

Afiancen[®]

Leflunomida 20 y 100 mg

COMPRIMIDO RECUBIERTO

Venta bajo receta - Industria Argentina

Composición

Cada comprimido recubierto de 20mg contiene:

Leflunomida 20,000 mg; Excipientes: Almidón de maíz 35,000 mg, Lactosa 66,000 mg, Povidona 7,500 mg, Croscarmelosa sódica 1,500 mg, Crospovidona 7,500 mg, Aerosil 200 3,000 mg, Estearato de magnesio 2,250 mg, Talco 2,250 mg; Lauril sulfato de sodio 5,000 mg

Cubierta: Hidroxipropilmetilcelulosa 4,200 mg, Triacetina 0,880 mg, Polietilenglicol 6000 0,340 mg, Talco 0,600 mg, Bióxido de titanio 1,720 mg, Óxido hierro amarillo 0,0132 mg, Alcohol isopropílico CS., Cloruro de metileno CS., Alcohol etílico C.S.

Cada comprimido recubierto de 100mg contiene:

Leflunomida 100,000 mg; Excipientes: Almidón de maíz 60,000 mg, Lactosa 122,300 mg, Povidona 17,500 mg, Croscarmelosa sódica 3,500 mg, Crospovidona 17,500 mg, Aerosil 200 7,000 mg, Estearato de magnesio 5,250 mg, Talco 5,250 mg; Lauril sulfato de sodio 11,700 mg

Cubierta: Hidroxipropilmetilcelulosa 4,750 mg, Triacetina 0,990 mg, Talco 0,290 mg, Bióxido de titanio 1,960 mg, Alcohol isopropílico CS., Cloruro de metileno CS., Alcohol etílico C.S.

Este medicamento contiene **LACTOSA**.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, p. ej. galactosemia, insuficiencia de lactasa de Lapp o de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Acción Terapéutica

Inmunomodulador.

Indicaciones

Para el tratamiento en adultos de la artritis reumatoidea activa para:

- mejorar los signos y síntomas
- retrasar el deterioro estructural (como se demostró en estudios radiológicos comparados referidos a erosiones y estrechamiento de los espacios articulares).

Acción Farmacológica

Grupo farmacoterapéutico, ATC Código: MO1 CD.

La leflunomida es un agente inmunomodulador isoxazólico que inhibe la dehidroorotato deshidrogenasa (enzima involucrada en la síntesis de pirimidina).

Farmacocinética

Después de la administración oral, la leflunomida es metabolizada a un metabolito activo A77 1726 (de ahora en más referido como M1), que es el responsable de esencialmente toda su actividad in vivo.

Absorción: Después de la administración oral, los niveles pico de M1 se presentan entre 6 y 12 horas después de la ingestión. Debido a la vida media muy larga del M1, se usó en los estudios clínicos una dosis de carga de 100 mg diarios durante 3 días para facilitar la llegada a niveles de equilibrio dinámico de M1. La coadministración de leflunomida con comidas muy grasas no afectó los niveles plasmáticos de M1.

Distribución: En sujetos sanos el M1 tiene bajo volumen de distribución ($V_{ss} = 0,13$ l/kg) y está ampliamente ligado a la albúmina (> 99,39%).

Metabolismo: La leflunomida se metaboliza a un metabolito primario (M1) y a varios metabolitos menores. La leflunomida tal cual, es raramente detectable en plasma. El lugar específico de metabolización es desconocido. Los estudios in vivo e in vitro sugieren participación de la pared gastrointestinal y del hígado.

Eliminación: El M1 se elimina por posterior metabolización y subsecuente excreción renal así como también por excreción biliar directa. En un estudio, aproximadamente el 43% de la radioactividad total

fue eliminada por orina y el 48% por heces. De estas dos, la vía renal de eliminación es más importante durante las primeras 96 horas, momento a partir del cual la vía fecal empieza a predominar.

Interacciones farmacocinéticas con drogas

- No hay interacción significativa con anticonceptivos orales y cimetidina.
- La warfarina no afecta la unión a proteínas del M1.
- El M1 incrementa el rango de las fracciones libres, desde 13% a 50% de diclofenac, ibuprofeno y tolbutamida.
- El M1 inhibe el Cit 450 2C9, que es el responsable del metabolismo de muchos AINEs. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos; sin embargo, se hicieron muchos estudios clínicos conjuntos de leflunomida con AINEs y no se observaron efectos adversos.
- Metotrexato: La coadministración de leflunomida (100 mg/día durante 2 días seguido de 10 mg a 20 mg diarios) con metotrexato (10mg/semana a 25 mg/semana, con folato) no demostró Interacción farmacocinética entre ambas drogas. Sin embargo, la coadministración aumenta el riesgo de hepatotoxicidad (ver Interacciones Medicamentosas)
- Rifampicina: Después de la administración de una dosis única de leflunomida a sujetos recibiendo dosis múltiples de rifampicina, los niveles pico de M1 aumentaron (aproximadamente 40%) por sobre aquellos donde se había administrado sólo leflunomida. Debido a la posibilidad de que los niveles de leflunomida continúen aumentando, debe administrarse con precaución si los pacientes tienen que recibir tanto leflunomida como rifampicina.

Posología / Dosificación - Forma de Administración

Dosificación

- Adultos. Iniciación: Dosis de carga de 100 mg de leflunomida 1 vez al día, durante 3 días (comprimidos de 100 mg). Mantenimiento: 20 mg de leflunomida, 1 vez por día. En caso de que 20 mg diarios no sean bien tolerados, se puede reducir la dosis a 10 mg, 1 vez por día. No se recomiendan dosis superiores a 20 mg diarios.
La mejoría del paciente se observará aproximadamente después de 4 semanas de iniciado el tratamiento. Pueden presentarse posteriores mejorías en la condición clínica, aún después de 4 a 6 meses de tratamiento. El uso de leflunomida está previsto para terapias de larga duración.
- Niños y adolescentes menores de 18 años. No se recomienda su administración, ya que no han sido realizados estudios de seguridad y eficacia en este grupo.
- Poblaciones especiales. Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

No hay experiencia suficiente para hacer recomendaciones de dosificación en pacientes con: Concentración sérica de creatinina inferior a 133 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl), Falla hepática, Hipoproteinemia severa, por ej. en enfermedad hepática severa o en síndrome nefrótico.

Vía de administración

Los comprimidos deben tragarse con suficiente agua. La absorción no es afectada por los alimentos.

Contraindicaciones

La leflunomida no debe administrarse a:

- Pacientes con hipersensibilidad a la leflunomida o a cualquiera de los excipientes del comprimido.
- Pacientes con inmunodeficiencias severas.
- Pacientes con alteraciones de la médula ósea o con anemia importante; leucopenia o trombocitopenia no debidas a la artritis reumatoidea.
- Pacientes con infecciones severas no controladas.
- Pacientes con Insuficiencia hepática severa.
- Embarazo (debe ser descartado antes de iniciar el tratamiento con leflunomida).
- Lactancia (debe suspenderse durante el tratamiento -ver Precauciones y Advertencias).

Precauciones y Advertencias

DEBE DESCARTARSE LA POSIBILIDAD DE EMBARAZO ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDA. ESTA CONTRAINDICADO EN MUJERES EMBARAZADAS O EN AQUELLAS CON POTENCIAL DE EMBARAZARSE Y QUE NO ESTEN

USANDO CONTRACEPCIÓN CONFIABLE. DEBE EVITARSE EL EMBARAZO DURANTE EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDA O ANTES DE COMPLETAR EL PROCEDIMIENTO DE ELIMINACIÓN DE LA LEFLUNOMIDA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON AFIANCEN®.

La GOAT o la GPT deben chequearse antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, mensualmente hasta corroborar estabilidad de las mismas y luego tanto como sea clínicamente necesario.

La medicación con propiedades inmunosupresoras puede llevar a que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones y éstas podrían ser más severas. Por lo tanto las infecciones pueden requerir un tratamiento rápido y agresivo.

En el caso de que se presenten infecciones no controladas severas, podría ser necesario detener el tratamiento con leflunomida y hacer una depuración con colestiramina (ver Embarazo).

Los pacientes con reactividad a la tuberculina deben monitorearse cuidadosamente debido al riesgo de reactivación de la tuberculosis.

Interacciones Medicamentosas

Pueden incrementarse los efectos colaterales cuando se administra leflunomida concomitantemente con drogas hepatotóxicas o hematotóxicas o cuando el tratamiento es seguido por un tratamiento con estas drogas (sin período de depuración previo).

No parece necesario esperar cuando se cambia de leflunomida a metotrexato.

Se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con leflunomida.

Se recomienda que los pacientes que estén recibiendo leflunomida no sean tratados simultáneamente con colestiramina o carbón activado porque esto conduce a una disminución rápida y significativa de la absorción. El mecanismo sería la Interrupción del circuito enterohepático y/o la diálisis del M1.

Vacunas: No existen datos clínicos que avalen la eficacia y la seguridad de la vacunación durante el tratamiento con leflunomida. No se recomienda la vacunación con gérmenes vivos. Las vacunas a gérmenes vivos deben darse solamente después de transcurridos por lo menos 6 meses desde la interrupción del tratamiento con leflunomida.

Combinación con otras drogas antirreumáticas: Si el paciente ya está recibiendo AINEs o corticosteroides en dosis bajas, esta medicación puede continuar al empezar con leflunomida.

Interacciones farmacocinéticas: Ver Farmacocinética.

Embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con leflunomida, las pacientes deben ser bien asesoradas sobre el riesgo potencial para el feto.

La leflunomida no debe administrarse a mujeres embarazadas o a aquellas con potencial de embarazo que no estén usando contracepción confiable durante el tratamiento y por cierto período de tiempo después de su suspensión. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida debe excluirse la posibilidad de embarazo en curso.

Se recomienda administrar leflunomida en mujeres con potencial gestágeno solamente después de confirmar que estén usando un método anticonceptivo confiable.

Se le debe indicar a las pacientes que -ante la demora de la menstruación o cualquier otra señal que permita sospechar embarazo- deben informar al médico inmediatamente. Es posible que bajando rápidamente -a la primera demora de la menstruación- el nivel de M1 en sangre (con el proceso de depuración indicado más abajo) se disminuya el riesgo para el feto por efecto de leflunomida.

Es conveniente que todas las mujeres con potencial gestágeno realicen el proceso de depuración indicado más abajo. Para las mujeres que están siguiendo un tratamiento con leflunomida y desean quedar embarazadas deberán realizar el proceso de depuración indicado más abajo. Este proceso incluye la verificación de los niveles plasmáticos del metabolito M1 inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml). De acuerdo con datos disponibles en animales, se espera que niveles plasmáticos de M1 inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml) en humanos tengan riesgo mínimo.

Proceso de Depuración (Eliminación de leflunomida)

El siguiente procedimiento de depuración se recomienda para alcanzar niveles plasmáticos de leflunomida inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml), después de detener el tratamiento con leflunomida:

1. Administrar colestiramina: 8 g, 3 veces por día durante 11 días.
2. Verificar niveles plasmáticos inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml) con 2 análisis separados entre ellos por lo menos 14 días. Si los niveles plasmáticos son más altos que 0,02 mg/l, debe considerarse tratamiento adicional con colestiramina.

Sin el procedimiento de depuración, podría llegar hasta 2 años el tiempo necesario para alcanzar niveles del metabolito M1 inferiores a 0,02 mg/l debido a variaciones individuales en el clearance de la leflunomida.

Lactancia: No se debe amamantar durante el tratamiento con leflunomida (difunde a través de la leche materna).

Teratogénesis: El metabolito activo de la leflunomida es teratogénico en ratas y conejos y puede causar daño fetal en humanos.

Carcinogénesis: La leflunomida no presentó potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad en ratas (2 años).

Mutagénesis y trastornos de la fertilidad: La leflunomida no ha mostrado tener efectos mutagénicos/genotóxicos en estudios in vivo e in vitro.

Poblaciones especiales:

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática: No fueron realizados estudios sobre el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del M1. No se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con insuficiencia hepática debido al rol del hígado en la eliminación de la droga y el posible riesgo de toxicidad hepática aumentada.

Empleo en pacientes con insuficiencia renal crónica: Leflunomida se debe administrar con precaución ya que el riñón participa de la eliminación de leflunomida y no hay estudios adecuados del uso de la droga en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Edad y sexo: No se han visto cambios importantes en la farmacocinética del M1 que dependan de la edad o del sexo.

Fumadores: En un estudio los fumadores tuvieron un 38% de aumento del clearance sobre los no fumadores. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la eficacia clínica entre fumadores y no fumadores.

Reacciones Adversas

Sistema cardiovascular: Incremento de la presión sanguínea (usualmente leve).

Sistema gastrointestinal, hígado: Diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones de la mucosa bucal, dolor abdominal, elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas, menos frecuentemente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina). Raramente reacciones hepáticas más severas.

Sistema hematopoyético: Leucopenia (leucocitos > 2 g/l, anemia, trombocitopenia (plaquetas < 100 g/l). Raramente eosinofilia, leucopenia (leucocitos < 2 g/l).

Trastornos metabólicos y funcionales: Pérdida de peso (usualmente insignificante), hipokalemia.

Sistema nervioso: Dolor de cabeza, vértigo, astenia, parestesia, alteraciones del gusto.

Piel y faneras: Aumento de la caída del cabello, eczema, piel seca.

Alergia: Reacciones alérgicas leves (incluyendo rashes y pruritos), urticaria. Muy raramente reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.

Puede presentarse hiperlipidemia leve. Habitualmente los niveles de ácido úrico decrecen. Hallazgos de laboratorio a los cuales no se les pudo establecer relevancia clínica incluyen pequeños aumentos de LDH y CK y leve disminución de fosfato.

El riesgo de malignidad, especialmente desórdenes linfoproliferativos, es sabido que se incrementa con el uso de algunas drogas inmunosupresoras.

Nota: Cuando se produce un efecto colateral, puede reducirse la dosificación o suspenderse la leflunomida. El metabolito activo de la leflunomida, el A771726, tiene larga vida media (habitualmente de 1 a 4 semanas).

Si se presenta un efecto adverso severo o si por cualquier razón la droga debiera ser depurada rápidamente del cuerpo, debe seguirse el procedimiento descrito en Embarazo.

Sobredosificación

En caso de toxicidad o sobredosificación importantes debe administrarse colestiramina o carbón activado. La administración oral de colestiramina 8 g (3 veces al día, durante 24 horas) a 3 voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos del metabolito activo M1 un 40% en 24 horas y un 49% a 65% en 48 horas.

La administración de carbón activado (polvo en suspensión) oralmente o por sonda nasogástrica (50 g, cada 6 horas durante 24 horas) ha mostrado reducir la concentración en plasma del M1 un 37% y un 48% en 48 horas.

Los procedimientos de depuración pueden repetirse si es clínicamente necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648

Presentaciones

AFIANCEN® (leflunomida) 20 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos,

AFIANCEN® (leflunomida) 100 mg: Presentación no comercializada en Argentina.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Proteger de la luz.

Blister: Mantener los comprimidos en el envase original.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Virgilio 844/56 (C1407BQP), CABA y/o Santa Rosa 3678 (B1544BVF), Victoria, Partido de San Fernando, Bs. As., Argentina y/o Av. Gral. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina (B1751AAP).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.141.

Fecha última actualización: 20/10/2003

Dirección Técnica: Farmacéutico Sergio Berrueta

EUOFARMA ARGENTINA S.A.

Avda. Gral. San Martín 4550, La Tablada.

C.P.: B1751AAP. Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (54-11) 4003-6400.