



## **Leflunomida: advertencias sobre reacciones hepáticas graves**

*Caffaratti, M.; Mazziere M.R.*

*(Agosto de 2010)*

*E-mail: cimecord@fcq.unc.edu.ar*

La *leflunomida* es un fármaco indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos, que presenta el riesgo de inducir lesiones hepáticas grave. Desde el año 2001, distintas agencias regulatorias de medicamentos, han emitido alertas comunicando recomendaciones para reducir el riesgo de hepatotoxicidad. A pesar de estas recomendaciones, los Sistemas de Farmacovigilancia recibieron reportes de nuevos casos graves asociados a *leflunomida*, en ocasiones con desenlace fatal. Debido a estos acontecimientos, en julio de 2010, la FDA incluyó nuevas advertencias de recuadro negro para *leflunomida* en relación al riesgo de daño hepático grave. El Sistema Unificado de Farmacovigilancia de Córdoba recibió en junio de este año, un caso de insuficiencia hepática aguda asociado a *leflunomida*, por lo que se considera importante dar difusión a estas advertencias y se recomienda a los profesionales de la salud de la provincia de Córdoba, respetar las precauciones y contraindicaciones de su uso.

### ***Introducción***

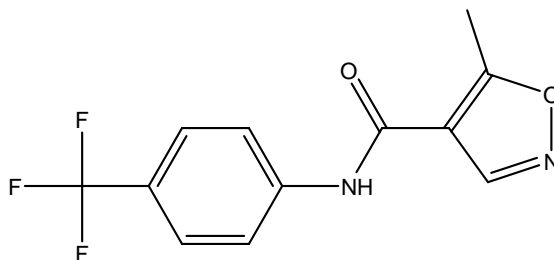
La *leflunomida* es un agente inmunosupresor, derivado isoxazólico, que inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa (enzima involucrada en la síntesis *de novo* de la pirimidina) y tiene actividad antiproliferativa. Está indicada en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa en adultos, como un “fármaco antirreumático modificador de la enfermedad” (FARME). Este tipo de fármacos modifican la progresión de la enfermedad, disminuyendo la inflamación y demorando la erosión ósea. Dentro de los FARME están incluidos un grupo variado de fármacos, como el metotrexato y la sulfasalazina.<sup>1-4</sup>

En relación a su eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoidea, la *leflunomida* demostró ser significativamente superior al placebo, mejorando los resultados clínicos y demorando la progresión radiológica (puntuación de Sharp). Sin embargo, comparada con el metotrexato o la sulfasalazina los resultados no mostraron diferencias significativas.<sup>1,3,4</sup>

La *leflunomida* tiene un inicio de acción rápido (4 semanas) en comparación con otros agentes modificadores de la enfermedad. Aunque la larga vida media del fármaco

(14-15 días) representa un problema en el caso que se presenten reacciones adversas graves como hepatotoxicidad o en casos de embarazo, requiriéndose un procedimiento para eliminar en forma rápida el fármaco del organismo (procedimiento de lavado).<sup>1</sup>

Debido a que posee un mecanismo de acción diferente al de otros FARME, se puede adicionar a otros tratamientos antirreumáticos, pero no se recomienda su uso concomitante con metotrexato.<sup>1</sup>



### ***Farmacovigilancia***

La FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU.) y la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) aprobaron la comercialización de leflunomida en 1998 y 1999 respectivamente.

En marzo de 2001, la EMA informó sobre casos de daño hepático grave, algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con artritis reumatoidea tratados con *leflunomida*. Los efectos incluían hepatitis, insuficiencia hepática y muy raramente casos de necrosis hepática aguda. En el 78% de los casos considerados como graves, los pacientes recibían tratamiento simultáneo con otros medicamentos hepatotóxicos y en el 27% existían factores de riesgo, como antecedentes de consumo excesivo de alcohol o alteraciones de la función hepática entre otros. Teniendo en cuenta que las recomendaciones sobre la monitorización de la función hepática y los procedimientos de eliminación rápida del fármaco del organismo (lavado) pudieron no haber sido respetadas en su totalidad, la Agencia Española del Medicamento emitió una alerta destinada a profesionales de la salud, y se modificó el informe público de evaluación científica (EPAR) de la *leflunomida*.<sup>5</sup>

En el 2003, la FDA también incluyó una advertencia sobre el riesgo de daño hepático grave y una recomendación para monitorizar la función hepática, tanto en la ficha técnica como en el prospecto de *leflunomida*.<sup>6</sup> Además, debido a los continuos reportes recibidos en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de EEUU, la FDA realizó, en el 2009, una revisión actualizada del tema e identificó 49 casos graves, 36 de los cuales requirieron hospitalización. La duración aproximada del tratamiento con *leflunomida*, tras el cual ocurrieron los eventos adversos, presentó un rango de 9 días a 6 años. En la mayoría de los pacientes las reacciones hepáticas aparecieron en el transcurso de los primeros seis a doce meses de tratamiento.<sup>7</sup>

En junio de 2010, el SUFV (Sistema Unificado de Farmacovigilancia de la Provincia de Córdoba), recibió un caso de insuficiencia hepática aguda que requirió hospitalización, el paciente tomaba *leflunomida* junto a metotrexato.

En julio de este año, la FDA anunció nuevas contraindicaciones y precauciones que se incluirán en la ficha técnica de *leflunomida* y se suman a las ya existentes:<sup>7</sup>

#### ***Contraindicaciones***<sup>7, 8</sup>

- Pacientes con antecedentes de enfermedad hepática
- Pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas (ALT, alanina aminotransferasa mayor a 2 veces el límite normal)
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- 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. Antes de iniciar el tratamiento con *leflunomida*, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en período de lactancia.
- 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.

#### ***Precauciones***

- No se aconseja la administración conjunta con otros fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato).
- Al comenzar el tratamiento con *leflunomida* deben medirse los niveles de enzimas plasmáticas por lo menos una vez al mes, durante los 3 primeros meses. Luego de ese período, al menos una vez cada tres meses.
- En el caso de elevaciones de ALT mayor a 2 veces el límite normal, debe suspenderse el tratamiento e iniciar el período de lavado. Después de la interrupción del tratamiento, se recomienda mantener la monitorización de las

enzimas hepáticas, al menos una vez a la semana hasta su completa normalización.

- El metabolito activo de la *leflunomida*, tiene una vida media larga, generalmente de 1 a 4 semanas. Pueden producirse efectos adversos graves (por ejemplo: hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas), aunque se haya interrumpido el tratamiento. Por lo tanto, cuando aparezcan estos efectos adversos o, si por cualquier otro motivo, se necesita eliminar rápidamente del organismo el metabolito, se deberá realizar el procedimiento de lavado. Este proceso deberá repetirse las veces que sea clínicamente necesario. (Ver Item Procedimiento de lavado)
- Debido al potencial de efectos hepatotóxicos aditivos, se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con *leflunomida*.
- 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 y posteriormente, cada 8 semanas.
- En el caso de que se produzcan reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe suspender el tratamiento con *leflunomida* y con cualquier tratamiento concomitante mielosupresor e iniciar el procedimiento para realizar un período de lavado.
- Como *leflunomida* permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro FARME (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado (ver más adelante) podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso después de un período de tiempo prolongado tras ese cambio (ej. interacciones cinéticas, toxicidad organoespecífica).
- De forma similar, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo: metotrexato) puede producir un aumento de los efectos adversos; por lo tanto, debe considerarse cuidadosamente si se inicia el tratamiento con *leflunomida* teniendo en cuenta el beneficio/riesgo que se espere alcanzar. Además, se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.
- Se han notificado pocos 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 la administración de *leflunomida* y de cualquier otro tratamiento con el que se pueda asociar. Además, se debe iniciar inmediatamente el procedimiento para realizar un lavado de *leflunomida*. En estos casos, es esencial llevar a cabo un período de lavado completo y está contraindicado la reexposición a *leflunomida*.

- 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.

***Procedimiento para realizar un período de lavado***

Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día o como alternativa, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día. Por lo general, la duración de un período de lavado completo es de 11 días. La duración se puede modificar dependiendo de variables clínicas o de laboratorio.<sup>5, 8</sup>

*Circunstancias en las que debe realizarse un procedimiento de lavado:*

- Al sustituir la *leflunomida* por otro FARME (ej. metrotexato).
- Cuando aparezcan reacciones adversas graves (ej. hepatotoxicidad, toxicidad hematológica o reacciones alérgicas).
- En caso de embarazo.
- O si por cualquier otra razón, es necesaria una eliminación rápida del organismo del metabolito activo de la *leflunomida*.

***Especialidades medicinales que contienen leflunomida***

En la Tabla 1 se enumeran las especialidades medicinales autorizadas por ANMAT, que contienen *leflunomida*.<sup>9</sup>

**Tabla 1.** Especialidades autorizadas en Argentina que contienen *leflunomida*

<b>Especialidad Medicinal</b>	<b>Laboratorio</b>
Apo-Leflunomida	Lafedar
Arava	Sanofi Aventis Argentina.
Arles	Laboratorio Elea
Ev 203	Ivax Argentina
Felamina	Laboratorio Lkm
Filartros	Ivax Argentina

Inmunoartro	Laboratorios Beta
Lediom	Sandoz
Lefluar	Laboratorios Rontag
Leflunomida Asofarma	Asofarma
Leflunomida Dupomar	Dupomar
Leflunomida Finadiet	Finadiet
Leflunomida Lazar	Dr. Lazar
Leflunomida Sc	Spedrog Caillon
Leflunomida Tuteur	Tuteur
Leflunomide Cinetic	Cinetic

## Bibliografía

1. Gold Standard/Elsevier Clinical Pharmacology [en línea]. EEUU (Acceso restringido). Acceso: 16/08/10 Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>o</sup> ed. USA: Mc Graw-Hill; 2006
3. First DataBank, the American Society of Health-System Pharmacists and Medscape. Medscape DrugInfo [en línea] New York Acceso: 16/08/10 Disponible en: <http://www.medscape.com>
4. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G. Leflunomida para el tratamiento de la artritis reumatoidea (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. Agencia Española del Medicamento [en línea] Madrid. España. Actualización: 03/2001 Acceso: 16/08/10 Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/leflunomida.htm>
6. U.S. Food and Drug Administration Arava (Leflunomide) (on line). EEUU. Actualización: 10/03 Acceso: 16/08/10 Disponible en <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm153278.htm>
7. FDA. MedWatch. Arava (leflunomide): Boxed Warning - Risk of Severe Liver Injury (on-line) Acceso: 03/08/10 Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm218912.htm>
8. Agencia Europea del Medicamento Arava. Ficha técnica o resumen de las características del producto (on-line) Acceso: 14/08/10 Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000235/WC500026289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000235/WC500026289.pdf)
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea]. Ciudad autónoma de Buenos Aires. Acceso:18/08/10 Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>