de seguridad de leflunomida: dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción.

Tratamiento

En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activo para acelerar la eliminación. 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 (50g 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: L04AA13.

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 leflunomida en el tratamiento de la artritis reumatoide en 4 ensayos clínicos controlados (1 en fase II y 3 en fase III). En el ensayo YU203 en fase II, se 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 brazo placebo, ciego y opcional que permitió obtener datos comparativos entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses.

En el ensayo MN302 se 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% vs. 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% vs. 26,3% (ensayo US301). Después de 12 meses de tratamiento activo, las tasas de respuesta ACR en los pacientes tratados con leflunomida fueron del 52,3% (ensayos MN301/303), 50,5% (ensayo MN302) y 49,4% (ensayo US301), comparado con la tasa de respuesta de 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 $\geq 30\%$ ($p=0.02$) (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.

Estudios Post-comercialización

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 leflunomida .

Absorción

Los datos de excreción del ensayo con ¹⁴C, 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 (albumina). La fracción de A771726 no ligada a proteínas es de, aproximadamente, el 0,62 %. La unión de A771726 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 fármacos 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-trifluorometilnilina). 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 fármaco durante la diálisis.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Lactosa monohidrato
Povidona
Crospovidona Tipo A
Almidón pregelatinizado (de maíz)
Talco
Sílice coloidal anhidra
Lactosa anhidro
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Dióxido de titanio (E171)
Polidextrosa (E1200)
Hipromelosa (E464)
Trietil citrato (E1505)
Macrogol 8000

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

Envases HDPE: 2 años.
Blisters: 2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Envases HDPE: No conservar a temperatura superior a 30°C.
Blisters: No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase para comprimidos de HDPE con tapa a rosca de polipropileno. Tamaños de envase de 30 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Blisters de OPA/Alu/PVC-Aluminio. Tamaños de envase de 28, 30 y 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

Teva Pharma B.V.
Computerwg 10
3542 DR Utrecht
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/675/001-005

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

Fecha de la primera autorización: 10 Marzo 2011

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/>.

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de leflunomida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 194,5 mg de lactosa monohidrato y 6,25 mg de lactosa anhidro.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película beige oscuro, de forma triangular, grabado con “20” por una cara y “L” por la otra.

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).

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.

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 Leflunomida Teva en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en la artritis reumatoide juvenil (ARJ) (ver secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Los comprimidos de Leflunomida Teva deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de la leflunomida.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se aconseja la administración conjunta con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo metotrexato).

El metabolito activo de leflunomida, A771726, tiene una vida media larga, generalmente de 1 a

4 semanas. Pueden producirse efectos adversos graves (por ejemplo: hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas, ver más abajo), aunque se haya interrumpido el tratamiento con leflunomida. Por tanto, cuando aparezcan 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 deberá 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 durante los primeros seis meses de tratamiento con la misma frecuencia que el recuento hemático completo (cada dos semanas) 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 de la función hepática semanal. 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 periodo 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 se incrementen en pacientes con hipoproteinemia. Leflunomida Teva está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia grave o afectación grave de la función hepática (ver sección 4.3).

Reacciones hematológicas

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

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistente, así como en pacientes con la función alterada de la médula ósea o aquéllos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un periodo 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 Leflunomida Teva y con cualquier tratamiento concomitante mielosupresor e iniciar el procedimiento para realizar un periodo 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 hidroxiclороquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores incluyendo Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa. 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).

Se recomienda precaución en la administración de leflunomida junto con otros fármacos metabolizados por CYP2C9 distintos a los AINEs, como fenitoína, warfarina, femprocumon y tolbutamida.

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 para realizar un periodo 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 que se espere alcanzar 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 en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de las mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse el tratamiento con Leflunomida Teva y con cualquier otro tratamiento con el que se pueda asociar e iniciar inmediatamente el procedimiento para realizar un periodo de lavado de leflunomida. En estos casos es esencial llevar a cabo un periodo de lavado completo. En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomida (ver sección 4.3).

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

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 necesaria 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.

Se debe considerar el riesgo de tuberculosis. Un test de reacción a la tuberculina se debe considerar en aquellos pacientes con otros factores de riesgo de tuberculosis.

Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial (ver sección 4.8). El riesgo de su incidencia está aumentado en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial.

La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, que puede aparecer de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, como tos y disnea pueden ser una razón para interrumpir el tratamiento y para realizar un estudio, si se considera apropiado.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben Leflunomida Teva. La mayoría de los pacientes mejoraron después de discontinuar el tratamiento con Leflunomida Teva. 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, con medicaciones neurotóxicas concomitantes, y diabetes puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando Leflunomida Teva desarrolla una neuropatía periférica, considere discontinuar el tratamiento con Leflunomida Teva y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento (ver sección 4.4).

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 para realizar un periodo de lavado

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

Lactosa

Leflunomida Teva 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.

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

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

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 diálisis gastrointestinal del A771726.

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.

No se conocen con exactitud las enzimas involucradas en el metabolismo de leflunomida y sus metabolitos. En un estudio *in vivo* de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) se ha demostrado la falta de interacción significativa entre ambos. 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.

Estudios *in vitro* indican que el A771726 inhibe la actividad del citocromo P450C9 (CYP2C9). En los ensayos clínicos, no se observaron problemas de seguridad cuando se administraron concomitantemente leflunomida y AINEs metabolizados por CYP2C9. Se recomienda precaución en la administración de leflunomida junto con otros fármacos metabolizados por CYP2C9 distintos a los AINEs, como fenitoína, warfarina, fenprocumon y tolbutamida.

En un ensayo 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.

Vacunaciones

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

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 Leflunomida Teva 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 estudio prospectivo reducido 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 lavado 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 el seguimiento de 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 es esperable que se produzca riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.

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

Período de lavado

Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida:

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

Sin embargo, incluso siguiendo cualquiera de los dos procedimientos de lavado, es necesario que se verifique que los niveles plasmáticos del metabolito son inferiores a 0,02 mg/l mediante la realización de dos análisis separados por un intervalo mínimo de 14 días y 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 eficaz, 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento con leflunomida son: aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel, tenosinovitis, incremento de creatinfosfoquinasa (CPK), anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)).

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y 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 global 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 en trastornos linfoproliferativos, es mayor con el uso de algunos agentes inmunosupresores.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: leucopenia (leucocitos > 2 G/l)
Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia leve (plaquetas < 100 G/l)
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 grave de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo pneumonitis intersticial)
que puede llegar a ser mortal

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: 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 elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina,
bilirrubina)
Raras: hepatitis, ictericia/colestasis
Muy raras: daño hepático grave, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática

aguda que pueden llegar a ser mortales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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.

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

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 leflunomida, 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 fueron coherentes con el perfil de seguridad de leflunomida: dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción.

Tratamiento

En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activo para acelerar la eliminación. 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 (50g 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: L04AA13.

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 hum

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide

Se ha demostrado la eficacia de leflunomida en el tratamiento de la artritis reumatoide en 4 ensayos clínicos controlados (1 en fase II y 3 en fase III). En el ensayo YU203 en fase II, se 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 brazo placebo, ciego y opcional que permitió obtener datos comparativos entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses.

En el ensayo MN302 se 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% vs. 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% vs. 26,3% (ensayo US301). Después de 12 meses de tratamiento activo, las tasas de respuesta ACR en los pacientes tratados con leflunomida fueron del 52,3% (ensayos MN301/303), 50,5% (ensayo MN302) y 49,4% (ensayo US301), comparado con la tasa de respuesta de 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 $\geq 30\%$ ($p=0.02$) (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.

Estudios Post-comercialización

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 leflunomida .

Absorción

Los datos de excreción del ensayo con ¹⁴C, 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 A771726 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 fármacos 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 fármaco durante la diálisis.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Lactosa monohidrato

Povidona

Crospovidona Tipo A

Almidón pregelatinizado (de maíz)

Talco

Sílice coloidal anhidra

Lactosa anhidro

Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:

Dióxido de titanio (E171)

Hipromelosa (E464)

Macrogol 400

Óxido de hierro amarillo (E172)

Polisorbato (E433)

Laca aluminio amarillo de quinoleina (E104)

Laca aluminio índigo carmín (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

Envases HDPE: 2 años.

Blisters: 18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Envases HDPE: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Blisters: No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase para comprimidos de HDPE con tapa a rosca de polipropileno. Tamaños de envase de 30 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Blister de OPA/Alu/PVC-Aluminio. Tamaños de envase de 28, 30 y 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

Teva Pharma B.V.
Computerwg 10
3542 DR Utrecht
Holanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/675/006-010

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

Fecha de la primera autorización: 10 Marzo 2011

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/>.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hungría

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Reino Unido

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

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).

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá asegurar que cualquier modificación en el perfil de seguridad del medicamento de referencia que requiera cambios en el Plan de Gestión de Riesgo o la Información del Producto serán inmediatamente implementados en Leflunomida Teva.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sistema de farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1 de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de gestión de riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos

IPSs

El ciclo de IPS de Leflunomida Teva corresponde al atribuido al medicamento de referencia Arava, hasta que no se especifique de otra manera.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) se asegurará de que los profesionales sanitarios con intención de prescribir/usar Leflunomida Teva dispongan de un material educacional sanitario que contenga la siguiente información:

- Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- Instrucciones para el médico

Las instrucciones para el médico debe contener la siguiente información importante:

- Que existe un riesgo de fallo hepático grave, por lo que el control regular de los niveles de la ALT (SGPT) es importante para monitorizar la función hepática. La información facilitada en las Instrucciones para el médico debe contener información sobre una reducción de la dosis, la retirada y los procedimientos de lavado en el caso de aumento de ALT.
- El riesgo identificado de hepato o hematotoxicidad conjuntas, asociado a la terapia combinada con otro Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad (por ejemplo, metotrexato).
- 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.
- El riesgo de infecciones, incluyendo infecciones oportunistas, y las contraindicaciones de uso en pacientes inmuno-deprimidos.
- La necesidad de aconsejar a los pacientes sobre los riesgos importantes asociados a la terapia con leflunomida y las precauciones apropiadas cuando se utiliza este medicamento.

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR-ENVASE TIPO BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
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

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar los comprimidos enteros.
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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/675/003 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/675/004 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/675/005 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Leflunomida Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
leflunomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEVA Pharma B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR-ENVASE TIPO FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
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

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar los comprimidos enteros.
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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/675/001 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/675/002 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Leflunomida Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 10 mg comprimidos EFG
leflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de leflunomida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos
100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

TEVA Pharma B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/675/001 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/675/002 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR-ENVASE TIPO BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
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

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar los comprimidos enteros.
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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/675/008 28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/675/009 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/675/010 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Leflunomida Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
leflunomida

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEVA Pharma B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR-ENVASE TIPO FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
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

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar los comprimidos enteros.
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. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Holanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/675/006 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/675/007 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Leflunomida Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leflunomida Teva 20 mg comprimidos EFG
leflunomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de leflunomida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa (para mayor información consultar el prospecto).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos
100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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

TEVA Pharma B.V.

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/675/006 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/11/675/007 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Leflunomida Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG 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 tengan los mismos síntomas 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.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Leflunomida Teva y para qué se utiliza

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

Leflunomida Teva se utiliza para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide activa.

La artritis reumatoide es un tipo de artritis incapacitante. Los síntomas 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).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Leflunomida Teva

No tome Leflunomida Teva

- Si es **alérgico** a la leflunomida (especialmente una reacción en la piel grave, frecuentemente acompañadas con 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).
- Si padece algún **problema de hígado**.
- Si padece alguna enfermedad grave que afecte a su **sistema inmunitario**, por ejemplo SIDA.
- Si padece algún **problema en su médula ósea** o si tiene un número reducido de glóbulos rojos o blancos en su sangre o un número reducido de plaquetas por causas distintas a la artritis reumatoide o psoriásica.
- Si padece una **infección grave**.
- Si tiene **problemas de riñón de moderados a graves**.
- Si tiene **una disminución grave de la concentración de proteínas en la sangre** (hipoproteïnemia).

- 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 Leflunomida Teva.

- Si ya tiene un **número reducido de glóbulos rojos o blancos** (anemia o leucopenia), un **número reducido de plaquetas en sangre**, lo que puede aumentar su tendencia al sangrado o formación de hematomas (trombocitopenia), **la función reducida de su médula ósea** o existe el riesgo de que su médula ósea no funcione correctamente su médico le puede indicar que tome ciertos medicamentos para acelerar la eliminación de Leflunomida Teva de su organismo.
- Si desarrolla **úlceras inflamadas, esponjosas y pegajosas** y **caída de los dientes** (una infección en la boca llamada estomatitis ulcerosa), entonces debe contactar con su médico que le aconsejará que deje de tomar Leflunomida Teva.
- Si **cambia a otro medicamento** para tratar la artritis reumatoide o si ha tomado recientemente medicamentos que pueden dañar el hígado o sangre, su médico le indicará que tome ciertos medicamentos para acelerar la eliminación de Leflunomida Teva de su organismo o le pueden controlar estrictamente cuando empieza a tomar Leflunomida Teva.
- Si ha padecido alguna vez **tuberculosis** o **enfermedad pulmonar intersticial** (enfermedad del pulmón).
- Si es usted **varón** y desea tener hijos. Como no puede excluirse que Leflunomida Teva pase al semen, se deben utilizar métodos contraceptivos fiables durante el tratamiento con Leflunomida Teva. Los varones que deseen tener hijos deben contactar con su médico, quien le aconsejará interrumpir el tratamiento con Leflunomida Teva y tomar ciertos medicamentos para eliminar Leflunomida Teva de forma rápida y suficiente de su organismo. En este caso, será necesario que le realicen un análisis de sangre para asegurar que Leflunomida Teva se ha eliminado lo suficiente de su organismo y después, deberá esperar al menos otros 3 meses antes de intentar tener hijos.

Ocasionalmente, Leflunomida Teva 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, o aumentar la posibilidad de padecer una infección grave. Para más información sobre estos efectos adversos, consultar la sección 4 (Posibles efectos adversos).

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

Niños y adolescentes

No está recomendado el uso de Leflunomida Teva en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Leflunomida Teva con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Esto es especialmente importante si usted está tomando:

- **Cualquier otro medicamento para la artritis reumatoide**, por ejemplo metotrexato y azatioprina (inmunosupresores), cloroquina e hidroxiclороquina (antimaláricos), oro (por vía oral o inyectable) y D-penicilamina. No es recomendable la utilización de estas combinaciones mientras está tomando Leflunomida Teva debido a que pueden aumentar los efectos adversos.
- **Colestiramina** (utilizado para reducir los niveles de colesterol y tratar el picor asociado con la ictericia) o el carbón activo ya que estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Leflunomida Teva absorbida por el cuerpo.
- Otros medicamentos que se disgregan por un enzima llamada CYP2C9, por ejemplo **fenitoína** (usada en el tratamiento de la epilepsia), **warfarina** o **fenprocumon** (anticoagulante de la sangre), y **tolbutamida** (usado en el tratamiento de la diabetes tipo 2).

Consulte con su médico para saber si los medicamentos que está tomando se disgregan por medio de CYP2C9.

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

Vacunaciones

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

Toma de Leflunomida Teva con los alimentos, bebidas y alcohol

El consumo de alcohol durante el tratamiento con Leflunomida Teva puede aumentar la posibilidad de dañar su hígado. Por tanto, **no se recomienda** ingerir alcohol durante el tratamiento.

Embarazo y lactancia

No tome Leflunomida Teva **si está o cree que puede estar embarazada**. Si está embarazada o se queda embarazada mientras está tomando Leflunomida Teva, aumenta el riesgo de tener un niño con malformaciones severas.

Las mujeres en edad fértil **no deben tomar** Leflunomida Teva **sin utilizar medidas de contracepción eficaces hasta al menos 2 años después del tratamiento**. Estos 2 años pueden reducirse a unas pocas semanas tomando un tratamiento, indicado por su médico, que acelera la eliminación de Leflunomida Teva del organismo.

Si usted sospecha **que pudiera estar embarazada** durante el tratamiento con Leflunomida Teva, debe contactar **inmediatamente** con su médico para que le haga una prueba de embarazo. Si la prueba confirma que está embarazada, su médico le informará de los riesgos para el embarazo. Su médico puede sugerirle un tratamiento para eliminar Leflunomida Teva rápida y suficientemente de su organismo, y así disminuir el riesgo para su hijo.

Si después de interrumpir el tratamiento con Leflunomida Teva **desea quedarse embarazada**, es necesario asegurarse de que no quedan restos de Leflunomida Teva en su cuerpo antes de que se quede embarazada. Esto debe confirmarse con un análisis de sangre. Si Leflunomida Teva se ha eliminado lo suficiente de su organismo, deberá esperar al menos otras 6 semanas antes de quedarse embarazada. Para más información sobre las pruebas de laboratorio, contacte con su médico.

Leflunomida Teva pasa a la leche materna. Por tanto **no amamante a un bebé** mientras está en tratamiento.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Leflunomida Teva puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar correctamente. **Si esto le sucede, no conduzca, ni use máquinas.**

Leflunomida Teva 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 Leflunomida Teva

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

El médico que le inicia el tratamiento con Leflunomida Teva y le supervisa durante el mismo deberá ser especialista en el tratamiento de la artritis reumatoide.

La dosis inicial habitual es de 100 mg una vez al día durante los tres primeros días. Después de esto, la dosis es 10 mg o 20 mg una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

Leflunomida Teva comprimidos debe **tragarse entero** y con bastante **agua**. Leflunomida Teva comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.

Puede que transcurran de 4 a 6 semanas antes de 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, Leflunomida Teva debe tomarse durante períodos de tiempo prolongados.

Si toma más Leflunomida Teva del que debiera

Si usted o alguien ingiere demasiados comprimidos juntos, o si cree que un niño ha ingerido algún comprimido, contacte con urgencias del hospital más cercano o con su médico inmediatamente. Lleve este prospecto, los comprimidos restantes y el envase al hospital o al médico para que sepan qué comprimidos se han ingerido.

Si olvidó tomar Leflunomida Teva

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. 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, Leflunomida Teva puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente y deje de tomar Leflunomida Teva:

- 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 serias que en algunas ocasiones pueden llegar a ser mortales (ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme).

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- **Palidez, cansancio, o mayor tendencia a sufrir 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** porque pueden indicar inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial).
- hormigueo inusual, debilidad o dolor en las manos o en los pies, porque puede indicar problemas en los nervios (neuropatía periférica).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Aumento leve de la presión sanguínea.
- Disminución del número de glóbulos blancos de la sangre, lo que hace que se sufran infecciones

- con más facilidad (leucopenia).
- Sensaciones anormales en la piel como ardor, pinchazos, picor u hormigueo (parestesia).
- Dolor de cabeza.
- Mareo.
- Diarrea.
- Nauseas.
- Vómitos.
- Inflamación de la boca, úlceras bucales.
- Dolor abdominal.
- Aumento de la caída de cabello.
- Eczema.
- Erupción.
- Picor.
- Sequedad de piel.
- Dolor, inflamación y sensibilidad con más frecuencia en la mano o la muñeca.
- Aumento de los niveles de ciertas enzimas en la sangre (creatinina fosfoquinasa).
- Pérdida de apetito.
- Pérdida de peso (normalmente insignificante).
- Ausencia o pérdida de fuerza (debilidad).
- Reacciones alérgicas leves.
- Aumento de los resultados obtenidos en algunas pruebas de hígado.
- problemas en los nervios de los brazos o las piernas (neuropatía periférica).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Disminución del número de glóbulos rojos de la sangre que puede producir palidez de la piel y debilidad o dificultad en la respiración (anemia).
- Disminución leve del número de plaquetas en sangre, lo que aumenta el riesgo de sangrado o tendencia a sufrir moratones.
- Alteraciones del sabor.
- Erupción con picor (urticaria).
- Rotura de tendones.
- Disminución de los niveles de potasio en sangre, que produce debilidad, tirones o ritmo anormal del corazón.
- Aumento de los niveles de grasa en la sangre (colesterol y triglicéridos).
- Disminución de los niveles de fosfato en sangre.
- Ansiedad.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Grave subida de la presión sanguínea.
- Disminución importante de células en sangre, que puede producir debilidad, tendencia a sufrir moratones o infecciones.
- Disminución importante del número de glóbulos blancos de la sangre, lo que hace que sufra infecciones con más facilidad (leucopenia).
- Alteraciones en la sangre.
- Inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial), que puede ser mortal.
- Aumento de lactato deshidrogenada (un enzima en sangre).
- Infecciones graves (incluyendo sepsis), que pueden ser mortales.
- Hepatitis (inflamación del hígado).
- Problemas del hígado o sangre que hacen que la piel y el blanco de los ojos se vuelva amarillo.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- Una infección caracterizada por fiebre alta, dolor de garganta, lesiones en la piel y

- reducción extrema de glóbulos blancos de la sangre (agranulocitosis).
- Inflamación del páncreas, que produce intenso dolor en el abdomen y la espalda.
- Reacciones graves que algunas veces pueden llegar a ser mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).
- Reacción alérgica grave.
- Inflamación de los vasos sanguíneos pequeños (vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea),
- Lesiones hepáticas graves (como insuficiencia hepática o necrosis hepática), que pueden llegar a ser mortales.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Insuficiencia renal.
- Disminución anormal de los niveles de ácido úrico en sangre.
- Infertilidad reversible en el varón.
- Lupus cutáneo (caracterizado por erupción cutánea/eritema en las zonas de la piel expuestas a la luz)
- Psoriasis (nueva o empeoramiento)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. Conservación de Leflunomida Teva

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 o blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Para comprimidos envasados en frascos: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para comprimidos envasados en blister: No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como 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 Leflunomida Teva

- El principio activo es leflunomida.
 - Cada comprimido recubierto con película de Leflunomida Teva 10 mg contiene 10 mg de leflunomida.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, povidona, crospovidona Tipo A, almidón pregelatinizado (de maíz), talco, sílice coloidal anhidra, lactosa anhidro y estearato de magnesio.
 - Recubrimiento del comprimido: dióxido de titanio, polidextrosa, hipromelosa, trietil citrato y macrogol 8000.

Aspecto del producto y contenido del envase

Leflunomida Teva 10 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos, grabados con “10” por una cara y “L” por la otra.

Leflunomida Teva envasada en frascos está disponible en tamaños de envase de 30 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Leflunomida Teva envasada en blister está disponible en tamaños de envase de 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holanda

Responsable de la fabricación:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungría

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG UK

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Fecha de la última revisión de este prospecto {Mes/año}.

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

Leflunomida Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

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 tengan los mismos síntomas 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.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Leflunomida Teva y para qué se utiliza

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

Leflunomida Teva se utiliza para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide activa.

La artritis reumatoide es un tipo de artritis incapacitante. Los síntomas 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).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Leflunomida Teva

No tome Leflunomida Teva

- Si es **alérgico** a la leflunomida (especialmente una reacción en la piel grave, frecuentemente acompañadas con 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).
- Si padece algún **problema de hígado**.
- Si padece alguna enfermedad grave que afecte a su **sistema inmunitario**, por ejemplo SIDA.
- Si padece algún **problema en su médula ósea** o si tiene un número reducido de glóbulos rojos o blancos en su sangre o un número reducido de plaquetas por causas distintas a la artritis reumatoide o psoriásica.
- Si padece una **infección grave**.
- Si tiene **problemas de riñón de moderados a graves**.
- Si tiene **una disminución grave de la concentración de proteínas en la sangre** (hipoproteïnemia).

- 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 Leflunomida Teva.

- Si ya tiene un **número reducido de glóbulos rojos o blancos** (anemia o leucopenia), un **número reducido de plaquetas en sangre**, lo que puede aumentar su tendencia al sangrado o formación de hematomas (trombocitopenia), **la función reducida de su médula ósea** o existe el riesgo de que su médula ósea no funcione correctamente su médico le puede indicar que tome ciertos medicamentos para acelerar la eliminación de Leflunomida Teva de su organismo.
- Si desarrolla **úlceras inflamadas, esponjosas y pegajosas** y **caída de los dientes** (una infección en la boca llamada estomatitis ulcerosa), entonces debe contactar con su médico que le aconsejará que deje de tomar Leflunomida Teva.
- Si **cambia a otro medicamento** para tratar la artritis reumatoide o si ha tomado recientemente medicamentos que pueden dañar el hígado o sangre, su médico le indicará que tome ciertos medicamentos para acelerar la eliminación de Leflunomida Teva de su organismo o le pueden controlar estrictamente cuando empieza a tomar Leflunomida Teva.
- Si ha padecido alguna vez **tuberculosis** o **enfermedad pulmonar intersticial** (enfermedad del pulmón).
- Si es usted **varón** y desea tener hijos. Como no puede excluirse que Leflunomida Teva pase al semen, se deben utilizar métodos contraceptivos fiables durante el tratamiento con Leflunomida Teva. Los varones que deseen tener hijos deben contactar con su médico, quien le aconsejará interrumpir el tratamiento con Leflunomida Teva y tomar ciertos medicamentos para eliminar Leflunomida Teva de forma rápida y suficiente de su organismo. En este caso, será necesario que le realicen un análisis de sangre para asegurar que Leflunomida Teva se ha eliminado lo suficiente de su organismo y después, deberá esperar al menos otros 3 meses antes de intentar tener hijos.

Ocasionalmente, Leflunomida Teva 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, o aumentar la posibilidad de padecer una infección grave. Para más información sobre estos efectos adversos, consultar la sección 4 (Posibles efectos adversos).

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

Niños y adolescentes

No está recomendado el uso de Leflunomida Teva en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Leflunomida Teva con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Esto es especialmente importante si usted está tomando:

- **Cualquier otro medicamento para la artritis reumatoide**, por ejemplo metotrexato y azatioprina (inmunosupresores), cloroquina e hidroxiclороquina (antimaláricos), oro (por vía oral o inyectable) y D-penicilamina. No es recomendable la utilización de estas combinaciones mientras está tomando Leflunomida Teva debido a que pueden aumentar los efectos adversos.
- **Colestiramina** (utilizado para reducir los niveles de colesterol y tratar el picor asociado con la ictericia) o el carbón activo ya que estos medicamentos pueden reducir la cantidad de Leflunomida Teva absorbida por el cuerpo.
- Otros medicamentos que se disgregan por un enzima llamada CYP2C9, por ejemplo **fenitoína** (usada en el tratamiento de la epilepsia), **warfarina** o **fenprocumon**

(anticoagulante de la sangre), y **tolbutamida** (usado en el tratamiento de la diabetes tipo 2). Consulte con su médico para saber si los medicamentos que está tomando se disgregan por medio de CYP2C9.

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

Vacunaciones

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

Toma de Leflunomida Teva con los alimentos, bebidas y alcohol

El consumo de alcohol durante el tratamiento con Leflunomida Teva puede aumentar la posibilidad de dañar su hígado. Por tanto, **no se recomienda** ingerir alcohol durante el tratamiento.

Embarazo y lactancia

No tome Leflunomida Teva **si está o cree que puede estar embarazada**. Si está embarazada o se queda embarazada mientras está tomando Leflunomida Teva, aumenta el riesgo de tener un niño con malformaciones severas.

Las mujeres en edad fértil **no deben tomar** Leflunomida Teva **sin utilizar medidas de contracepción eficaces hasta al menos 2 años después del tratamiento**. Estos 2 años pueden reducirse a unas pocas semanas tomando un tratamiento, indicado por su médico, que acelera la eliminación de Leflunomida Teva del organismo.

Si usted sospecha **que pudiera estar embarazada** durante el tratamiento con Leflunomida Teva, debe contactar **inmediatamente** con su médico para que le haga una prueba de embarazo. Si la prueba confirma que está embarazada, su médico le informará de los riesgos para el embarazo. Su médico puede sugerirle un tratamiento para eliminar Leflunomida Teva rápida y suficientemente de su organismo, y así disminuir el riesgo para su hijo.

Si después de interrumpir el tratamiento con Leflunomida Teva **desea quedarse embarazada**, es necesario asegurarse de que no quedan restos de Leflunomida Teva en su cuerpo antes de que se quede embarazada. Esto debe confirmarse con un análisis de sangre. Si Leflunomida Teva se ha eliminado lo suficiente de su organismo, deberá esperar al menos otras 6 semanas antes de quedarse embarazada. Para más información sobre las pruebas de laboratorio, contacte con su médico.

Leflunomida Teva pasa a la leche materna. Por tanto **no amamante a un bebé** mientras está en tratamiento.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Leflunomida Teva puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar correctamente. **Si esto le sucede, no conduzca, ni use máquinas.**

Leflunomida Teva 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 Leflunomida Teva

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

El médico que le inicia el tratamiento con leflunomida Teva y le supervisa durante el mismo deberá ser especialista en el tratamiento de la artritis reumatoide.

La dosis inicial habitual es de 100 mg una vez al día durante los tres primeros días. Después de esto, la dosis es 10 mg o 20 mg una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

Leflunomida Teva comprimidos debe **tragarse entero** y con bastante **agua**. Leflunomida Teva comprimidos puede tomarse con o sin alimentos.

Puede que transcurran de 4 a 6 semanas antes de 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, Leflunomida Teva debe tomarse durante períodos de tiempo prolongados.

Si toma más Leflunomida Teva del que debiera

Si usted o alguien ingiere demasiados comprimidos juntos, o si cree que un niño ha ingerido algún comprimido, contacte con urgencias del hospital más cercano o con su médico inmediatamente. Lleve este prospecto, los comprimidos restantes y el envase al hospital o al médico para que sepan qué comprimidos se han ingerido.

Si olvidó tomar Leflunomida Teva

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. 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, Leflunomida Teva puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente y deje de tomar Leflunomida Teva:

- 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 serias que en algunas ocasiones pueden llegar a ser mortales (ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme).

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- **Palidez, cansancio, o mayor tendencia a sufrir 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** porque pueden indicar inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial).
- hormigueo inusual, debilidad o dolor en las manos o en los pies, porque puede indicar problemas en los nervios (neuropatía periférica).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Aumento leve de la presión sanguínea.
- Disminución del número de glóbulos blancos de la sangre, lo que hace que se sufran infecciones

- con más facilidad (leucopenia).
- Sensaciones anormales en la piel como ardor, pinchazos, picor u hormigueo (parestesia).
- Dolor de cabeza.
- Mareo.
- Diarrea.
- Nauseas.
- Vómitos.
- Inflamación de la boca, úlceras bucales.
- Dolor abdominal.
- Aumento de la caída de cabello.
- Eczema.
- Erupción.
- Picor.
- Sequedad de piel.
- Dolor, inflamación y sensibilidad con más frecuencia en la mano o la muñeca.
- Aumento de los niveles de ciertas enzimas en la sangre (creatinina fosfoquinasa).
- Pérdida de apetito.
- Pérdida de peso (normalmente insignificante).
- Ausencia o pérdida de fuerza (debilidad).
- Reacciones alérgicas leves.
- Aumento de los resultados obtenidos en algunas pruebas de hígado.
- problemas en los nervios de los brazos o las piernas (neuropatía periférica)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Disminución del número de glóbulos rojos de la sangre que puede producir palidez en la piel y debilidad o dificultad en la respiración (anemia).
- Disminución leve del número de plaquetas en sangre, lo que aumenta el riesgo de sangrado o tendencia a sufrir moratones.
- Alteraciones del sabor.
- Erupción con picor (urticaria).
- Rotura de tendones.
- Disminución de los niveles de potasio en sangre, que produce debilidad, tirones o ritmo anormal del corazón.
- Aumento de los niveles de grasa en la sangre (colesterol y triglicéridos).
- Disminución de los niveles de fosfato en sangre.
- Ansiedad.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Grave subida de la presión sanguínea.
- Disminución importante de células en sangre, que puede producir debilidad, tendencia a sufrir moratones o infecciones.
- Disminución importante del número de glóbulos blancos de la sangre, lo que hace que sufra infecciones con más facilidad (leucopenia).
- Alteraciones en la sangre.
- Inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial), que puede ser mortal.
- Aumento de lactato deshidrogenada (un enzima en sangre).
- Infecciones graves (incluyendo sepsis), que pueden ser mortales.
- Hepatitis (inflamación del hígado).
- Problemas del hígado o sangre que hacen que la piel y el blanco de los ojos se vuelva amarillo.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- Una infección caracterizada por fiebre alta, dolor de garganta, lesiones en la piel y reducción extrema de glóbulos blancos de la sangre (agranulocitosis).

- Inflamación del páncreas, que produce intenso dolor en el abdomen y la espalda.
- Reacciones graves que algunas veces pueden llegar a ser mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).
- Reacción alérgica grave.
- Inflamación de los vasos sanguíneos pequeños (vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea),
- Lesiones hepáticas graves (como insuficiencia hepática o necrosis hepática), que pueden llegar a ser mortales.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Insuficiencia renal.
- Disminución anormal de los niveles de ácido úrico en sangre.
- Infertilidad reversible en el varón.
- Lupus cutáneo (caracterizado por erupción cutánea/eritema en las zonas de la piel expuestas a la luz)
- Psoriasis (nueva o empeoramiento)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. Conservación de Leflunomida Teva

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 o blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Para comprimidos envasados en frascos: No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para comprimidos envasados en blister: No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como 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 Leflunomida Teva

- El principio activo es leflunomida.
 - Cada comprimido recubierto con película de Leflunomida Teva 20 mg contiene 20 mg de leflunomida.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, povidona, crospovidona Tipo A, almidón pregelatinizado (de maíz), talco, sílice coloidal anhidra, lactosa anhidro y estearato de magnesio.
 - Recubrimiento del comprimido: dióxido de titanio, hipromelosa, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, polisorbato, laca aluminio amarillo de quinoleína y laca aluminio índigo carmín.

Aspecto del producto y contenido del envase

Leflunomida Teva 20 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película de color beige oscuro, de forma triangular, grabados con “20” por una cara y “L” por la otra.

Leflunomida Teva envasada en frascos está disponible en tamaños de envase de 30 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Leflunomida Teva envasada en blister está disponible en tamaños de envase de 28, 30 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holanda

Responsable de la fabricación:

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungria

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG UK

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holanda

TEVA Santé
Rue Bellocier
89107 Sens
Francia

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419070

Deutschland

Teva GmbH
Tel: (49) 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 00 7

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1977 628500

Fecha de la última revisión de este prospecto {Mes/año}.

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/>.