

## SIM EXPRESS

### Información dirigida a los profesionales de la salud

#### Leflunomida

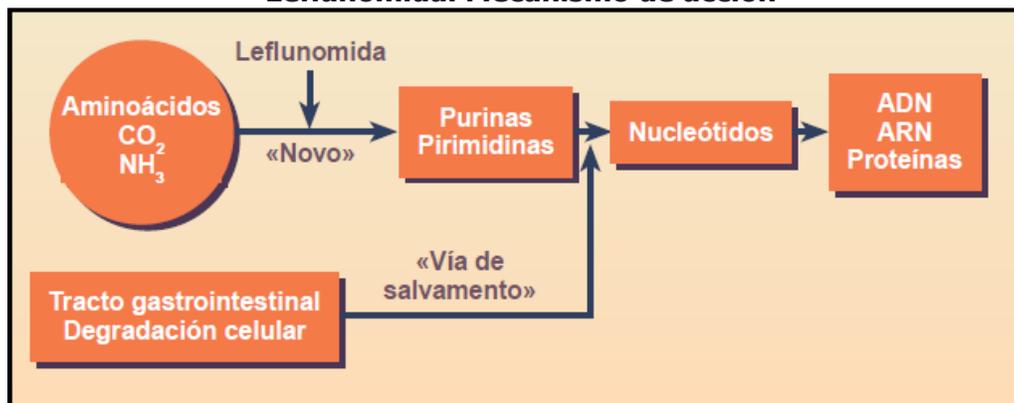
Agente inmunosupresor selectivo. Código ATC: L04AA13

#### Mecanismo de acción

La *leflunomida*<sup>1</sup> es un profármaco, su metabolito activo A77 1726 (M1), inhibe en forma reversible la dihidroorotato deshidrogenasa humana<sup>2</sup> (DHODH), enzima esencial en la síntesis de ADN. Los linfocitos T activados, los cuales principalmente sintetizan pirimidina por la vía de *novo*<sup>3</sup>, son especialmente susceptibles a este fármaco. De ese modo ejerce una actividad antiproliferativa de los linfocitos autoinmunes y activados que predominan en los procesos como la artritis reumatoidea.<sup>4</sup>

La *leflunomida* no bloquea la "vía de salvamento"<sup>5</sup> para la síntesis de bases pirimidínicas, y por ello las células no linfocíticas pueden satisfacer las necesidades de estos compuestos por dicha vía, sin depender de la síntesis de *novo*.

#### Leflunomida. Mecanismo de acción



Fuente: Carretero M. Leflunomida. *Offarm*. Vol. 20. Núm. 04. Abril 2001. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-leflunomida-12004190>

<sup>1</sup> Es un derivado isoxazólico, no relacionado químicamente con otros inmunosupresores incluyendo ciclosporina y tacrolimus.

<sup>2</sup> Enzima mitocondrial clave en la síntesis de *novo* de la pirimidina.

<sup>3</sup> Las rutas metabólicas que conducen a la formación de nucleótidos son: la vía de *novo* y la de salvamento o recuperación.

<sup>4</sup> Ante la expansión clonal de los linfocitos que subyace a procesos autoinmunes como la artritis reumatoidea, éstos requieren un aumento en sus niveles de nucleótidos de pirimidina para sostener la duplicación del genoma y así proliferar.

<sup>5</sup> En la vía de salvamento o recuperación se reciclan las bases libres y los nucleótidos liberados a partir de la ruptura de los ácidos nucleicos.

Otros investigadores han sugerido que los efectos inhibitorios de la *leflunomida* sobre la proliferación de células T se relacionan con la inhibición de la capacidad de respuesta a la interleucina-2.

También se ha demostrado que la *leflunomida* inhibe la tirosina quinasa.

## **Dosificación**

### ***Artritis Reumatoidea/Artritis psoriásica***

#### **Adultos**

La dosis inicial es de: 100 mg/día, vía oral (VO), por 3 días. Luego una dosis de mantenimiento de 20 mg/día, VO.

No se recomienda dosis mayores a 20 mg/día porque podrían incrementarse los efectos adversos.

Debería evaluarse la administración de una dosis menor (10 mg/día), si se presentan efectos adversos intolerables.

#### - Procedimiento para la eliminación del fármaco

Se recomienda para pacientes que presentan toxicidad seria (incluyendo hipersensibilidad), debido a que el metabolito activo presenta un tiempo de vida medio extremadamente largo. También para las mujeres en edad fértil que interrumpen la *leflunomida* y desean quedar embarazadas.

El procedimiento consiste en la administración de colestiramina 8 g/3 veces al día, VO, durante 11 días. Los 11 días pueden ser no consecutivos, salvo que haya una necesidad de reducir la concentración plasmática rápidamente (por ejemplo, en casos de toxicidad). Si los niveles plasmáticos exceden 0,02 mg/L (0,02 mcg/mL) después de 2 pruebas separadas por al menos un periodo de 14 días entre ambas, puede considerarse la necesidad de tratamiento adicional con colestiramina.

En los casos de sospecha de un mecanismo de hipersensibilidad, se puede requerir un tratamiento de colestiramina más prolongado (basado en el estado clínico del paciente), o la administración de carbón activado. Se ha demostrado que el carbón activado 50 g por vía oral o por sonda nasogástrica, cada 6 horas, durante 24 horas disminuye la concentración plasmática del metabolito activo de *leflunomida* (M1) el 37 % en 24 horas y el 48 % en 48 horas.

Si se justifica, el procedimiento de eliminación del fármaco se puede repetir.

## **Poblaciones especiales**

### *Pacientes con insuficiencia renal*

Si bien se carece de estudios adecuados del uso de *leflunomida* en pacientes con insuficiencia renal, se debe tener precaución en esta población, dado que es la vía de eliminación más importante del fármaco durante las primeras 96 horas. En insuficiencia renal moderada o severa, está contraindicada.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Los pacientes con enfermedad hepática preexistente o transaminasa TGP (ALT) elevadas en más de 2 veces el valor basal no deben recibir *leflunomida*. Si durante la terapia, la TGP (ALT) se eleva a más de 3 veces respecto el valor basal, debe interrumpirse la administración mientras se determina la causa de dicha elevación. En insuficiencia hepática severa, está contraindicada.

### *Pacientes geriátricos*

No es necesario el ajuste de dosis debido a la edad.

### **Niños**

No está recomendado el uso en pacientes menores de 18 años, la seguridad y eficacia no se han determinado en este grupo etario.

### **Farmacocinética**

*Absorción:* la biodisponibilidad oral es del 80%. La concentración plasmática no se afecta cuando el fármaco es ingerido con alimentos ricos en grasas. **Se puede administrar con o sin alimentos.**

*Distribución:* se une a proteínas plasmáticas en un 99,3%.

*Metabolismo:* hepático, de extensión desconocida. La *leflunomida* se metaboliza a un metabolito activo M1, mediante la apertura del anillo isoxazol. Otras vías metabólicas o metabolitos no han sido determinadas.

No se identificaron enzimas metabólicas específicas. Otros metabolitos son: glucurónido de *leflunomida* y un derivado del ácido oxanílico del M1.

*Excreción:* renal 43%. Estudios con *leflunomida* marcada radiactivamente muestran que la mayor parte de una dosis oral se excreta por vía renal como M1; otros metabolitos que se eliminan por la orina incluyen glucurónido de *leflunomida* y un derivado de ácido oxanílico de M1.

El 48% se elimina en las heces, el metabolito fecal primario es M1.

La eliminación renal predomina en las primeras 96 horas, después de lo cual la eliminación fecal se hace más prominente.

No se elimina por hemodiálisis ni diálisis peritoneal.

*Tiempo de vida media:* 11 días (rango de 4 a 28 días).

### **Efectos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* angina, taquicardia, palpitaciones, vasculitis, vasodilatación (1-3%); dolor en el pecho (1-4%), hipertensión (9-10%).

*Efectos dermatológicos:* alopecia (9-17%), rash (10-12%).

En la etapa poscomercialización se notificaron casos de lupus eritematoso cutáneo, eritema multiforme, eritroderma, vasculitis necrotizante cutánea, psoriasis pustular.

Se ha reportado raramente necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson.

*Efectos endócrino-metabólicos:* pérdida de peso (2-4%).

*Efectos gastrointestinales:* dolor abdominal (5-6%), diarrea (17-27%), pérdida del apetito (3%), úlceras en la boca (3-5%).

*Efectos hematológicos:* se han notificado raramente casos de pancitopenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que recibieron monoterapia con *leflunomida*; los reportes fueron más frecuentes en los pacientes que recibían tratamiento concomitante con metotrexato u otros inmunosupresores, o en pacientes que recientemente habían discontinuado esos tratamientos. Se reportó un caso de leucocitosis y trombocitosis.

*Efectos hepáticos:* aumento de enzimas hepáticas, particularmente TGP (ALT) (1,5-4,4%). Desde la comercialización, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés) recibió 296 informes de reacciones adversas hepáticas, incluyendo 2 casos de cirrosis, durante el tratamiento con *leflunomida*.

Se notificaron casos raros de daño hepático severo, incluyendo insuficiencia hepática fatal y necrosis hepática aguda.

*Efectos inmunológicos:* se describió anafilaxia en un paciente con artritis reumatoidea luego de la interrupción intermitente de *leflunomida*. Se han reportado infecciones severas, incluyendo sepsis, algunas fatales, atribuidas a neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y aspergilosis. La terapia concomitante con otros fármacos inmunosupresores, la enfermedad reumatoidea u otra enfermedad comórbida contribuyen a estas infecciones.

*Efectos musculoesqueléticos:* tenosinovitis (2-5%).

*Efectos neurológicos:* dolor de cabeza (7-13%), mareos (4-7%), se reportaron casos de neuropatía periférica.

*Efectos oftalmológicos:* se reportó un caso de edema macular cistoide, luego de dos semanas de haber iniciado el tratamiento con *leflunomida*.

*Efectos respiratorios:* bronquitis (5-8%). Infecciones del tracto respiratorio (15-27%) incluyendo neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, tuberculosis (incluyendo tuberculosis extrapulmonar) y aspergilosis.

Se ha reportado enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar, e hipertensión pulmonar.

*Otros:* se reportó el caso de un paciente que sufrió picos de fiebre de hasta 39,4 °C con fotofobia, enrojecimiento facial, trombocitosis y leucocitosis.

## **Embarazo**

*Leflunomida* ha sido clasificada por la **FDA** como **categoría X** en el embarazo, en todos los trimestres (estudios en seres humanos y animales han demostrado anormalidades fetales o existe evidencia de riesgo fetal basados en experiencias humanas, o ambos; y el riesgo de su uso en mujeres embarazadas claramente supera cualquier posible beneficio). Es por ello que *leflunomida* está **contraindicada en mujeres que están o pueden estar embarazadas**. No obstante se desconoce si atraviesa la placenta humana.

Antes de iniciar el tratamiento con *leflunomida*, debe descartarse el embarazo y confirmarse el uso de un método de anticoncepción confiable. Debe evitarse el embarazo durante el tratamiento con *leflunomida* o antes de la finalización del procedimiento de eliminación del fármaco una vez terminado el tratamiento. Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial grave para el feto.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedar 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 período de espera de aproximadamente 2 años con una contracepción eficaz, se recomienda la realización de un procedimiento de eliminación.

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 eliminación con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

No se ha confirmado en seres humanos la toxicidad fetal debida al uso paterno de la *leflunomida*. Para reducir al mínimo cualquier riesgo potencial, los hombres que deseen tener hijos deberían considerar suspender el fármaco y tomar colestiramina 8 g/tres veces al día, durante 11 días.

## **Lactancia**

La evidencia disponible y/o los consensos de expertos no son concluyentes para determinar el riesgo del lactante cuando la madre se administra *leflunomida*.

Se desconoce si *leflunomida* se excreta en la leche materna humana; por lo tanto, se debe decidir si se suspende la lactancia o se interrumpe el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### Precauciones

- No se recomienda el uso de *leflunomida* en pacientes con **enfermedad hepática** crónica o aguda o con niveles de TGP (ALT) sérica 2 veces mayor al límite superior normal (LSN); usar con precaución cuando se administra en forma concomitante con otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. Si la ALT se eleva a más de 3 veces el LSN durante el tratamiento, y es probable que sea inducida por la *leflunomida*, se debe interrumpir el tratamiento, realizar el procedimiento de eliminación acelerada y monitorear los parámetros fisiológicos.
- En pacientes con **insuficiencia hepática**, no se recomienda su uso ya que puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad.
- Se recomienda evitar el **consumo de alcohol** durante el tratamiento con *leflunomida*, debido al potencial de efectos hepatotóxicos aditivos.
- Deben medirse los niveles de ALT (TGP) 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 (TGP) 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 realizarse un control semanal de la función hepática. En el caso de que persista un aumento de los niveles de ALT (TGP) de más de dos veces el LSN, o si se produjeran elevaciones de más de tres veces el LSN debe suspenderse el tratamiento con *leflunomida* e iniciar el periodo de eliminación. Después de suspender el tratamiento, se recomienda mantener la monitorización de las enzimas hepáticas hasta su completa normalización.
- En pacientes con **displasia de médula ósea**, su uso no está recomendado debido al potencial inmunosupresor de la *leflunomida* lo que incrementa el riesgo de infecciones serias y fatales.
- No está recomendado el uso concomitante de **vacunas a virus vivo**.
- Dado que han sido notificados, raramente, **toxicidades hematológicas** (pancitopenia, agranulocitosis y trombocitopenia) se recomienda el monitoreo del paciente y en caso de que se produjera supresión de la médula ósea, debe discontinuarse el tratamiento y proceder a la eliminación del fármaco.
- Ante el **reemplazo de la *leflunomida* por otro agente antirreumático con potencial de supresión hematológica**, podría aumentarse el riesgo de toxicidad hematológica, por ello se recomienda el monitoreo del paciente y el procedimiento de eliminación de *leflunomida*, si fuera necesario.
- En casos de **inmunodeficiencia severa** y de **infecciones no controladas**, el uso de *leflunomida* no está recomendado ya que debido al potencial inmunosupresor que posee, aumenta el riesgo de infecciones severas y fatales. Si se produce una infección durante el tratamiento se debe discontinuar la administración y proceder a la eliminación del fármaco.
- En los casos de **tuberculosis** (TBC) latente, se recomienda tratar la TBC antes de iniciar el tratamiento con *leflunomida*, debido al riesgo de reactivación.
- Se han presentado casos de **enfermedad pulmonar intersticial**, si ocurren o empeoran los síntomas pulmonares debe discontinuarse el tratamiento y proceder a la eliminación del fármaco.

- En casos de **neuropatía periférica** persistente después de la interrupción del tratamiento, se debe realizar el procedimiento de eliminación del fármaco.
- En pacientes con **insuficiencia renal**, por el potencial aumento del riesgo de toxicidad.
- Si se presentan **reacciones graves de la piel** (ej. síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), se debe interrumpir el tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación de *leflunomida*.

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la *leflunomida* o a alguno de los componentes del producto.
- Embarazo o posibilidad de quedar embarazada.
- Pacientes con:
  - inmunodeficiencias severas.
  - alteraciones de la médula ósea o anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importantes no debida a artritis reumatoidea o psoriásica.
  - infecciones severas no controladas.
  - severa hipoproteïnemia (ej. síndrome nefrótico).
  - insuficiencia renal de moderada a severa.
  - insuficiencia hepática severa.

### Indicaciones Terapéuticas

Usos terapéuticos aprobados por la **ANMAT**:

- En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa para: reducir los signos y síntomas, inhibir el daño estructural evidenciado por las erosiones y el estrechamiento del espacio articular radiológico, mejorar la función física.

La *leflunomida* también está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

Usos terapéuticos aprobados por la **FDA**:

- En pacientes adultos con artritis reumatoidea activa para reducir los signos y síntomas, mejorar la función física e inhibir el daño estructural.

### Productos con *leflunomida* comercializados en Argentina

Nombre comercial	Laboratorio
Afiancen <sup>®</sup>	Buxton S.A.
Arava <sup>®</sup>	Sanofi-Aventis Argentina S. A.
Filartros <sup>®</sup>	Ivax Argentina S. A.
Fluxap <sup>®</sup>	T R B Pharma S A
Inmunoartro <sup>®</sup>	Beta S. A.
Lefluar <sup>®</sup>	AstraZeneca S. A.
Leflunomida SC <sup>®</sup>	Spedrog Caillon S.A.I C

### Bibliografía

- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. Leflunomida. [Fecha de la última consulta: 06/08/2015]

- Carretero M. Leflunomida. Offarm. Vol. 20. Núm. 04. Abril 2001. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-leflunomida-12004190>
- Garrido Pertierra A. Fundamentos de Bioquímica Metabólica. 2º ed. Editorial Tébar S.L: Madrid. 2006.
- Micromedex Inc-2015

El metabolito activo de la *leflunomida* (A77 1726) es la teriflunomida, medicamento aprobado para el tratamiento de la Esclerosis Múltiple Reincidente.

Más información en: [http://www.colfarsfe.org.ar/newsfiles/abril2015/SIM\\_Express\\_Teriflunomida.pdf](http://www.colfarsfe.org.ar/newsfiles/abril2015/SIM_Express_Teriflunomida.pdf)