

FICHA TÉCNICA REDUCIDA. Arava 10 mg, Arava 20 mg, Arava 100 mg comprimidos recubiertos con película.

Composición: Arava 10 mg: 10 mg de leflunomida, Arava 20 mg: 20 mg de leflunomida, Arava 100 mg: 100 mg de leflunomida. Excipientes: Arava 10 mg *Núcleo del comprimido:* Almidón de maíz, povidona, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, lactosa monohidrato. *Cubierta:* talco, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 8000. Arava 20 mg *Núcleo del comprimido:* Almidón de maíz, povidona, crospovidona, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, lactosa monohidrato. *Cubierta:* talco, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 8000 y óxido de hierro amarillo. Arava 100 mg *Núcleo del comprimido:* Almidón de maíz, povidona, crospovidona, talco, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, lactosa monohidrato. *Cubierta:* talco, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 8000.

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de pacientes adultos con: artritis reumatoide activa - como un “fármaco modificador de la enfermedad” (DMARD); - artritis psoriásica activa. El tratamiento reciente o concomitante con “fármacos modificadores de la enfermedad” (DMARDs) hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo metotrexato) puede resultar en un incremento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, el inicio del tratamiento con leflunomida debe sopesarse cuidadosamente en estos casos en lo referente a la relación beneficio/riesgo. Más aún, el sustituir la leflunomida por otro DMARD sin realizar el procedimiento de lavado (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*), puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio.

Posología y forma de administración: Los niveles de ALT (SGPT) y un recuento hemático completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas, deben determinarse simultáneamente, y con la misma frecuencia antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y posteriormente, cada ocho semanas. El tratamiento con leflunomida se inicia con una dosis de ataque de 100 mg una vez al día durante 3 días. La dosis de mantenimiento recomendada para artritis reumatoide es de 10 mg a 20 mg una vez al día. Los pacientes pueden comenzar con 10 mg ó 20 mg de leflunomida dependiendo de la gravedad (actividad) de la enfermedad. La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg una vez al día para pacientes con artritis psoriásica. El efecto terapéutico normalmente empieza tras 4 a 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 a 6 meses. No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se precisa ajuste de la dosis en los pacientes con edad superior a 65 años. No se recomienda Arava en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en la artritis reumatoide juvenil. (ARJ). El tratamiento debe ser iniciado y controlado por especialistas con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoide y artritis psoriásica.

Administración: Los comprimidos de Arava deben ingerirse enteros con suficiente líquido. Los alimentos no afectan la magnitud de la absorción de la leflunomida.

Contraindicaciones: Arava no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la leflunomida (especialmente si ha ocurrido un síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a cualquiera de los excipientes de los comprimidos. La leflunomida está contraindicada en: pacientes con afectación de la función hepática, pacientes con estados de inmunodeficiencia severa, 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, pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa, debido a la insuficiente experiencia clínica disponible en este grupo de pacientes, pacientes con severa hipoproteïnemia, por ejemplo en el síndrome nefrótico, mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo durante el tratamiento con leflunomida y después mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo están por encima de 0,02 mg/l. Debe descartarse la presencia de embarazo antes del inicio del tratamiento con leflunomida. Las mujeres en período de lactancia no deben tomar leflunomida.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Arava debe administrarse a los pacientes solamente bajo cuidadosa supervisión médica. No se aconseja la administración conjunta con (DMARDs) hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo metotrexato). El metabolito activo de leflunomida, A771726, tiene una larga vida media, generalmente de 1 a 4 semanas. Pueden darse efectos indeseables graves (por ejemplo: hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas, ver más abajo), incluso si se ha interrumpido el tratamiento con leflunomida. Por tanto, cuando aparezcan estas toxicidades o cuando se cambie a otro DMARD (por ejemplo: metotrexato), tras el tratamiento con leflunomida, se debe realizar un período de lavado. En caso de embarazo no deseado o no planificado el procedimiento de lavado y otras acciones recomendadas ver *Embarazo y lactancia*.

Reacciones hepáticas: Durante el tratamiento con leflunomida se han notificado raramente casos de lesiones hepáticas graves, incluyendo casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos se produjeron durante los primeros seis meses de tratamiento. Fue frecuente la comedición con otros fármacos hepatotóxicos. Se considera esencial que se cumplan estrictamente las recomendaciones de monitorización. Los niveles de ALT (SGPT) deben determinarse, antes de iniciar el tratamiento, y con la misma frecuencia que el recuento hemático completo (cada dos semanas) durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente, cada ocho semanas. En el caso de elevaciones de ALT (SGPT) entre dos y tres veces el límite superior del rango normal, puede valorarse la reducción

de la dosis de 20 mg a 10 mg y debe realizarse un control de la función hepática semanal. En caso de que las elevaciones de ALT (SGPT) de más de dos veces el límite superior del rango normal, persistan, ó si se producen elevaciones de más de tres veces el límite superior del rango normal deberá suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar los procedimientos de lavado. Se recomienda mantener la monitorización de los enzimas hepáticos, tras discontinuar el tratamiento, hasta que el nivel de los enzimas hepático se hayan normalizado. 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, el A771726, se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y es eliminado por el metabolismo hepático y secreción biliar, se espera que los niveles plasmáticos de A771726 se incrementen en los pacientes con hipoproteinemia. Arava está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia severa o afectación severa de la función hepática. **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 función alterada de la médula ósea o aquellos con riesgo de supresión de la médula ósea, se incrementa el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. Si ocurren tales efectos, se debe considerar un lavado (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726. En caso de reacciones hematológicas severas, incluyendo pancitopenia, se debe suspender Arava y cualquier medicación concomitante mielosupresora e iniciar un procedimiento de lavado de leflunomida. **Combinaciones con otros tratamientos.** Hasta el momento no se ha estudiado el empleo de la leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en las enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxiclороquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores (a excepción del metotrexato). El riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo, es desconocido. Puesto que, este tipo de tratamiento puede causar toxicidad aditiva o incluso de tipo sinérgico (por ejemplo: hepato o hematotoxicidad), por ello no se aconseja la combinación con otros DMARDs (por ejemplo: metotrexato). Se recomienda precaución cuando leflunomida se administra junto con otros fármacos, distintos a los AINES, metabolizados por CYP2C9 como fenitoína, warfarina y tolbutamida. **Cambio a otros tratamientos.** Como leflunomida permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro DMARD (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado (ver más adelante) podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso tras un período de tiempo prolongado tras ese cambio (ej. interacciones cinéticas, toxicidad órgano-específica). De forma similar, el tratamiento reciente con fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo: metotrexato) puede resultar en un incremento de los efectos adversos; por tanto, el inicio de tratamiento con leflunomida debe tomarse con precaución 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. Se han citado 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 Arava y cualquier otra medicación posiblemente asociada e iniciar inmediatamente un proceso de lavado de leflunomida. En estos casos es esencial un lavado completo. En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomida. **Infecciones:** Es sabido que los medicamentos dotados de propiedades inmunosupresoras - como leflunomida - pueden hacer a los pacientes más susceptibles a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser en ellos de naturaleza más severa y por tanto, pueden exigir un tratamiento precoz y enérgico. En caso de que se presentara una infección severa no controlada, podría ser preciso la interrupción del tratamiento con leflunomida y la práctica de un procedimiento de lavado tal como se describe más adelante. Los pacientes con positividad a la reacción de tuberculina deberán ser controlados estrechamente, debido al riesgo de reactivación de la tuberculosis. **Reacciones respiratorias:** Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos 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 una mayor investigación, cuando sea apropiado. **Presión sanguínea:** La presión sanguínea debe comprobarse antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y posteriormente de forma periódica. **Procreación (recomendación 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. Sin embargo, no se han realizado los estudios con animales para evaluar este posible riesgo. Para minimizar este posible riesgo, los hombres que deseen ser progenitores, deben considerar el suspender el uso de leflunomida y tomar colestiramina 8 g, 3 veces al día, durante 11 días ó 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante 11 días. En ambos casos, debe medirse por primera vez la concentración plasmática de A771726. Posteriormente, debe

determinarse de nuevo la concentración plasmática de A771726 tras un intervalo de 14 días como mínimo. El riesgo de toxicidad fetal es muy bajo si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l, y tras un período de descanso, de un mínimo de 3 meses. **Procedimiento de lavado.** Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día. Alternativamente, 50 g de polvo de carbón activado durante 4 veces al día. La duración de un lavado completo es generalmente de 11 días. La duración se puede modificar dependiendo de variables clínicas o de laboratorio. **Lactosa:** Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** 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). Por tanto, se recomienda un control riguroso de los parámetros hepáticos y hematológicos en la fase inicial tras el cambio. En un pequeño estudio (n=30) con administración concomitante de leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) se observó una elevación en 5 de 30 pacientes, de 2 a 3 veces los enzimas hepáticos. Todas las elevaciones se resolvieron, 2 con la continuación de ambos fármacos y, 3 al suspender la leflunomida. Se observó un aumento superior a 3 veces en otros 5 pacientes. Todos se resolvieron, 2 con la continuación de ambos fármacos y 3 tras la discontinuación de la leflunomida. En pacientes con artritis reumatoide, no se demostraron 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 ello resultaría en un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de la leflunomida). Se piensa que ello se debe a un mecanismo de interrupción del ciclo enterohepático y/o diálisis gastrointestinal del A771726. Si el paciente se encontrara ya recibiendo tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticosteroides, podría proseguirse la administración de éstos tras el comienzo de la leflunomida. No se conocen exactamente los enzimas involucrados en el metabolismo de leflunomida y sus metabolitos. Un estudio de interacción *in vivo* con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) ha demostrado una falta de interacción significativa. Tras la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos que recibían dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico del citocromo P450) los niveles máximos de A771726 se incrementaron en, aproximadamente, el 40%, mientras que la AUC no varió significativamente. El mecanismo de este efecto no está claro. Estudios *in vitro* indican que A771726 inhibe la actividad del citocromo P450C9 (CYP2C9). En estudios clínicos no se observaron problemas de seguridad cuando se administraron concomitantemente leflunomida y AINEs metabolizados por CYP2C9. Se aconseja precaución cuando leflunomida se administra junto con otros fármacos, distintos a los AINEs, metabolizados por CYP2C9 como fenitoína, warfarina, fenprocumón y tolbutamida. En un estudio en el que se administró a voluntarias sanas la leflunomida de manera concomitante con un anticonceptivo oral trifásico que contenía 30 µg de etinilestradiol, no se produjo reducción alguna de 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. Debe tenerse en consideración cuando se piense en la administración de vacunas vivas atenuadas tras la finalización de Arava, en la larga semivida de leflunomida. **Embarazo y lactancia: Embarazo.** El metabolito activo de la leflunomida, el A771726, se cree que provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo. Arava está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 2 años después del tratamiento (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 para suponer un embarazo, debe avisar al médico inmediatamente para realizar las pruebas de embarazo y, en caso positivo, la paciente y el médico deben discutir el riesgo del embarazo. Es posible que la disminución rápida del nivel plasmático del metabolito activo, mediante la instauración de los procesos de eliminación descritos posteriormente, en el primer retraso de la menstruación, pueda disminuir el riesgo de la leflunomida para el feto. En las mujeres bajo tratamiento con leflunomida y que deseen quedarse embarazadas se recomienda uno de los siguientes procedimientos, a fin de asegurarse que el feto no sea expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración diana inferior a 0,02 mg/l). **Período de espera.** Es de esperar que los niveles plasmáticos de A771726 sean superiores a 0,02 mg/l durante un período de tiempo prolongado. Se espera que la concentración pueda descender por debajo de 0,02 mg/l aproximadamente 2 años después de interrumpir el tratamiento con leflunomida. Tras un período de espera de 2 años, se mide por primera vez la concentración plasmática de A771726. Después, tras un intervalo mínimo de 14 días, debe determinarse nuevamente la concentración plasmática de A771726. No se espera riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l. Para más información sobre las muestras para los análisis,

contacte con el Titular de la Autorización de Comercialización o con sus Distribuidores locales. **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. -alternativamente, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante un período de 11 días. Sin embargo, incluso siguiendo ambos procesos de lavado, es necesaria la verificación mediante 2 análisis separados por un intervalo mínimo de 14 días y un período de espera de un mes y medio entre la primera vez que tenga lugar una concentración plasmática inferior a 0,02 mg/l y la fertilización. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que, si desean quedarse embarazadas, se requiere un período de espera de 2 años, después de finalizar el tratamiento con leflunomida. Si no se considera posible la realización de un período de espera de hasta aproximadamente 2 años con una contracepción eficaz, puede ser aconsejable la instauración de un procedimiento de lavado. Tanto la colestiramina como el carbón activo en polvo pueden influenciar la absorción de estrógenos y progestágenos, de tal forma que la contracepción con anticonceptivos orales no esté 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 el animal de experimentación indican que la leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Por tanto, las mujeres en período de lactancia, no deberán recibir tratamiento con leflunomida. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** En caso de efectos secundarios como el mareo, podrían verse afectadas la capacidad adecuada del paciente para concentrarse y reaccionar. En estos casos, los pacientes deberán abstenerse de conducir coches y utilizar maquinaria. **Reacciones adversas:** Clasificación de las frecuencias esperadas: Frecuentes >1/100, <1/10; poco frecuentes >1/1000, <1/100; raras >1/10.000, <1/1.000; muy raras <1/10.000 **Infecciones e infestaciones Raras:** infecciones graves, incluyendo sepsis que pueden ser fatales. Como otros agentes con potencial inmunosupresor, leflunomida puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Por tanto la incidencia global de infecciones puede incrementarse (en particular, de rinitis, bronquitis y neumonía). **Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes:** leucopenia (leucocitos >2 g/l). *Poco frecuentes:* anemia, trombocitopenia ligera (plaquetas < 100 g/l). *Raras:* eosinofilia, leucopenia (leucocitos <2 g/l), pancitopenia (probablemente por mecanismo antiproliferativo). *Muy raras:* agranulocitosis. El uso reciente, concomitante o consecutivo de fármacos potencialmente mielotóxicos puede asociarse con un alto riesgo de efectos hematológicos. También se sabe que el empleo de algunos agentes inmunosupresores aumenta el riesgo de desarrollar un proceso maligno, en especial trastornos linfoproliferativos.

Trastornos del sistema inmunológico Frecuentes: leves reacciones alérgicas. *Muy raras:* reacciones anafilácticas/anafilactoides severas, vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes:** anorexia, pérdida de peso (habitualmente insignificante). *Nada frecuentes:* hipocaliemia. **Trastornos psiquiátricos Poco frecuentes:** ansiedad. **Trastornos del sistema nervioso Frecuentes:** cefalea, mareo, parestesia. *Muy raros:* neuropatía periférica. **Trastornos cardíacos Frecuentes:** leve aumento de la presión arterial. *Raros:* Aumento grave de la presión arterial. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Raros:** enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo pneumonitis intersticial) que puede ser fatal. **Trastornos gastrointestinales Frecuentes:** diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (a saber, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal. *Poco frecuentes:* trastornos del sabor. *Muy raros:* pancreatitis. **Trastornos hepatobiliares Frecuentes:** elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente la gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina). *Escasas:* hepatitis, ictericia/colestasis y muy raramente lesiones hepáticas severas, tales como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que puede ser mortal. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes:** aumento de la caída de cabello, eczema, sequedad de piel, rash (incluyendo rash maculopapular), prurito. *Poco frecuentes:* urticaria. *Muy raros:* Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Frecuentes:** tenosinovitis. *Poco frecuentes:* rotura de tendones. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes:** astenia. Se puede producir una ligera hiperlipidemia. Los niveles de ácido úrico suelen disminuir. Los hallazgos de laboratorio, cuya relevancia clínica no se pudo establecer, fueron pequeños aumentos de la LDH y la CK. No es nada frecuente una hipofosfatemia leve. No se puede excluir una disminución marginal (reversible) en la concentración de esperma, en el recuento de esperma total y en la motilidad progresiva rápida. El metabolito activo de la leflunomida, el A771726, tiene una larga semivida, habitualmente de 1 a 4 semanas. Si se produjera una reacción adversa severa con la leflunomida o si, por cualquier otra razón, se precisara la rápida eliminación del A771726 del organismo, se deberá seguir el procedimiento de lavado. El procedimiento se puede repetir tantas veces como clínicamente resulte necesario. En caso de sospecha de reacciones inmunológicas/alérgicas severas, tales como el Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, es esencial un lavado completo.

Sobredosis Síntomas. Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes que toman Arava a dosis diaria de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada, y casos de sobredosis aguda en adultos y niños. No se observaron reacciones adversas en la mayoría de los casos notificados de sobredosis. Las reacciones adversas fueron consistentes

con el perfil de seguridad de leflunomida; las más frecuente fueron dolor abdominal, náusea, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y rash. **Tratamiento:** En el caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón 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 en una suspensión), por vía oral o intubación nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas), ha demostrado reducir 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 M1, el metabolito primario de leflunomida, es no dializable. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Blister: Conservar en el envase original. Frasco: Mantener el envase bien cerrado. **Instrucciones de uso y manipulación** No hay requisitos especiales. **Titular de la autorización de comercialización** Sanofi-Aventis Deutschland, GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Alemania. Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Presentaciones: Arava 10 mg, 30 comprimidos PVP: 73,48 € PVP IVA: 76,42 €; Arava 20 mg, 30 comprimidos PVP: 86,45 € PVP IVA: 89,90 €; Arava 100 mg, 3 comprimidos PVP: 32,42 € PVP IVA: 33,72 €. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.** Fecha de revisión: **enero 2006.**