



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3441**

BUENOS AIRES, **08 ABR 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013232-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FILARTROS / LEFLUNOMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEFLUNOMIDA 20 mg - 100 mg, aprobada por Certificado Nº 48.895.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

UP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

3449

Que a fojas 316 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada FILARTROS / LEFLUNOMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEFLUNOMIDA 20 mg - 100 mg, aprobada por Certificado N° 48.895 y Disposición N° 4261/00, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 237 a 296, para los prospectos y de fojas 298 a 315, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4261/00 los prospectos autorizados por las fojas 237 a 256 y la información para el paciente autorizada por las fojas 298 a 303, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

UP



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.P.

DISPOSICIÓN Nº **3 4 4 1**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.895 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013232-15-4

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

**3 4 4 1**

  
Dr. ROBERTO LEDESMA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.P.

UP



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3441**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.895 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FILARTROS / LEFLUNOMIDA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEFLUNOMIDA 20 mg - 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4261/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012626-99-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 7685/10.	Prospectos de fs. 237 a 296, corresponde desglosar de fs. 237 a 256. Información para el paciente de fs. 298 a 315, corresponde desglosar de fs. 298 a 303.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma IVAX ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
48.895 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

08 ABR 2016

Expediente N° 1-0047-0000-013232-15-4

DISPOSICIÓN N°

Jfs

3441

  
Dr. ROBERTO LEDESMA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

AS

VP



3449



Group Member



PROYECTO DE FOLLETO INTERNO

**FILARTROS  
LEFLUNOMIDE**

Comprimidos recubiertos 20 mg y 100 mg

08 ABR 2016

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomide 20,00 mg.  
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomide 100,00 mg.  
Excipientes c.s.

**ACCION TERAPEUTICA:**

Agente inmunosupresor selectivo.

**INDICACIONES:**

Tratamiento en adultos de la artritis reumatoidea activa, para:

- 1) Reducir los signos y síntomas de la enfermedad.
- 2) Inhibir el daño estructural (como las erosiones óseas y el estrechamiento de los espacios articulares evidenciados por las radiografías).
- 3) Mejorar la capacidad física funcional.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroides y/o dosis bajas de corticosteroides puede ser continuado junto con leflunomide. El tratamiento combinado de leflunomide con antipalúdicos, sales de oro, D penicilamina, azatioprina y metotrexato no ha sido todavía adecuadamente estudiado.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoidea.

IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3 4 4 7



Group Member

I.N.M.A.  
FOLIO  
238  
MESA DE ENTRADA

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

Leflunomide es un agente inmunomodulador isoxazólico inhibidor de la síntesis de pirimidina. Esta acción del leflunomide se debe a la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa, enzima involucrada en la síntesis de novo de pirimidina. Leflunomide posee actividad antiproliferativa y efecto antiinflamatorio.

**Farmacocinética:** Luego de su administración oral, leflunomide es metabolizado a un metabolito activo A771726 (llamado M1), responsable de esencialmente toda la actividad de leflunomide in vivo. Ocasionalmente se han detectado niveles plasmáticos muy reducidos de leflunomide, por lo que los estudios farmacocinéticos se refieren a su metabolito activo M1. Los niveles plasmáticos máximos del M1 se presentan entre 6 y 12 horas luego de la ingesta de la dosis, no siendo afectados por la coadministración de leflunomide con comidas grasas. Debido a la prolongada vida media de este metabolito (aproximadamente 2 semanas) los estudios clínicos se efectuaron con una dosis de carga de 100 mg diarios durante 3 días para facilitar la llegada a niveles estables del M1. Sin esta dosis de carga se estima que se requeriría aproximadamente 2 meses para alcanzar las concentraciones plasmáticas estables. La omisión de la dosis de carga puede disminuir el riesgo de eventos adversos. Las concentraciones plasmáticas resultantes de una dosis de carga más la administración regular y continua de dosis subsiguientes, indican que los niveles plasmáticos de M1 son proporcionales a la dosis. En sujetos sanos el M1 se encuentra ligado a albúmina en un 99%. La fracción libre del M1 es levemente mayor en enfermos con artritis reumatoidea y aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal crónica, desconociéndose el mecanismo y significación de estos hallazgos.

Leflunomide se metaboliza en su metabolito primario (M1) y a varios metabolitos menores. El lugar específico de metabolización es desconocido. Los estudios in vivo e in vitro sugieren participación de la pared gastrointestinal y del hígado. No se ha identificado una enzima específica que intervenga primariamente en el metabolismo de leflunomide, no obstante fracciones celulares hepáticas citosólicas y microsomales han sido detectados como sitios del metabolismo de la droga.

El M1 se elimina por metabolización y subsecuente excreción renal, así como también por excreción biliar directa. Luego de una única dosis del compuesto radiomarcado, aproximadamente el 43% de la radioactividad total fue eliminada por orina y el 48% por las heces, siendo la vía renal de eliminación más importante durante las primeras 96 horas a partir de lo cual la vía fecal empieza a predominar.

**Interacciones farmacocinéticas:** Estudios in vivo (sólo realizados en pacientes adultos) han demostrado la ausencia de interacción significativa con anticonceptivos orales o cimetidina. Estudios in vitro de unión proteica indican que la warfarina no afecta la unión de M1 a las proteínas.

El M1 incrementa las fracciones libres de diclofenac, ibuprofeno y tolbutamida desde un 13% a un 50%. El M1 inhibe el CYP 450 2C9 que es el responsable del metabolismo de muchos AINEs. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos, no

IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3777



Group Member



habiéndose observado efectos diferenciales en estudios clínicos conjuntos de leflunomide con antiinflamatorios no esteroides.

**Metotrexato:** la coadministración de leflunomide (100 mg/día durante 2 días seguido de 10 a 20 mg diarios) con metotrexato (10 a 25 mg/semana, con folato) no demostró interacción farmacocinética entre ambas drogas. Sin embargo, la coadministración de ambas drogas incrementa el riesgo de hepatotoxicidad (ver Interacciones medicamentosas y otras interacciones).

**Rifampicina:** después de la administración de una dosis única de leflunomide a sujetos que recibían dosis múltiples de rifampicina, los niveles pico del M1 aumentaron aproximadamente 40% en relación con los obtenidos con la administración de leflunomide solo. Debido a la posibilidad de que los niveles de leflunomide se incrementen aún más con dosis múltiples, debe observarse precaución cuando los pacientes deban recibir concomitantemente leflunomide y rifampicina.

#### **Poblaciones especiales:**

**Género:** No se han observado variaciones en la farmacocinética del M1 con relación a la edad y el sexo.

**Edad:** La edad ha demostrado ser una causa de modificación del comportamiento farmacocinético del M1 (ver Población pediátrica).

**Fumadores:** Los fumadores pueden presentar un 38% de incremento del clearance respecto de los no fumadores sin que esto implique diferencias en la eficacia clínica.

**Insuficiencia renal:** Estudios de dosis única en pacientes con insuficiencia renal crónica requiriendo hemodiálisis o diálisis peritoneal no han mostrado un impacto significativo sobre los niveles circulantes del M1. Si bien la fracción libre del M1 se duplicó, el mecanismo causante de este incremento es desconocido. Debido al papel del riñón en la eliminación de la droga, se debe tener precaución con el uso de leflunomide en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática:** No se han efectuado estudios farmacocinéticos del M1 en pacientes con insuficiencia hepática. Considerando la necesidad de metabolizar leflunomide a sus especies activas, el papel del hígado en la eliminación de la droga, y el posible riesgo de mayor toxicidad hepática, no se recomienda el uso de leflunomide en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Población pediátrica:** La farmacocinética del M1 ha sido evaluada en estudios realizados en niños de 3 a 17 años con artritis reumatoidea juvenil. Los resultados mostraron que el aclaramiento de M1 en pacientes con peso corporal menor o igual a 40 kg, estaba reducido en relación con los pacientes adultos.

#### **POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION:**

**Dosis inicial:** Debido a la prolongada vida media en pacientes con artritis reumatoidea y al intervalo interdosis habitualmente recomendado (24 horas), es necesaria una dosis de carga inicial para alcanzar más rápidamente concentraciones plasmáticas estables. Se recomienda una dosis de carga de 100 mg de leflunomide una vez al día durante tres días consecutivos (comprimidos de 100 mg).

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



**IVAX**

3777

**TEVA**

Group Member



La eliminación de la dosis de carga puede reducir la aparición de efectos adversos, sobre todo en pacientes con riesgo incrementado para sufrir toxicidad hematológica o hepática, como aquellos que se encuentran o se encontraban previamente tratados con metotrexate u otros agentes inmunosupresores.

**Mantenimiento:** La dosis recomendada es de 20 mg de leflunomide una vez por día. En caso de que 20 mg no sean bien tolerados se puede reducir la dosis a 10 mg una vez por día, dependiendo de la severidad de la enfermedad. No se recomiendan dosis superiores a 20 mg diarios.

Los comprimidos deben tragarse con suficiente cantidad de agua. La absorción de la droga no es interferida por los alimentos.

La mejoría del paciente se observará aproximadamente después de cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Pueden presentarse mejorías posteriores del estado clínico, hasta los 4 a 6 meses de tratamiento.

Deben vigilarse periódicamente los niveles de las enzimas hepáticas y efectuar eventualmente ajustes en la posología cuando sea necesario (ver ADVERTENCIAS). Debido a la prolongada vida media del metabolito activo M1 de leflunomide, los pacientes deben ser cuidadosamente observados luego de la disminución de la posología debido a que el descenso de los niveles del M1 puede llevar varias semanas.

**Poblaciones especiales:** No requiere ajuste de dosis en pacientes con leve insuficiencia renal ni mayores de 65 años.

#### CONTRAINDICACIONES:

Leflunomide no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la leflunomide (especialmente si ha ocurrido un síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a cualquiera de los excipientes de los comprimidos recubiertos.

Leflunomide está contraindicado 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 reumatoidea 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 leflunomide y después del mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Debe descartarse la presencia de embarazo antes del inicio del tratamiento con leflunomide. Durante el tratamiento con leflunomide, las mujeres no deberán realizar la lactancia natural.



IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico



IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | [www.ivax.com.ar](http://www.ivax.com.ar)





3479

**ADVERTENCIAS:**

DEBE DESCARTARSE LA POSIBILIDAD DE EMBARAZO ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDE. LEFLUNOMIDE ESTA CONTRAINDICADO EN MUJERES EMBARAZADAS O EN AQUELLAS CON POTENCIAL DE EMBARAZARSE QUE NO USEN CONTRACEPCIÓN CONFIABLE. DEBE EVITARSE EL EMBARAZO DURANTE EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDE O ANTES DE COMPLETAR EL PROCEDIMIENTO DE DEPURACIÓN DEL LEFLUNOMIDE DESPUÉS DEL TRATAMIENTO.

Para elevaciones de ALT entre 2 y 3 veces el límite superior normal, la reducción de dosis de 20 mg a 10 mg puede ser considerada y se deberá realizar un seguimiento semanal. Si la elevación de ALT de más de 2 veces el límite superior de la normalidad persiste o si las elevaciones de ALT de más de 3 veces el límite superior de lo normal están presentes, el tratamiento con leflunomide debe interrumpirse y se deberán iniciar los procedimientos de lavado. Se recomienda que el control de las enzimas hepáticas se mantenga después de la interrupción del tratamiento con leflunomide, hasta que los niveles de enzimas hepáticas se hayan normalizado.

Dado que el metabolito activo de la leflunomida, A771726, tiene una elevada unión a proteínas y se elimina a través de metabolismo hepático y secreción biliar, se espera que los niveles plasmáticos de A771726 se incrementen en pacientes con hipoproteinemia. El leflunomide está contraindicado en pacientes con hipoproteinemia o deterioro de la función hepática severa.

Colitis: Se han informado casos de colitis, incluyendo colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida. En los pacientes en tratamiento con leflunomida que presenten diarrea crónica sin explicación se deberán realizar procedimientos de diagnóstico adicionales.

**HEPATOTOXICIDAD**

SE HAN REPORTADO CASOS DE LESIÓN HEPÁTICA SEVERA, ALGUNOS CON EVOLUCIÓN FATAL, DURANTE EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDE. LA MAYORÍA DE ELLOS OCURRIERON DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES LUEGO DEL INICIO DE LA TERAPIA Y EN UN GRUPO CON MÚLTIPLES RIESGOS PARA HEPATOTOXICIDAD (enfermedad hepática, otras hepatotoxinas). (Ver PRECAUCIONES)

LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA PREEXISTENTE, NO DEBEN RECIBIR LEFLUNOMIDE.

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3 4 4 0



Group Member



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

**LOS PACIENTES QUE PRESENTEN ELEVACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICAS (ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT), EN UN VALOR DOS VECES SUPERIOR AL LÍMITE SUPERIOR NORMAL) NO DEBEN RECIBIR LEFLUNOMIDE.**

**SE DEBE TENER ESPECIAL PRECAUCIÓN, EN AQUELLOS PACIENTES QUE ESTÉN RECIBIENDO OTROS FÁRMACOS QUE PUEDAN GENERAR DAÑO HEPÁTICO.**

**SE DEBEN CONTROLAR LOS NIVELES DE ENZIMAS HEPÁTICAS EN CONDICIONES BASEALES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO Y AL MENOS DOS VECES AL MES DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES DE TRATAMIENTO Y LUEGO, LOS CONTROLES PODRÁN ESPACIARSE CADA 8 SEMANAS POR EL TIEMPO QUE DURE EL TRATAMIENTO.**

Se considera esencial seguir estrictamente las recomendaciones del monitoreo de la función hepática.

El tratamiento concomitante con metotrexate y/u otras drogas hepatotóxicas, se asocia con un incremento del riesgo de sufrir efectos adversos hepáticos graves, y la aparición de los mismos no es previsible.


El metabolito activo de la leflunomida, A771726, tiene una vida media larga, generalmente de 1 a 4 semanas. Pueden producirse reacciones adversas graves (por ejemplo, hepatotoxicidad, toxicidad hematológica o reacciones alérgicas, ver más abajo), incluso si el tratamiento con leflunomida se ha detenido. Por lo tanto, cuando se producen tales toxicidades o si por cualquier otra razón A771726 necesita ser eliminado rápidamente del cuerpo, el procedimiento de eliminación tiene que ser seguido. El procedimiento se puede repetir tantas veces como sea clínicamente necesario.

**DEBERÁN REALIZARSE CONTROLES DE ELEMENTOS FIGURADOS DE LA SANGRE CON IGUAL FRECUENCIA, INCLUYENDO UN CONTEO DIFERENCIAL DE GLÓBULOS BLANCOS Y UN RECUENTO DE PLAQUETAS.**

**Potencial Inmunosupresión / Supresión de la médula ósea.**

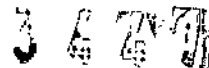
Leflunomide no debe recomendarse a pacientes con inmunodeficiencia severa, displasia de médula ósea, o infecciones severas o no controladas. Las infecciones pueden ser más graves en la naturaleza y pueden, por lo tanto, requerir un tratamiento precoz y enérgico. Ante la presencia de una infección severa en un paciente tratado con leflunomide se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con esta droga y seguir los pasos indicados para la depuración de la droga y su metabolito (M1) (ver ADVERTENCIAS - Proceso de depuración de Leflunomide).

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



Group Member

La medicación inmunosupresora con drogas como el leflunomide pueden tornar a los pacientes más susceptibles a las infecciones, incluso aquellas por gérmenes oportunistas. Raramente, se han reportado infecciones generalizadas, algunas de ellas fatales, en pacientes tratados con leflunomide. La mayoría de los reportes refieren la asociación de leflunomide a otras drogas inmunosupresoras o la presencia de enfermedades asociadas a la artritis reumatoidea que podían predisponer a los pacientes a las infecciones.

Hay reportes aislados de casos de pancitopenia, agranulocitosis y plaquetopenia en pacientes tratados sólo con leflunomide. Estos tipos de reportes han sido más frecuentes en pacientes tratados con otros inmunosupresores, o que suspendieron los mismos recientemente o que padecían previamente enfermedades hematológicas concomitantes.

Se han reportado casos poco frecuentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que reciben leflunomida entre otros inmunosupresores.

El riesgo de tuberculosis debe ser considerado. Una prueba de reacción de la tuberculina se debe realizar para los pacientes con otros factores de riesgo de tuberculosis.

Los pacientes tratados con leflunomide deben ser controlados basal y dos veces por mes en su recuento de leucocitos y plaquetas, y en sus valores de hematocrito y hemoglobina, durante los primeros seis meses de tratamiento; y cada seis a ocho semanas a partir del sexto mes de iniciada la terapia.

En los pacientes con anemia, leucopenia y / o trombocitopenia pre existente, así como en pacientes con la función de la médula ósea deteriorada o que están en riesgo de supresión de la médula ósea, se aumenta el riesgo de trastornos hematológicos. Si se producen tales efectos, un tratamiento de eliminación para reducir los niveles plasmáticos de A771726 se deben considerar.

En caso de reacciones hematológicas severas, incluyendo pancitopenia, tanto la leflunomida como cualquier otro tratamiento concomitante mielosupresor debe ser discontinuada y un procedimiento de lavado de leflunomida se debe iniciar.

Cuando se administre leflunomide juntamente con metotrexate o algún otro inmunosupresor, el control hematológico deberá realizarse en forma mensual. Si existe evidencia de supresión medular en pacientes tratados con leflunomide, este deberá suspenderse de inmediato y se deberá administrar colestiramina para reducir los niveles plasmáticos de leflunomide y su metabolito (ver Proceso de depuración de leflunomide).

Cuando se desee cambiar leflunomide por otro medicamento antireumático que sea depresor de la médula ósea, se deberán monitorear los efectos hematológicos tóxicos, por una posible superposición de la toxicidad de ambas drogas. Puede utilizarse

*[Signature]*  
IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

*[Signature]*  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

*[Handwritten mark]*



3 4 7 11



Group Member

FOLIO  
244  
MESA DE ENTRADAS

colestiramina para disminuir los niveles plasmáticos de leflunomide y sus metabolitos y reducir los riesgos, pero esto puede resultar en un empeoramiento de los síntomas cuando los pacientes han respondido adecuadamente al leflunomide.

En los casos en los cuales, por la aparición de efectos indeseables secundarios a la administración de leflunomide, o si por alguna otra razón los metabolitos activos de esta droga deben ser removidos rápidamente del organismo (ejemplo: decisión de embarazarse o embarazo no esperado, reemplazo del leflunomide por otra droga modificadora de la enfermedad potencialmente hepatotóxica como el metotrexate), se deberá llevar a cabo un tratamiento de depuración con monitoreo cercano del mismo (ver: Proceso de depuración de leflunomide y Sobredosificación).

En el caso que se requiera reemplazar el tratamiento con leflunomide por otra droga modificadora de la enfermedad potencialmente hepatotóxica también debe llevarse a cabo el proceso de depuración y monitoreo de la función hepática.

#### **Enfermedades hepáticas preexistentes:**

Considerando la necesidad de metabolizar leflunomide a sus especies activas, el papel del hígado en la eliminación de la droga, y el posible riesgo de mayor toxicidad hepática, no se recomienda el uso de leflunomide en pacientes con insuficiencia hepática severa o serología positiva para hepatitis B o hepatitis C.

#### **Reacciones cutáneas:**

En caso de que el paciente presente estomatitis ulcerosa, se debe discontinuar el tratamiento con leflunomide.

Se han reportado raramente casos de síndrome de Steven-Johnson y de necrosis epidérmica tóxica en pacientes tratados con leflunomide y erupción por medicamentos con **eosinofilia y síntomas sistémicos** (DRESS, por sus siglas en inglés). Si algún paciente tratado con leflunomide presenta alguno de estos cuadros se debe suspender la medicación y comenzar inmediatamente con los procedimientos de eliminación de la droga. En estos casos está contraindicada la re exposición a leflunomide. (ver PRECAUCIONES)

Se han reportado casos de psoriasis pustulosa y empeoramiento de psoriasis en pacientes en tratamiento con leflunomide. La suspensión del tratamiento puede ser considerado teniendo en cuenta la enfermedad del paciente y la historia clínica.

#### **Tumores malignos:**

El riesgo de patologías malignas, particularmente linfoproliferativas está aumentado con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores. Por lo tanto existe un aumento del riesgo potencial de tumores malignos con leflunomide. Si bien en los estudios realizados no se detectó la presencia tumores, es necesario llevar a cabo

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar





37471



Group Member



investigaciones a largo plazo para determinar si existe riesgo aumentado de sufrir tumores o enfermedades linfoproliferativas con leflunomide.

**Lactosa:** Leflunomide contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, o malabsorción glucosa-galactosa no deberían tomar esta medicación.

**Uso en mujeres con embarazo potencial:**

Se sospecha que el metabolito activo de la leflunomida, A771726 puede causar defectos de nacimiento graves cuando se administra durante el embarazo. La leflunomida está contraindicada en el embarazo. Antes de empezar el tratamiento con leflunomide las pacientes deben ser bien asesoradas sobre el riesgo potencial para el feto. Leflunomide no debe administrarse a mujeres embarazadas o a aquellas con potencial riesgo de embarazo que no empleen contracepción confiable durante el tratamiento, y por cierto período de tiempo después de su discontinuación. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 2 años después del tratamiento o hasta 11 días después del tratamiento. , en caso de que hayan recibido un tratamiento de depuración (Ver "Proceso de depuración de leflunomide").

Antes de iniciar el tratamiento con leflunomide debe excluirse la posibilidad de embarazo en curso. Se recomienda administrar leflunomide en mujeres en edad fértil solamente después de confirmar que estén usando un método anticonceptivo confiable. Se debe indicar a las pacientes que, ante un atraso menstrual o cualquier otra señal que permita sospechar embarazo, informen al médico inmediatamente. Es posible que disminuyendo 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 de teratogenia para el feto por efecto de leflunomide. Las mujeres que se encuentren siguiendo un tratamiento con leflunomide y deseen quedar embarazadas, deberán realizar el proceso de depuración indicado más abajo, incluyendo la verificación de los niveles plasmáticos del metabolito M1 inferiores a 0.02 mg/L. De acuerdo con datos disponibles en animales, se especula que niveles plasmáticos de M1 inferiores a 0.02 mg/L implicarían un riesgo mínimo en humanos.

La paciente debe ser informada de que si hay algún retraso en el inicio de la menstruación o cualquier otra razón por la que se sospeche un embarazo, debe notificar al médico inmediatamente para las pruebas de embarazo, y si es positivo, el médico y el paciente debe discutir el riesgo para el embarazo. Es posible que la reducción rápida del nivel en sangre del metabolito activo, al instituir el procedimiento de eliminación del fármaco que se describe a continuación, en el primer retraso de la menstruación pueda disminuir el riesgo para el feto por la leflunomida.

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar





3447



Group Member



En un pequeño estudio prospectivo de mujeres (n = 64) que se embarazaron inadvertidamente mientras toman leflunomida por no más de tres semanas después de la concepción y siguieron de un procedimiento de eliminación de la droga, no se observaron diferencias significativas (p = 0,13) en la tasa global de principales defectos estructurales (5,4%) en comparación con cualquiera de los grupos de control (4,2% en el grupo de pacientes con la enfermedad [n = 108] y 4,2% en mujeres sanas embarazadas [n = 78]).

Para las mujeres que reciben tratamiento con leflunomida y que deseen quedar embarazadas, se recomienda uno de los procedimientos siguientes con el fin de comprobar que el feto no este expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración objetivo por debajo de 0,02 mg/l):

Período de espera:

Los niveles plasmáticos de A771726 pueden permanecer superiores a 0.02 mg/l por un período prolongado, de hasta 2 años posteriores a la finalización del tratamiento.

Después de un período de espera de 2 años, la concentración plasmática de A771726 se mide por primera vez. A partir de entonces, la concentración plasmática de A771726 se debe determinar de nuevo luego de un intervalo de al menos 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l no deberán esperarse riesgos teratogénicos.

**Proceso de depuración de leflunomide:** El siguiente procedimiento de depuración se recomienda para alcanzar niveles plasmáticos de leflunomide inferiores a 0.02 mg/l (0.02 µg/ml) después de interrumpir el tratamiento con la droga:

1. Administrar colestiramina 8 g tres veces por día durante 11 días (los 11 días no necesitan ser consecutivos a menos que se desee un rápido descenso del nivel plasmático de la droga). Alternativamente puede administrarse 50 g de carbón activado en polvo 4 veces por día por un período de 11 días.
2. Verificar niveles plasmáticos inferiores a 0.02 mg/l (0.02 µg/ml) con dos análisis separados por lo menos por 14 días. Si los niveles plasmáticos son superiores a 0.02 mg/l debe considerarse un tratamiento adicional con colestiramina.

Sin el procedimiento de depuración podría llegar hasta dos años el tiempo necesario para alcanzar niveles del metabolito M1 inferiores a 0.02 mg/l debido a variaciones individuales en el aclaramiento de leflunomide.

Sin embargo, se requiere aun siguiendo cualquiera de los procedimientos de eliminación, la verificación por 2 pruebas separadas con un intervalo de por lo menos 14 días y un período de espera de un mes y medio entre la primera aparición de una concentración en plasma por debajo de 0,02 mg/l y la fertilización.

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3740



Group Member



Las mujeres en edad fértil deben ser informadas de que se requiere un período de espera de 2 años después de suspender el tratamiento antes de que puedan quedar embarazadas. Si un período de espera de hasta aproximadamente 2 años bajo la anticoncepción confiable es considerado impracticable, la institución de un procedimiento de lavado puede ser aconsejable.

Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden influir en la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que la contracepción con anticonceptivos orales no puede ser garantizada durante el período de lavado con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

**Combinaciones con otros tratamientos:** Hasta el momento no se ha estudiado el empleo de la leflunomide con los antipalúdicos que se utilizan en las enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxiclороquina), las sales de oro intramusculares u orales, 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 aconseja precaución cuando leflunomide se administra junto con otros fármacos, distintos a los AINEs, metabolizados por CYP2C9 como fenitoína, warfarina y tolbutamida.

**Cambio a otros tratamientos:** Como leflunomide 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 (ejemplo: interacciones cinéticas, toxicidad órganoespecífica).

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 leflunomide 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.

**Presión sanguínea:** La presión sanguínea debe comprobarse antes de comenzar el tratamiento con leflunomide y posteriormente de forma periódica.

**Procreación (recomendación para hombres):** Sobre la base de la información disponible, no se puede excluir un riesgo de malformaciones en recién nacidos de varones (padres) que estén tomando Leflunomide. Para minimizar cualquier posible riesgo, los varones que deseen procrear deberían contactar a su médico. El médico puede aconsejar la interrupción de la toma de Leflunomide y ciertos medicamentos que aceleren la eliminación de Leflunomide del organismo. Mediante ensayos de laboratorio debe confirmarse que Leflunomide ha sido suficientemente eliminado del organismo, y una vez confirmado esto los pacientes deberán dejar pasar un mínimo 3 meses para intentar procrear.

IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

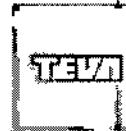
Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

JSS





3440



Group Member



No hay datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada por el padre. No se han realizado estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para reducir al mínimo cualquier posible riesgo, los hombres que deseen tener hijos deben considerar el suspender el uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina 3 veces al día durante 11 días o 50 g de carbón activo en polvo 4 veces al día durante 11 días.

En ambos casos se deberá medir la concentración plasmática de A771726 por primera vez. A partir de entonces, la concentración plasmática de A771726 se debe determinar de nuevo después de un intervalo de al menos 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l, y después de un período de espera de al menos 3 meses, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.

Los pacientes en tratamiento con leflunomide deberán informar al médico acerca de todos los medicamentos que esté tomando, incluyendo los que ha comprado sin receta. Los efectos de leflunomide o de los otros medicamentos pueden verse alterados o pueden presentarse efectos adversos. Asimismo, los pacientes tratados con leflunomide no deberán tomar ningún medicamento nuevo sin consultar a su médico.

#### **PRECAUCIONES:**

##### **Generales**

**Necesidad de eliminación del leflunomide:** El metabolito activo del leflunomide se elimina lentamente del organismo. Debido a esto se recomienda la remoción de dicho metabolito del plasma ante la presencia de reacciones adversas graves incluyendo hipersensibilidad. A continuación se indica el procedimiento a seguir para lograr dicha reducción luego de la suspensión de leflunomide. En los casos donde se sospeche hipersensibilidad puede ser necesaria la administración prolongada de colestiramina o carbón activado con el objetivo de lograr una reducción rápida y suficiente de los niveles plasmáticos de leflunomide y su metabolito. La duración de dicho tratamiento puede ser ajustada en función de la respuesta clínica del paciente.

La administración de 8 gr de colestiramina tres veces por día en 24 horas, produjo una reducción aproximada de los niveles de M1 del 40% a las 24 horas, y de entre el 49 y el 65% a las 48 horas.

La administración de carbón activado (polvo en suspensión) por vía oral o por sonda nasogástrica a dosis de 50 gr cada 6 horas durante 24 horas, ha demostrado reducir los niveles de M1 en un 37% a las 24 horas y en un 48% a las 48 hs.

Los procedimientos de eliminación descritos pueden ser repetidos de considerárselo clínicamente necesario.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:** 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.

**Respiratorio:** Se ha reportado durante el tratamiento con leflunomide Enfermedad pulmonar intersticial que ha sido asociada, en algunos casos, con pronósticos fatales

IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

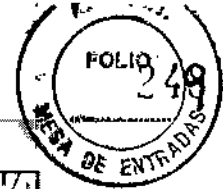
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3 4 4 11



Group Member

(ver Efectos Adversos). El riesgo de su ocurrencia es mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial.

La enfermedad pulmonar intersticial es una enfermedad potencialmente fatal que puede presentarse en forma aguda en cualquier momento del tratamiento y que tiene formas clínicas de presentación variables. El agravamiento de síntomas pulmonares como tos y disnea, asociados o no con fiebre, puede ser una razón para suspender el tratamiento e investigar apropiadamente el cuadro. Si la suspensión de la droga se vuelve necesaria, se deberá considerar la necesidad de llevar a cabo procedimientos de depuración de la droga (ver Proceso de depuración de leflunomide).

**Neuropatía periférica:** Casos de neuropatía periférica se han reportado en pacientes que reciben leflunomida. La mayoría de los pacientes mejoraron después de la interrupción de la leflunomida. Sin embargo hubo una gran variabilidad en el resultado final, es decir, en algunos pacientes la neuropatía resuelto y algunos pacientes tenían síntomas persistentes. El riesgo de neuropatía periférica puede verse incrementado en pacientes mayores de 60 años, en tratamiento con medicamentos neurotóxicos concomitantes o diabéticos. Si un paciente que toma leflunomide desarrolla una neuropatía periférica, se debe considerar la interrupción del tratamiento con leflunomide y realizar el procedimiento de eliminación del fármaco.

#### Interacciones medicamentosas y otras interacciones:

El aumento de los efectos secundarios puede ocurrir en caso de uso reciente o concomitante de fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos o cuando el tratamiento con leflunomide es seguido por esas drogas sin un período de lavado. Por lo tanto, se recomienda una vigilancia más estrecha de las enzimas hepáticas y parámetros hematológicos en la fase inicial tras el cambio.

En un pequeño estudio (n = 30) en el que se co-administró leflunomide (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) una elevación de 2 a 3 veces en las enzimas hepáticas fue observada en 5 de 30 pacientes. Todas las elevaciones se resolvieron, 2 con la continuación de ambos fármacos y 3 después de la interrupción del leflunomide. Un aumento de más de 3 veces se ha visto en otros 5 pacientes. Todos estos se resolvieron, 2 con la continuación de ambos fármacos y 3 después de la interrupción de leflunomide.

En pacientes con artritis reumatoide, se demostró que no hay ninguna interacción farmacocinética entre el leflunomide (10 a 20 mg por día) y metotrexato (10 a 25 mg por semana).

Se recomienda que los pacientes que reciben leflunomide no sean tratados con colestiramina o carbón activado en polvo, debido a que esto conduce a una disminución rápida y significativa en la concentración plasmática de A771726. El mecanismo se cree que es por la interrupción del ciclo entero hepático y / o diálisis gastrointestinal del A771726.

IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



**IVAX**

3 4 7 7

**TEVA**

Group Member



Si el paciente ya está recibiendo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y / o corticosteroides, éstos puede continuarse después de comenzar el tratamiento con leflunomide.

Las enzimas implicadas en el metabolismo de leflunomide y sus metabolitos no se conocen con exactitud. Un estudio in vivo de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) ha demostrado una falta de una interacción significativa. Después de la administración concomitante de una dosis única de leflunomide a sujetos que recibieron dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico del citocromo P450) los niveles máximos de A771726 se incrementaron en aproximadamente un 40%, mientras que las AUC no se ha modificado de manera significativa. El mecanismo de este efecto no está claro.

Los estudios in vitro indican que A771726 inhibe la actividad del citocromo P450C9 (CYP2C9). En los ensayos clínicos no se observaron problemas de seguridad cuando se administraron conjuntamente leflunomide y AINEs metabolizados por CYP2C9. Se recomienda precaución cuando se administre leflunomide junto con medicamentos, con excepción de los AINEs, metabolizados por CYP2C9 como fenitoína, warfarina, fenprocumona y tolbutamida.

En un estudio en el que se le dio leflunomide forma concomitante con un anticonceptivo oral trifásico que contenía 30 µg de etinilestradiol a voluntarias sanas, no hubo una reducción en la actividad anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 se encontraban dentro de los rangos previstos.

**Colestiramina y carbón activado:** la administración conjunta de colestiramina o carbón activado conduce a una disminución rápida y significativa de la concentración plasmática de M1 (ver Necesidad de eliminación de la droga).

**Drogas hepatotóxicas:** Pueden incrementarse los efectos colaterales del leflunomide cuando se lo administre concomitantemente con drogas hepatotóxicas o hematotóxicas, o cuando luego del tratamiento con leflunomide y sin período de depuración posterior al mismo, se empleen drogas hepatotóxicas o hematotóxicas (ver Advertencias). Se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con leflunomide.

**Antiinflamatorios no esteroideos:** estudios in vitro con el M1 han demostrado un incremento de un 13 al 50% de la fracción libre de diclofenac e ibuprofeno a concentraciones dentro del rango clínico normal. El significado clínico de este hallazgo es desconocido, en los estudios donde el uso concomitante de antiinflamatorios fue importante, no se detectaron efectos clínicos de relevancia.

**Tolbutamida:** estudios in vitro con el M1 han demostrado un incremento de un 13 al 50% de la fracción libre de tolbutamida. El significado clínico de este hallazgo es desconocido.



IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico



IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

IVAX

3727



Group Member

**Rifampicina:** la administración de una dosis única de leflunomide en pacientes tratados a largo plazo con rifampicina resultó en la elevación de los niveles plasmáticos de M1 en aproximadamente un 40%. Debido a que la administración continuada de leflunomide en pacientes tratados con rifampicina puede resultar en un incremento progresivo de los niveles de M1 se recomienda precaución en los pacientes tratados con ambas drogas en forma simultánea.

**Warfarina:** Elevación del RIN (Rango Internacional Normalizado) en pacientes que recibían warfarina ha sido raramente reportado con la administración de leflunomide.

**Vacunas:** no existen datos clínicos que avalen la eficacia y la seguridad de la vacunación durante el tratamiento con leflunomide. No se recomienda la vacunación con gérmenes vivos atenuados. Las vacunas con gérmenes vivos atenuados deben aplicarse solamente después de transcurridos por lo menos seis meses desde la interrupción del tratamiento con leflunomide.

**Interacciones farmacocinéticas:** ver "Farmacocinética".

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

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:** Leflunomide no presentó potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas a las que se administraron dosis de 6 mg/kg. Estudios realizados en ratones con dosis por encima de los niveles terapéuticos (15 mg/kg), demostraron un incremento de la incidencia de linfoma en los machos, y de adenomas y carcinomas broncoalveolares en las hembras. El significado desde el punto de vista clínico en humanos de estos resultados observados en animales se desconoce. Estudios in vitro (*Ames Assay*, *Unscheduled DNA Synthesis Assay* o *HGPRT Gene Mutation Assay*) no demostraron efectos mutagénicos y estudios in vivo (*Mouse Micronucleus Assay* o *Cytogenetic Test Chinese Hamster Bone Marrow Cells*) no mostraron efectos clastogénicos para Leflunomide. Sin embargo, el test de la 4-trifluorometilnilina (TFMA), un metabolito menor de leflunomide, fue mutagénico en el *Ames Assay* y clastogénico in vitro en el *Assay for Chromosome Aberrations in the Chinese Hamster Cells*. TFMA no fue clastogénico in vivo en el *Mouse Micronucleus Assay* ni en el *Cytogenetic Test Chinese Hamster Bone Marrow Cells*.

Estudios en ratas de ambos sexos con dosis de 4,0 mg/kg no demostraron alteraciones en la fertilidad. (Fuente: Physicians' Desk References. 58 Edition. 2004, Pag: 729).

**Empleo en pacientes con insuficiencia hepática:** No se han efectuado estudios farmacocinéticos del M1 en pacientes con insuficiencia hepática. Considerando la necesidad de metabolizar leflunomide a sus metabolitos activos, el papel del hígado en la eliminación de la droga, y el posible riesgo de mayor toxicidad hepática, no se recomienda el uso de leflunomide en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Empleo en pacientes con insuficiencia renal crónica:** Una dosis única administrada a pacientes en diálisis resultó en la duplicación de los niveles de la fracción libre de M1 (su principal metabolito) en plasma. No hay estudios adecuados del uso de la droga en pacientes con insuficiencia renal crónica. Leflunomide debe administrarse con precaución en estos pacientes.

IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adalina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3747



Group Member

HOLB  
252

**Embarazo:** No debe ser usado durante el embarazo (Ver CONTRAINDICACIONES).<sup>1</sup>

**Lactancia:** No se debe usarse leflunomide durante la lactancia. Se desconoce si la droga se elimina a través de la leche materna humana. Muchas drogas son excretadas por la leche materna y esto representa un riesgo potencial para la aparición de efectos adversos graves en los lactantes de madres tratadas con leflunomide. Por esto deberá decidirse si se inicia la lactancia o si se administra tratamiento con leflunomide teniendo en cuenta la importancia que esta droga pueda tener para la madre.

Los estudios en animales indican que leflunomide o sus metabolitos pasan a la leche materna. Las mujeres que amamantan, por lo tanto, no deberán recibir leflunomide.

**Procreación (recomendación para los hombres):** 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 leflunomide 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 M1 una vez completado el tratamiento.

**Posteriormente, debe determinarse de nuevo la concentración plasmática de M1 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.**

**Uso en pediatría:** la eficacia de leflunomide en la artritis reumatoidea juvenil no ha sido suficientemente probada hasta ahora. **Por lo tanto no está recomendado su uso en pacientes menores a 18 años.**

**Uso en geriatría:** No se han demostrado diferencias en el comportamiento de la población añosa tratada con leflunomide. No se recomiendan ajustes de la dosis en este grupo etario.

## EFECTOS ADVERSOS:

### Resumen del perfil de seguridad:

Los efectos adversos más frecuentes con leflunomide son: aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, dolor de cabeza, mareos, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, aumento de la pérdida de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, piel seca, tenosinovitis, aumento de CPK, anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuencia gamma GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

A

3441



Group Member

**Lista de reacciones adversas:**

Las frecuencias de acontecimientos adversos se clasifican de acuerdo a la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), muy raras ( $< 1/10,000$ ), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones

Raras: Infecciones graves, incluyendo sepsis que puede ser mortal

Al igual que otros agentes con potencial inmunosupresor, leflunomide puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Por lo tanto, la incidencia global de infecciones puede incrementarse (en particular, de la rinitis, bronquitis y neumonía).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

El riesgo de malignidad, particularmente trastornos linfoproliferativos, se incrementa 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 por el mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucocitos  $< 2$  G/l), eosinofilia
- Muy raras: agranulocitosis

El uso reciente, concomitante o consecutivo de medicamentos potencialmente mielotóxicos puede estar asociada con un mayor riesgo de efectos hematológicos.

Trastornos del sistema inmunológico

- Frecuentes: reacciones alérgicas leves
- Muy raras: reacciones severas anafilácticas / anafilactoides, vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Frecuentes: Incremento de CPK
- Poco frecuentes: hipocalemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
- Raras: Incremento de LDH
- Desconocido: hipouricemia

Desórdenes psiquiátricos

- Poco frecuentes: ansiedad

IVAX ARGENTINA S.A.  
 CARLOS GARCÍA  
 FARMACÉUTICO  
 Co-Director Técnico

*[Signature]*  
 IVAX ARGENTINA S.A.  
 ALFREDO WEBER  
 Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

*[Handwritten mark]*

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: parestesia, cefalea, mareos, neuropatía periférica

Trastornos cardíacos

Frecuentes: leve aumento de la presión arterial

Raros: aumento severo de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial), que puede ser fatal.

Desórdenes gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, trastornos orales de las mucosas (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal; colitis incluyendo colitis microscópica como la colitis linfocítica, la colitis colágena.

Poco frecuentes: alteraciones del gusto

Muy raros: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (especialmente transaminasas [ALT], con menor frecuencia gamma GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)

Raras: hepatitis, ictericia / colestasis.

Muy raros: lesiones hepáticas graves como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que puede ser fatal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: aumento de la pérdida de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de la piel

Poco frecuentes: urticaria

Muy raros: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Desconocido: lupus eritematoso cutáneo, la psoriasis pustulosa o empeoramiento de la psoriasis, DRESS.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: tenosinovitis

Poco frecuentes: ruptura del tendón

Trastornos renales y urinarios

Desconocido: Falla renal



IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico



IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado





3 4 2 1 0



Trastornos mamarios y del aparato reproductor

Desconocido: marginal (reversible) de la concentración de esperma, recuento total de espermatozoides y la motilidad progresiva rápida.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia.

**SOBREDOSIFICACION**

**Síntomas:** Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes que toman leflunomide 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 leflunomide; las más frecuentes 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 activado 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 M1 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 M1 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 leflunomide, es no dializable.

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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (011) 4801-5555/7767

**PRESENTACIONES:**

FILARTROS Comprimidos recubiertos de 20 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

FILARTROS comprimidos recubiertos 100 mg: envases conteniendo 3, 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



**IVAX**

3 6 4 77



**TEVA**

Group Member

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz.

---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA PROFESIONAL**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.895

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica).

Informes: Dpto. Médico (0800 – 6663342).

Fecha de la última revisión:

IVAX ARGENTINA S.A.  
CARLOS GARCÍA  
FARMACÉUTICO  
Co-Director Técnico

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | [www.ivax.com.ar](http://www.ivax.com.ar)



34411



Group Member



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**FILARTROS**  
**LEFLUNOMIDE**  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 20 mg y 100 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomide 20,00 mg.  
Excipientes c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomide 100,00 mg.  
Excipientes c.s.

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

**¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?**

Filartros pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos antiartríticos. Contiene el principio activo leflunomide.

Filartros se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa.

Los síntomas de la artritis reumatoide incluyen inflamación de articulaciones, hinchazón, dificultad de movimiento y dolor. Otros síntomas que afectan a todo el cuerpo incluyen pérdida de apetito, fiebre, pérdida de energía y anemia (falta de glóbulos rojos).

**¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR FILARTROS Y DURANTE EL TRATAMIENTO?**

**¿Quiénes no deben tomar Filartros?**

No debe utilizar este medicamento si:

- Es alérgico al leflunomide o a cualquier otro de los componentes del

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

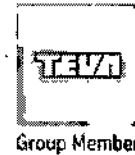
  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3777



comprimido.

- Ha tenido problemas en el hígado
- Ha tenido problemas inmunológicos (por ejemplo: SIDA)
- Ha tenido problemas en su médula ósea o sangre
- Tiene una infección grave
- Ha tenido problemas en los riñones
- Si usted tiene una disminución grave de las proteínas en la sangre (hipoproteïnemia)
- Está embarazada o planea tener un hijo en los próximos dos años
- Está amamantando
- Es menor de 18 años

### ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Filartros?

Informe a su médico si usted:

- Si alguna vez ha sufrido de tuberculosis o enfermedad pulmonar intersticial (enfermedad pulmonar),
- Si usted es varón y desea tener hijos. Como no puede excluirse que Leflunomide se infiltra a través del semen, se deberán utilizar métodos anticonceptivos confiables. Los hombres que deseen tener hijos deben contactar a su médico, quien puede aconsejarles que dejen de tomar Leflunomide y tomen ciertos medicamentos para eliminar Leflunomide rápidamente de su cuerpo. A continuación, le harán una prueba de sangre para asegurarse de que Leflunomide se ha eliminado de su cuerpo, y deberá esperar al menos otros 3 meses antes de intentar tener un hijo.

### Información adicional sobre Filartros

Filartros en ocasiones puede causar algunos problemas en la sangre, el hígado, los pulmones o los nervios de los brazos o las piernas. También puede causar algunas reacciones alérgicas graves (incluyendo Reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS, por sus siglas en inglés]), o aumentar el riesgo de una infección grave. Para obtener más información sobre éstos, por favor lea la sección de: **¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER FILARTROS?**

La reacción DRESS aparece inicialmente como síntomas de gripe y una erupción en la cara y luego una erupción extendida con fiebre, niveles elevados de enzimas hepáticas observadas en los análisis de sangre y un aumento de un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) y los ganglios linfáticos agrandados

Su médico le realizará análisis de sangre a intervalos regulares, antes y durante el tratamiento con Leflunomide, para controlar las células sanguíneas y el hígado. Su médico también revisará su presión arterial regularmente ya que Leflunomide puede causar un aumento de la presión arterial.

### Niños y adolescentes

El tratamiento con Leflunomide no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3 7 2 4 10



### ¿Puedo tomar Filartros con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Tomar leflunomide con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Medicamentos que pueden dañar el hígado como el Metotrexato.
- Otros medicamentos usados para la artritis reumatoidea como Cloroquina e hidroxiclороquina, D-penicilamina, Azatioprina.
- Un medicamento llamado colestiramina (utilizados para reducir el colesterol alto) o carbón activado, ya que estos medicamentos pueden reducir la cantidad de leflunomide que es absorbido por el cuerpo.
- Fenitoína (utilizado para tratar la epilepsia), warfarina o fenprocumona (utilizado para diluir la sangre) o tolbutamida (usado para tratar la diabetes tipo 2) ya que estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios.
- Si usted ya está tomando un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y / o corticosteroides, puede continuar tomándolos después de comenzar el tratamiento con Leflunomide.
- Vacunas: Si tiene que ser vacunados, consulte con su médico. Algunas vacunas no deben administrarse mientras toma leflunomide, y por una cierta cantidad de tiempo después de interrumpir el tratamiento.
- Es aconsejable que el paciente se abstenga de alcohol ya que aumenta el riesgo de daño hepático.
- Leflunomide puede ser administrada con o sin alimentos.

### Embarazo y lactancia

No tome Leflunomide si está o cree que puede estar embarazada. Si usted está embarazada o queda embarazada mientras toma leflunomide, existe el riesgo de tener un bebé con defectos de nacimiento graves. Las mujeres en edad fértil no deben tomar leflunomide sin usar métodos anticonceptivos confiables.


Dígale a su médico si usted tiene planes de quedar embarazada después de interrumpir el tratamiento con leflunomide, para que le indique un tratamiento para asegurar que todos los restos de Leflunomide hayan dejado su cuerpo antes de intentar quedar embarazada. Esto puede tardar hasta 2 años. Este tiempo puede reducirse a unas pocas semanas tomando ciertos medicamentos que aceleran la eliminación de Leflunomide de su cuerpo.

Esto debe ser confirmado por un análisis de sangre y deberá esperar al menos un mes antes de quedar embarazada.

Para más información sobre las pruebas de laboratorio por favor póngase en contacto con su médico.

Si usted sospecha que está embarazada mientras está tomando Leflunomide o en los dos años después de haber dejado el tratamiento, debe comunicarse con su médico

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3 4 4 7



Group Member



de inmediato para una prueba de embarazo. Si la prueba confirma que está embarazada, su médico puede sugerir un tratamiento con ciertos medicamentos para eliminar Leflunomide rápidamente de su organismo, ya que esto puede reducir el riesgo para su bebé.

No tome Leflunomide si está en periodo de lactancia, ya que pasa a la leche materna.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Leflunomide puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar su capacidad para concentrarse y reaccionar. Si se ve afectado, no conduzca o utilice máquinas.

Leflunomide contiene lactosa.

Si usted ha sido informado por su médico de que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

#### **¿CÓMO DEBO TOMAR FILARTROS?**

Tome la filartros exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración.

Los comprimidos deberán ser tragados sin masticar.

La dosis de inicio para artritis reumatoide es de un comprimido de 100 mg diarios por los primeros tres días. Posteriormente la mayoría de los pacientes requieren una dosis de 10 o 20 mg diarios dependiendo de la severidad de la enfermedad.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de filartros sin consultar primero a su médico.

Su dosis de filartros puede ser modificada por su médico de ser necesario.

#### **¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?**

Si usted deja de tomar una dosis de filartros, sólo tome la próxima dosis cuando la tiene agendada. Ante cualquier duda consulte a su médico.

#### **¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?**

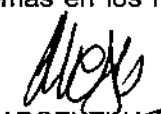
Si toma más de la dosis recetada de filartros, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777".

#### **¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER FILARTROS?**

Los efectos adversos más frecuentes incluyen: (frecuencia 1 de cada 10 personas).

Aumento leve de la presión arterial, disminución de glóbulos blancos, sensaciones anormales en la piel como hormigueo (parestias), problemas en los nervios de los

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

  
IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



3449



Group Member



brazos o las piernas (neuropatía periférica) dolor de cabeza, mareos, diarrea, náuseas, vómitos, inflamación de la boca o úlceras en la boca, dolor abdominal, aumento de la pérdida de cabello, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), picazón, piel seca, tendinitis (dolor causado por la inflamación de la membrana que rodea los tendones por lo general en los pies o las manos), un aumento de ciertas enzimas en la sangre (creatina fosfoquinasa), resultados anormales en las pruebas del hígado, anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), decaimiento, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos.

**Efectos adversos menos comunes:** (1 de cada 100 personas)

Disminución de los glóbulos rojos y plaquetas, disminución de los niveles de potasio y fosfato en sangre, ansiedad, erupción cutánea (urticaria), trastornos en el gusto, ruptura de tendón, aumento de los niveles de grasa en la sangre (colesterol y triglicéridos).

**Efectos adversos raros** (1 de cada 1000 personas)

Aumento en el número de células de la sangre llamadas eosinófilos, disminución de los niveles sanguíneos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (pancitopenia), aumento severo de la presión arterial, inflamación en los pulmones (neumonitis intersticial), coloración amarillenta de la piel y mucosas (ictericia), infecciones severas (sepsis), aumento de colesterol (LDH).

**Efectos adversos muy raros:** (1 de cada 10000 personas)

Disminución marcada de glóbulos blancos, reacciones alérgicas potencialmente severas, inflamación de los pequeños vasos, inflamación del páncreas, falla hepática severa, reacciones cutáneas severas con amenaza de vida ((síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).

**Frecuencia desconocida:**

Alteración de la función de los riñones, disminución del ácido úrico, infertilidad masculina (reversible al suspender el tratamiento), lupus cutáneo (caracterizado por erupción cutánea/eritema en las zonas de la piel expuestas a la luz), psoriasis (nueva o empeoramiento) y síndrome DRESS .

**Comuníquese con su Doctor inmediatamente y deje de tomar leflunimide si :**

- Experimenta debilidad, mareos o dificultad para respirar ya que éstos pueden ser síntomas de reacción alérgica severa.
- Desarrolla úlceras en la boca o reacciones en la piel ya que las mismas pueden indicar reacciones severas con amenaza de vida en algunos casos
- Piel pálida, cansancio o moretones ya que los mismos pueden indicar desórdenes de la sangre.

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



34491



Group Member



- Cansancio, dolor abdominal o ictericia (coloración amarillenta de piel y mucosas), ya que puede ser indicativo de falla hepática lo cual puede ser mortal.
- Cualquier síntoma de infección como fiebre, dolor de garganta o tos, ya que esta medicación puede aumentar el riesgo de infecciones severas con amenaza de vida.
- Tos o problemas respiratorios ya que puede indicar inflamación del pulmón (enfermedad intersticial del pulmón).
- Sensación de hormigueo inusual, debilidad o dolor en manos y pies ya que puede ser indicativo de problemas en los nervios periféricos (neuropatía periférica).

### ¿CÓMO DEBO CONSERVAR FILARTROS?

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C y protegido de la luz.

### RECORDATORIO

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.”

### PRESENTACION

FILARTROS Comprimidos recubiertos de 20 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

FILARTROS comprimidos recubiertos 100 mg: envases conteniendo 3, 15, 20, 30, 40, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.895

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

### MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

IVAX ARGENTINA S.A.  
ROSANA COLOMBO  
FARMACÉUTICA  
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.  
ALFREDO WEBER  
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax. (54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1652ACM) Villa Adelina, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar

