

DISPOSICIÓN N° 12710



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 15 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000236-15-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma CRAVERI SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 12710



Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 12710



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma CRAVERI SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial FLUDART y nombre/s genérico/s LEFLUNOMIDA , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 02/09/2016 08:57:56, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 02/09/2016 08:57:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 02/09/2016 08:57:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 02/09/2016 08:57:56 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la

DISPOSICIÓN N° 12710



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000236-15-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROSPECTO CON INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FLUDART

LEFLUNOMIDA 20 MG

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Por favor lea atentamente este recuadro porque contiene información importante para usted

- Este producto sólo se puede obtener mediante venta bajo receta archivada. Por lo tanto usted debe consultar con su médico antes de comprarlo o utilizarlo.
- No pierda esta información porque podría necesitar volver a leerla.
- Ante cualquier duda debe consultar con su médico y/o farmacéutico.
- Consulte con su médico si no obtiene alivio de los síntomas luego de 4-6 semanas de usar el producto.
- Consulte con su médico se considera que el medicamento le está generando algún tipo de malestar o daño.
- **Consulte inmediatamente con su médico en caso de síntomas de malestar del hígado, infecciones, alteraciones de la sangre o problemas de la piel.**
- Si tiene dudas sobre el producto y su médico no pudo resolverlas por favor llame a CRAVERI SAIC: 0800-666-1026 o llame a ANMAT responde: 0800-333-1234. Alternativamente puede completar la ficha de consulta de la página de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>



Índice de la Información contenida en este prospecto:

1. Qué es y qué contiene FLUDART?
2. Para qué se usa FLUDART?
3. Cuándo no debería tomar FLUDART?
4. Cómo tengo que tomar FLUDART?
5. Cuándo debería dejar de tomar FLUDART?
6. Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de FLUDART?
7. Cómo debo guardar o almacenar FLUDART?
8. Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?

1. Qué es y qué contiene FLUDART

FLUDART es un medicamento que pertenece al grupo de drogas denominadas medicamentos antirreumáticos.

FLUDART se comercializa en forma de comprimidos recubiertos y únicamente se vende con receta del especialista.

Contiene Leflunomida 20,00 mg. Excipientes: Almidón de maíz 46,00 mg; Lactosa monohidrato 72,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,50mg; Povidona 3,50 mg; Crospovidona 7,50 mg; Estearato de magnesio 0,50 mg; Opadry IIA 3,50 mg; Óxido de hierro amarillo 0,006 mg.

FLUDART se comercializa en envases conteniendo 10, 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

2. Para qué se usa FLUDART?

FLUDART es un medicamento en forma de comprimidos que se usa para el tratamiento de **pacientes adultos con artritis reumatoidea activa o con artritis psoriásica 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, falta de energía y anemia (reducción del número de glóbulos rojos de la sangre).

Los síntomas de la artritis psoriásica activa incluyen inflamación de articulaciones, hinchazón, dificultad de movimiento, dolor, placas de color rojo y piel escamosa (lesiones en la piel).

NO se automedique con FLUDART. Siempre consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. El uso indebido puede generar reacciones muy severas para la salud.

3. Cuándo no debería tomar FLUDART?

No tome FLUDART

- Si ha padecido alguna vez una reacción alérgica a la leflunomida (especialmente una reacción grave en la piel, a menudo acompañadas de fiebre, dolor de articulaciones, manchas rojas en la piel, o ampollas, p. ej., síndrome de Stevens-Johnson),
- Si es alérgico o intolerante a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- Si padece algún problema de hígado,
- Si es una mujer en edad reproductiva y no utiliza anticonceptivos,
- Si está embarazada o piensa que puede estar embarazada,
- Si se encuentra en periodo de lactancia,
- Si tiene problemas de riñón de moderados a graves,
- Si tiene una disminución severa de la concentración de proteínas en la sangre (hipoproteïnemia),
- Si padece algún problema que afecte al sistema inmunitario, (por ejemplo SIDA),
- Si padece algún problema en la médula ósea o si tiene un número reducido de glóbulos rojos o blancos en la sangre, un número reducido de plaquetas o cualquier otra enfermedad de la sangre.



- Si padece una infección grave o tiene predisposición a sufrir infecciones,
- Si tiene algún tipo de problema neurológico, tiene más de 60 años, consume algún medicamento para el sistema nervioso o es un paciente diabético (el medicamento podría generar un problema en los nervios llamado neuropatía periférica)
- Si ha padecido alguna vez una enfermedad pulmonar intersticial o si tiene cualquier otro problema respiratorio,
- Si usted ha tenido alguna vez tuberculosis o si ha estado en contacto cercano con alguien que tenga o haya tenido tuberculosis,
- Si es usted varón y desea tener hijos (la leflunomida podría pasar al semen y generar alguna malformación fetal. Se deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento),
- Si usted es un niño o tiene menos de 18 años de edad (el medicamento no está aprobado para uso en niños o adolescentes),
- Si usted maneja vehículos o máquinas (la leflunomida puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar),
- Si ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar próximamente algún medicamento, incluso medicamentos de venta libre (la leflunomida podría generar algún tipo de reacción no deseada). Tenga esto en cuenta sobre todo con los siguientes medicamentos:
 - Medicamentos para la artritis reumatoide tales como los antipalúdicos (por ejemplo: cloroquina e hidroxicloroquina), las sales de oro por vía intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina y otros agentes inmunosupresores (por ejemplo: metotrexato),
 - Warfarina (usado como anticoagulante de la sangre), ya que es necesario un control para reducir el riesgo de efectos adversos de este medicamento,
 - Teriflunomida (medicamento para la esclerosis múltiple),
 - Repaglinida, pioglitazona, nateglinida, o rosiglitazona (medicamentos para la diabetes),
 - Daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecán (para el tratamiento del cáncer),



- Duloxetina para depresión, incontinencia urinaria o insuficiencia renal en diabéticos,
 - Alosetron para el control de la diarrea severa,
 - Teofilina (para asma el tratamiento del asma),
 - Tizanidina, un relajante muscular,
 - Anticonceptivos orales (que contengan etinilestradiol y levonorgestrel),
 - Antibióticos como cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), y ciprofloxacina,
 - Indometacina, ketoprofeno para el dolor o inflamación,
 - Furosemida (es un diurético, pastillas para orinar),
 - Zidovudina para infección por HIV-SIDA,
 - Rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para el tratamiento de la hipercolesterolemia (colesterol alto),
 - sulfasalazina para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal o para la artritis reumatoidea,
 - **Colestiramina** (utilizado para reducir el colesterol alto) o el **carbón activado** ya que estos medicamentos pueden reducir la cantidad de leflunomida absorbida por el cuerpo.
- Si tiene que vacunarse consulte con su médico (algunas vacunas no pueden administrarse mientras se encuentre en tratamiento con leflunomida ni tampoco durante cierto tiempo después de terminar el tratamiento).

Información Importante para Hombre y Mujeres que toman FLUDART

LA DROGA PUEDE GENERAR MALFORMACIONES FETALES

Los varones que deseen tener hijos deben contactar con su médico, quien le podría aconsejar interrumpir el tratamiento y tomar ciertos medicamentos para eliminar la leflunomida de forma rápida y suficiente de su organismo. En este caso, será necesario que le realicen un análisis de sangre para asegurar que la droga se ha eliminado lo suficiente de su organismo y



después, deberá esperar al menos otros 3 meses antes de intentar tener hijos.

Las mujeres en edad fértil no deben tomar Leflunomida sin utilizar medidas de contracepción eficaces y deben informar a su médico si planean quedarse embarazadas después de interrumpir el tratamiento con el medicamento. Es necesario asegurarse de que no quedan restos de leflunomida en el cuerpo antes de que se produzca un embarazo. La eliminación del medicamento del organismo puede durar hasta 2 años. Este intervalo de tiempo puede reducirse a unas pocas semanas tomando ciertos medicamentos que aceleran la eliminación de la droga del organismo. En cualquier caso, antes de quedar embarazada deberá realizarse un análisis de sangre para confirmar que el medicamento se ha eliminado lo suficiente de su organismo y una vez realizado este análisis se deberá esperar al menos 1 mes antes de quedar embarazada.

4. **Cómo debo tomar FLUDART?**

Nunca inicie el uso de este medicamento sin que se lo haya indicado un médico.

Ocasionalmente, la leflunomida puede producir algunos problemas en la sangre, en el hígado o en los pulmones. Puede también producir algunas reacciones alérgicas graves, o aumentar la posibilidad de padecer una infección grave.

Su médico le realizará análisis de sangre a intervalos regulares, antes, durante y después de recibir el tratamiento con leflunomida, para controlar sus células sanguíneas y su hígado. Su médico deberá también controlar su presión sanguínea regularmente ya que la leflunomida puede producir un aumento de la presión sanguínea.

RECUERDE:

- 1- NUNCA INICIE TRATAMIENTO SIN EL CONTROL MÉDICO
- 2- SE DEBERÁ REALIZAR EXÁMENES DE SANGRE ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE RECIBIR EL TRATAMIENTO.

Usted debe tomar FLUDART de acuerdo a la recomendación de su médico. La dosis inicial habitual de FLUDART es de 100 mg una vez al día durante los tres primeros días. Después de esto, la mayoría de las personas necesitan una dosis de mantenimiento:

- ◆ Para la artritis reumatoidea: 10 mg ó 20 mg de FLUDART una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- ◆ Para la artritis psoriásica: 20 mg de FLUDART una vez al día.

Puede que transcurran unas 4 semanas o incluso más tiempo hasta que empiece a notar una mejoría en su estado. Algunos pacientes pueden incluso notar una nueva mejoría tras 4 ó 6 meses de tratamiento. Por lo general, FLUDART debe tomarse durante períodos de tiempo prolongados.

El comprimido se debe tomar entero (no masticar, romper ni disolver) con un vaso de agua en cualquier momento del día. FLUDART puede tomarse con o sin alimentos.

No se recomienda ingerir alcohol durante el tratamiento con FLUDART. El consumo de alcohol durante el tratamiento con FLUDART, puede aumentar la posibilidad de dañar el hígado.

Si usted se olvidó de tomar un comprimido un día no debe tomar dos comprimidos juntos el día siguiente para tratar de compensar la dosis olvidada.



5. Cuándo debo dejar de tomar FLUDART?

Usted debe dejar de tomar FLUDART si luego de 4-6 semanas de iniciado el tratamiento no han mejorado sus síntomas. También puede dejar de tomar el medicamento tan pronto como note que sus molestias o dolores desaparecieron pero siempre consulte a su médico.

Es importante que deje de tomar el medicamento si usted nota o le parece que el medicamento le está produciendo alguna cosa rara o molestia. Consulte inmediatamente con su médico.

Ante la aparición de las siguientes situaciones usted debe suspender inmediatamente el medicamento y consultar con su médico:

- 1- Alteraciones del hígado (coloración amarillenta de la piel, dolor abdominal por ejemplo),**
- 2- Alteraciones de la sangre (moretones espontáneos, palidez de la piel por anemia),**
- 3- Reacciones alérgicas intensas (erupciones en la piel, dificultad para respirar, úlceras bucales, ampollas),**
- 4- Síntomas de infección (fiebre, dolor de garganta),**
- 5- Síntomas respiratorios (tos, dificultad para respirar),**
- 6- hormigueo inusual, debilidad o dolor en las manos o en los pies, porque puede indicar problemas en los nervios.**

6. Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de FLUDART?

Al igual que todos los medicamentos, FLUDART puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debajo se listan las reacciones secundarias que podrían ocurrirle mientras usa el medicamento.

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 10 pacientes)

- disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia),
- reacciones alérgicas leves,
- pérdida de apetito, pérdida de peso (normalmente insignificante),
- cansancio (astenia),
- dolor de cabeza, mareo,
- sensaciones anormales en la piel como hormigueo (parestesia),
- aumento leve de la presión sanguínea,
- diarrea,
- náuseas, vómitos,
- inflamación de la boca, úlceras bucales,
- dolor abdominal,
- aumento de los resultados obtenidos en algunas pruebas de hígado,
- aumento de la caída de cabello,
- eczema, sequedad de piel, erupción cutánea y picor (prurito),
- tendinitis (dolor causado por la inflamación de la membrana que rodea los tendones de los pies o de las manos),
- aumento de los niveles de ciertas enzimas en la sangre (creatinina fosfoquinasa),
- problemas en los nervios de los brazos o las piernas (neuropatía periférica),

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta uno de cada 100 pacientes)

- disminución del número de glóbulos rojos de la sangre (anemia) y de plaquetas (trombocitopenia),
- disminución de los niveles de potasio en sangre,
- ansiedad,
- alteraciones del gusto,
- erupción cutánea (urticaria),
- aumento de los niveles de grasa en la sangre (colesterol y triglicéridos),
- disminución de los niveles de fosfato en sangre.

Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta uno de cada 1.000 pacientes)

- aumento del número de las células de la sangre denominadas eosinófilos (eosinofilia), disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia), y disminución del número de todas las células de la sangre (pancitopenia),
- fuerte subida de la presión sanguínea,
- inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial),
- aumento de los valores de algunas pruebas hepáticas que pueden dar lugar a situaciones graves como hepatitis e ictericia,
- infecciones graves a las que se denomina sepsis, que pueden llegar a ser mortales,
- aumento en los niveles de ciertas enzimas de la sangre (lactato deshidrogenasa).

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar hasta uno de cada 10.000 pacientes)

- disminución importante del número de ciertos glóbulos blancos de la sangre (agranulocitosis),
- reacciones alérgicas graves y reacciones alérgicas potencialmente graves,
- inflamación de los vasos sanguíneos pequeños (vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea),
- inflamación del páncreas (pancreatitis),
- lesiones hepáticas graves como insuficiencia hepática o necrosis que pueden llegar a ser mortales,
- reacciones graves que a veces pueden ser potencialmente mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).



Otras reacciones adversas como insuficiencia renal, disminución de los niveles de ácido úrico en sangre, infertilidad en el varón (este efecto es reversible una vez que finaliza el tratamiento con este medicamento), lupus cutáneo (caracterizado por erupción cutánea/eritema en las zonas de la piel expuestas a la luz), psoriasis (nueva o empeoramiento) y síndrome DRESS pueden ocurrir con una frecuencia desconocida. **Si alguna de estas reacciones de hipersensibilidad se presentara, se debe suspender inmediatamente el medicamento y consultar con un servicio de urgencias médicas.**

7. Cómo debo guardar o almacenar FLUDART?

El medicamento no requiere de condiciones especiales de guardado o almacenado pero se recomienda conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30 °C, lejos del alcance de los niños.

Recuerde que este medicamento no puede ser usado luego de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento del envase hace referencia al último día del mes de vencimiento y sólo hasta ése día se puede consumir el medicamento.

8. Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber tomado una cantidad mayor a la indicada por el médico?

En cualquiera de los casos debe consultar inmediatamente con su médico o dirigirse a alguno de los centros especializados en el manejo de intoxicaciones que se mencionan a continuación:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 /2247 // 0800-444-18694

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 // 0800-333-0160

Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

Hospital Fernández: (011) 4808-5555.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.



- MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.
- No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.
- Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N°

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar e-mail: info@craveri.com.ar

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026 // farmacovigilancia@craveri.com.ar



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SPIZZIRRI Andrea Carolina

DU 18276727

APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA

CRAVERI S.A.I.C.

30-50351776-7

Prospecto con Indicaciones para el Paciente conforme prospecto técnico utilizado para Registro ante ANMAT



PROYECTO DE PROSPECTO

FLUDART

LEFLUNOMIDA 20 MG

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomida.....20,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz 46,00 mg; Lactosa Monohidrato 72,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,50 mg; Povidona 3,50 mg; Crospovidona 7,50 mg; Estearato de magnesio 0,50 mg; Opadry IIA (Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido De Titanio, Triacetina, Lactosa Monohidrato) 3,50 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,006 mg.

Código ATC: L04A A13

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunomodulador. Antirreumático (la leflunomida es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas)

INDICACIONES

La leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con:

- a) **artritis reumatoidea activa** como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME).
- b) **artritis psoriásica activa.**



El tratamiento reciente o concomitante con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo.

El sustituir la leflunomida en paciente bajo tratamiento por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacología humana:

La leflunomida pertenece al grupo farmacoterapéutico de inmunosupresores selectivos. Es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas.

Farmacología animal:

La leflunomida es eficaz tanto en los modelos animales de artritis como en los de otras enfermedades autoinmunes y de trasplante, principalmente si se administra durante la fase de sensibilización. Posee efectos inmunomoduladores/inmunosupresores, actúa como agente antiproliferativo y desarrolla propiedades antiinflamatorias. Los mejores efectos protectores de la leflunomida en modelos de enfermedad autoinmune en animales se obtienen si se administra en las fases iniciales de la evolución (progresión) de la enfermedad.

In vivo, la leflunomida se metaboliza rápidamente y casi por completo

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción: el A771726, el metabolito activo de la leflunomida, inhibe la enzima dihidro-orotato deshidrogenasa humana (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.

Eficacia clínica y seguridad

Artritis reumatoide:

Se ha demostrado la eficacia de la leflunomida en el tratamiento de la artritis reumatoide en 4 ensayos clínicos controlados (1 en fase II y 3 en fase III). En el ensayo YU203 en fase II, se randomizaron 402 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir placebo (n=102) o 5 mg de



leflunomida (n=95), 10 mg de leflunomida (n=101) ó 25 mg/día de leflunomida (n=104). La duración del tratamiento fue de 6 meses.

En los ensayos clínicos en fase III, todos los pacientes tratados con leflunomida recibieron una dosis inicial de 100 mg durante 3 días.

En el ensayo MN301, se randomizaron 358 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=133), 2 g/día de sulfasalazina (n=133) o placebo (n=92). La duración del tratamiento fue de 6 meses.

El ensayo MN303 fue un estudio de continuación del MN301 de 6 meses de duración, sin brazo placebo, ciego y opcional que permitió obtener datos comparativos entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses.

En el ensayo MN302 se randomizaron 999 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=501) o metotrexato a 7,5 mg/semana incrementándolo a 15 mg/semana (n=498). La administración de un suplemento fólico fue opcional y sólo se utilizó en el 10% de los pacientes. La duración del tratamiento fue de 12 meses.

En el ensayo US301 se randomizaron 482 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=182), metotrexato 7,5 mg/semana incrementándolo a 15 mg/semana (n=182) o placebo (n=118). Todos los pacientes recibieron 1 mg dos veces por día de folato. La duración del tratamiento fue de 12 meses.

La leflunomida, administrada diariamente en una dosis mínima de 10 mg (10 a 25 mg en el ensayo YU203, 20 mg en los ensayos MN301 y US301) resultó estadísticamente superior a placebo reduciendo signos y síntomas de la artritis reumatoide en los tres ensayos controlados con placebo. Las tasas de respuesta del ensayo YU203 según el ACR (American College of Rheumatology) fueron 27,7% para placebo, 31,9% para leflunomida 5 mg, 50,5% para leflunomida 10 mg y 54,5% para leflunomida 25 mg/día. En los ensayos fase III las tasas de respuesta ACR para leflunomida 20 mg/día versus placebo, fueron 54,6% vs. 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% vs. 26,3% (ensayo US301).

Después de 12 meses de tratamiento activo, las tasas de respuesta ACR en los pacientes tratados con leflunomida fueron del 52,3% (ensayos MN301/303), 50,5% (ensayo MN302) y 49,4% (ensayo US301), comparado con la tasa de respuesta de la sulfasalazina que fue del 53,8% (ensayos MN301/303) y del metotrexato 64,8% (ensayo MN302) y 43,9% (ensayo US301). En el ensayo MN302 la leflunomida fue significativamente menos efectiva que metotrexato. Sin embargo, en el ensayo US301 no se observaron diferencias significativas entre leflunomida y metotrexato en las variables



primarias de eficacia. No se observaron diferencias entre leflunomida y sulfasalazina (ensayo MN301). El efecto del tratamiento con leflunomida fue evidente después de aproximadamente un mes de tratamiento, se estabilizó entre 3 a 6 meses y continuó a lo largo del curso del tratamiento. Un ensayo clínico doble ciego, randomizado, de grupos paralelos y de no inferioridad, comparó la eficacia relativa de dos dosis diarias diferentes de mantenimiento de leflunomida, 10 y 20 mg. De los resultados se puede concluir que la eficacia de la dosis de mantenimiento de 20 mg fue más favorable aunque, por otro lado, los resultados de seguridad favorecieron la dosis de mantenimiento de 10 mg diarios.

Población pediátrica:

Se realizó un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con comparador activo para estudiar el efecto de la administración de leflunomida en 94 pacientes (47 por brazo) con artritis reumatoide juvenil poliarticular.

Los pacientes se reclutaron con un rango de edad entre 3-17 años, con artritis reumatoide juvenil poliarticular independientemente del comienzo de la enfermedad y naive (sin tratamiento previo) a metotrexato o leflunomida. En este ensayo, la dosis inicial y de mantenimiento de leflunomida se basó en tres categorías de pesos: < 20 kg, 20-40 kg y > de 40 kg. Después de 16 semanas de tratamiento, la diferencia en las tasas de respuesta fue estadísticamente significativa a favor del metotrexato, siguiendo la definición de mejoría de la artritis reumatoide juvenil $\geq 30\%$ ($p=0.02$) (ARJ "Definition of improvement" (DOI)). En los pacientes respondedores, esta respuesta se mantuvo durante 48 semanas (ver sección 4.2). El perfil de efectos adversos de leflunomida y metotrexato parece ser similar, pero la dosis utilizada en pacientes de bajo peso produjo una exposición relativamente baja (ver sección 5.2). Estos datos no permiten recomendar una dosis segura y eficaz en esta población.

Artritis psoriásica:

La eficacia de la leflunomida se demostró en el ensayo 3L01, doble ciego, controlado, randomizado, en el que se administró 20 mg al día de leflunomida a 188 pacientes con artritis psoriásica. La duración del tratamiento fue de 6 meses.

La administración de 20 mg diarios de leflunomida resultó significativamente superior a placebo en la reducción de los síntomas de la artritis en pacientes con artritis psoriásica. Después de 6 meses de tratamiento y siguiendo el criterio de respuesta del tratamiento de la Artritis Psoriásica (PsARC), el 59 % de los pacientes en el grupo de leflunomida fueron respondedores, frente al 29,7 % en grupo



placebo ($p < 0,0001$). El efecto de la leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

Estudios Post-comercialización:

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado para evaluar la tasa de respuesta eficacia clínica en pacientes con Artritis Reumatoide (AR) precoz que nunca habían recibido tratamiento con DMARD ($n=121$), los cuales tomaron 20 mg o 100 mg de leflunomida en 2 grupos paralelos, doble ciego durante los 3 primeros días. Este período inicial fue seguido de un período de mantenimiento de 3 meses en abierto, durante el cual ambos grupos recibieron 20 mg de leflunomida diarias. No se observó ningún incremento del beneficio total en la población en estudio con el uso de una dosis de carga. Los datos de seguridad obtenidos en ambos grupos de tratamiento fueron concordantes con el perfil de seguridad conocido de leflunomida, sin embargo, la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y enzimas hepáticas elevadas tendía a aumentar en los pacientes que recibieron la dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

Propiedades farmacocinéticas:

La leflunomida se convierte rápidamente en el metabolito activo, A771726, mediante un metabolismo de primer paso (apertura del anillo) en la pared intestinal y el hígado. En un ensayo con leflunomida marcada radiactivamente (^{14}C -leflunomida) en tres voluntarios sanos, no se detectó leflunomida inalterada en plasma, orina o heces. En otros ensayos, raramente se han podido detectar niveles plasmáticos de leflunomida inalterada, aunque a niveles plasmáticos de ng/ml. El único metabolito radiomarcado detectado en plasma fue el A771726. Este metabolito es mayoritariamente el responsable de la actividad total in vivo.

Absorción:

Los datos de excreción del ensayo con ^{14}C , indican que al menos se absorbe de un 82 a un 95 % de la dosis. El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos máximos pueden aparecer entre 1 hora y 24 horas tras la administración única. La leflunomida puede administrarse con la comida ya que el grado de absorción es comparable tanto si se administra en ayunas como con las comidas. Teniendo en cuenta que la vida media del A771726 es larga (aproximadamente 2 semanas), en los ensayos clínicos se utilizó una dosis de carga de 100 mg durante 3 días para facilitar la rápida obtención de los niveles estacionarios de A771726. Sin una dosis de carga, se estima que la obtención de los



niveles plasmáticos estacionarios puede requerir cerca de dos meses de dosificación. En ensayos a dosis múltiples en pacientes con artritis reumatoide, los parámetros farmacocinéticos de A771726 fueron lineales en el rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos ensayos, el efecto clínico se relacionó con las concentraciones plasmáticas de A771726 y la dosis diaria de leflunomida. Con una dosis de 20 mg/día, las concentraciones plasmáticas medias de A771726 en el estado estacionario es de aproximadamente 35 µg/ml. En el estado estacionario, los niveles plasmáticos se acumularon aproximadamente 33 a 35 veces en comparación con la dosis única.

Distribución:

En el plasma humano, el A771726 se une extensamente a las proteínas (albúmina). La fracción de A771726 no ligada a proteínas es de, aproximadamente, el 0,62 %. La unión de A771726 es lineal en el rango de concentración terapéutico. La unión de A771726 aparece ligeramente reducida y más variable en el plasma de pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. El hecho de que A771726 se una extensamente a las proteínas puede originar el desplazamiento de otros fármacos altamente ligados. Sin embargo, los estudios in vitro de interacción con warfarina en la unión a las proteínas plasmáticas a concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron ninguna interacción de relevancia.

Estudios similares muestran que el ibuprofeno y el diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que la tolbutamida produce un incremento de 2 o 3 veces en la fracción no unida a proteínas del metabolito A771726. Este metabolito desplaza de su unión a proteínas al ibuprofeno, diclofenaco y tolbutamida, aunque la fracción no ligada de estos fármacos se incrementa solamente entre un 10 % y un 50 %. No hay indicios de que estos efectos sean clínicamente relevantes. En consistencia con la importante unión a proteínas, A771726 tiene un volumen de distribución aparente bajo (aproximadamente 11 litros). No hay una captación preferencial en los eritrocitos.

Biotransformación:

La leflunomida se metaboliza a un metabolito principal (A771726) y otros muchos metabolitos menores incluyendo a TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de leflunomida a A771726 y el metabolismo subsecuente de A771726 no están controlados por una única enzima y se ha visto que ocurre en las fracciones celulares citosólicas y microsomales. Los estudios de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) y rifampicina (inductor no específico del citocromo P450), indican que, in vivo, las enzimas CYP están involucradas en el metabolismo de leflunomida solamente en una pequeña parte.



Eliminación:

La eliminación de A771726 es lenta y se caracteriza por un aclaramiento aparente de aproximadamente 31 ml/h. La vida media de eliminación en pacientes es de aproximadamente 2 semanas. Tras la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad fue igualmente excretada en orina y heces, probablemente por eliminación biliar y urinaria. El A771726 fue aún detectable en orina y heces 36 días después de una administración única. Los principales metabolitos en orina fueron compuestos glucurónidos derivados de leflunomida (principalmente en las muestras de 0 a 24 horas) y un ácido oxalínico derivado de A771726. El principal componente en heces fue A771726.

En el hombre, se ha demostrado que la administración de una suspensión oral de carbón activo en polvo o de colestiramina produce un aumento rápido y significativo de la tasa de eliminación y disminución de las concentraciones plasmáticas de A771726. Se considera que esto puede deberse a un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o a la interrupción del ciclo enterohepático.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

La leflunomida se administró en una dosis oral única de 100 mg a 3 pacientes sometidos a hemodiálisis y a 3 pacientes en diálisis peritoneal continua (DPCA). Parece que la farmacocinética de A771726 en pacientes sometidos a DPCA es similar a la de voluntarios sanos. Se ha observado que en individuos hemodializados A771726 se elimina más rápidamente aunque esta rápida eliminación no se debe a la extracción del fármaco durante la diálisis.

Insuficiencia hepática:

No se dispone de datos del tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática. El metabolito activo A771726 se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina a través de metabolismo hepático y secreción biliar. Estos procesos podrían verse afectados por una disfunción hepática.

Población pediátrica:



Se ha estudiado la farmacocinética de A771726 después de la administración de leflunomida por vía oral en 73 pacientes pediátricos con artritis reumatoide infantil poliarticular (artritis reumatoide juvenil o ARJ) en un rango de edad comprendido entre 3 y 17 años.

Los resultados de los análisis farmacocinéticos del ensayo en esta población han demostrado que los pacientes pediátricos con un peso corporal ≤ 40 kg tienen una exposición sistémica reducida (medida con C_{ss}) de A771726 comparados con pacientes adultos con artritis reumatoide.

Pacientes de edad avanzada:

Los datos farmacocinéticos en pacientes de edad avanzada (>65 años) son limitados pero consistentes con la farmacocinética en adultos jóvenes.

Datos preclínicos sobre seguridad

La leflunomida se ha evaluado en estudios de toxicidad aguda en el ratón y la rata, tras administración oral e intraperitoneal.

La administración repetida de la leflunomida por vía oral a ratones durante un periodo de hasta 3 meses, a ratas y a perros hasta 6 meses y a monos hasta 1 mes, reveló que los órganos diana principales en cuanto a la toxicidad, fueron la médula ósea, sangre, tracto gastrointestinal, piel, bazo, timo y nódulos linfáticos. Los efectos adversos más importantes fueron anemia, leucopenia, disminución del número de plaquetas y panmielopatía, y reflejan el modo básico de acción del compuesto (inhibición de la síntesis de ADN). En ratas y perros, se encontraron cuerpos de Heinz y Howell-Jolly. Se observaron otros efectos adversos en el corazón, hígado, córnea y tracto respiratorio que podrían explicarse como infecciones debidas a la inmunosupresión. La toxicidad en animales se encontró a dosis equivalentes a las dosis terapéuticas humanas.

Leflunomida no fue mutagénica. Sin embargo, el metabolito menor TFMA (4-trifluorometilanilina) causó clastogenicidad y mutaciones puntuales in vitro, aunque no se dispone de suficiente información para conocer la posibilidad de que este efecto aparezca in vivo.

En un estudio de carcinogénesis en rata, la leflunomida no mostró potencial carcinogénico. En un estudio de carcinogénesis en ratón, se observó un aumento en la incidencia de linfomas malignos en los machos del grupo que recibía la dosis más alta, que se consideró producido por la actividad inmunosupresora de la leflunomida. En el ratón hembra se observó un aumento dosis-dependiente



en la incidencia de adenomas bronquiolo-alveolares y de carcinomas de pulmón. La relevancia de estos hallazgos en el ratón respecto al uso clínico de leflunomida es incierta.

La leflunomida no fue antigénica en modelos animales.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, la leflunomida resultó embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis en el rango terapéutico humano, también se observó que produce reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. La fertilidad no se redujo.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por especialistas con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoide y artritis psoriásica.

Los niveles de alanina transaminasa (ALT) o transaminasa piruvato glutamato sérico (SGPT) y un recuento hemático completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas, deben determinarse simultáneamente, y con la misma frecuencia en las siguientes situaciones:

- 1- antes de iniciar el tratamiento con leflunomida,
- 2- cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y
- 3- posteriormente, cada ocho semanas.

Posología recomendada:

- En artritis reumatoide: el tratamiento con leflunomida se inicia normalmente con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La omisión de la dosis de carga puede disminuir el riesgo de reacciones adversas (ver sección 5.1). La dosis de mantenimiento recomendada es de 10 mg a 20 mg de leflunomida una vez al día dependiendo de la gravedad (actividad) de la enfermedad.

- En artritis psoriásica: el tratamiento con leflunomida se inicia con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg de leflunomida una vez al día.

El efecto terapéutico normalmente empieza después de 4 ó 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 ó 6 meses.

Poblaciones especiales:



CRAVERI

- No hay un ajuste de dosis recomendable en pacientes con insuficiencia renal leve.
- No se requiere realizar un ajuste de la dosis en los pacientes con edad superior a 65 años.
- Población pediátrica: no se recomienda la utilización de la leflunomida en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en la artritis reumatoide juvenil (ARJ).
- Forma de administración: los comprimidos de la leflunomida deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de la leflunomida.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de Hipersensibilidad (especialmente con antecedentes previos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) al principio activo, a la teriflunomida, su principal metabolito activo, o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importantes debidas a causas distintas a la artritis reumatoide o psoriásica.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteïnemia severa, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.



ADVERTENCIAS

GENERALES:

1- EMBARAZO

DEBE DESCARTARSE LA POSIBILIDAD DE EMBARAZO ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDA. LA LEFLUNOMIDA ESTA CONTRAINDICADA EN MUJERES EMBARAZADAS O EN AQUELLAS CON POTENCIAL DE EMBARAZARSE QUE NO USEN CONTRACEPCION CONFIABLE. DEBE EVITARSE EL EMBARAZO DURANTE EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDA O ANTES DE COMPLETAR EL PROCEDIMIENTO DE DEPURACION DE LEFLUNOMIDA DESPUES DE FINALIZADO UN TRATAMIENTO CON EL MEDICAMENTO.

LOS VARONES QUE USEN EL MEDICAMENTO TAMBIÉN DEBEN SER ALERTADOS SOBRE EL RIESGO DE EMBRIOTOXICIDAD.

2-HEPATOTOXICIDAD:

SE HAN REPORTADO CASOS DE LESION HEPATICA SEVERA, ALGUNOS CON EVOLUCION FATAL, DURANTE EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDA. LA MAYORIA DE ELLOS OCURRIERON DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES LUEGO DEL INICIO DE LA TERAPIA Y EN UN GRUPO CON MULTIPLES RIESGOS PARA HEPATOTOXICIDAD (enfermedad hepática, uso concomitante de medicamentos con potencial hepatotóxico). (Ver PRECAUCIONES).

LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA PREEXISTENTE, NO DEBEN RECIBIR LEFLUNOMIDA.

LOS PACIENTES QUE PRESENTEN ELEVACION DE ENZIMAS HEPATICAS (ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT), EN UN VALOR DOS VECES SUPERIOR AL LÍMITE SUPERIOR NORMAL) NO DEBEN RECIBIR LEFLUNOMIDA.

SE DEBE TENER ESPECIAL PRECAUCION, EN AQUELLOS PACIENTES QUE ESTEN RECIBIENDO OTROS FARMACOS QUE PUEDAN GENERAR DAÑO HEPATICO.

SE DEBEN CONTROLAR LOS NIVELES DE ENZIMAS HEPATICAS EN CONDICIONES BASALES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO Y AL MENOS UNA VEZ AL MES O MAS FRECUENTEMENTE DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES DE TRATAMIENTO Y LUEGO, LOS CONTROLES PODRAN ESPACIARSE CADA 8 SEMANAS POR EL TIEMPO QUE DURE EL TRATAMIENTO.

SI LA ENZIMA ALT AUMENTARA MAS DE DOS VECES EL LIMITE SUPERIOR NORMAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDA, SE DEBE SUSPENDER LA DROGA Y REALIZAR UN TRATAMIENTO DE



DEPURACION CON COLESTIRAMINA PARA ACELERAR LA ELIMINACION DE LEFLUNOMIDA DEL CUERPO. TAMBIEN SE DEBE REALIZAR UN SEGUIMIENTO SEMANAL DE CONTROL DE LA FUNCION HEPÁTICA AL MENOS HASTA QUE LA ALT DISMINUYA A VALORES QUE SE ENCUENTREN DENTRO DEL RANGO NORMAL.

No se aconseja la administración conjunta de leflunomida con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo metotrexato).

El metabolito activo de la leflunomida, A771726, tiene una semivida larga, generalmente de 1 a 4 semanas. Pueden producirse efectos adversos graves (por ejemplo: hepatotoxicidad, hematotoxicidad o reacciones alérgicas, ver más abajo), aunque se haya interrumpido el tratamiento con leflunomida. Por tanto, cuando aparezcan estos efectos adversos o si por cualquier otro motivo se necesita eliminar rápidamente del organismo el metabolito A771726, se deberá realizar el procedimiento de lavado. Este proceso podría repetirse las veces que sea clínicamente necesario.

- Reacciones hepáticas:

Durante el tratamiento con leflunomida, raramente se han notificado casos de lesiones hepáticas graves, incluyendo casos con desenlace fatal. La mayoría de los casos se produjeron durante los primeros seis meses de tratamiento. En estos casos, fue frecuente el tratamiento concomitante con otros fármacos hepatotóxicos. Se considera esencial que se cumplan estrictamente las recomendaciones de monitorización.

Los niveles de ALT (SGPT) deben medirse antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, con la misma frecuencia que el recuento hemático completo (cada dos semanas) durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente, cada ocho semanas.

En el caso de elevaciones de ALT (SGPT) entre dos y tres veces el límite superior del rango normal, debe considerarse una reducción de la dosis de 20 mg a 10 mg y se debe realizar un control semanal de la función hepática. En el caso de que persista un aumento de los niveles de ALT (SGPT) de más de dos veces el límite superior del rango normal, o si se produjeran elevaciones de más de tres veces el límite superior del rango normal debe suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar el procedimiento de lavado. Después de suspender el tratamiento, se



recomienda mantener la monitorización de las enzimas hepáticas hasta su completa normalización.

Debido al potencial de efectos hepatotóxicos aditivos, se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con leflunomida.

Dado que el metabolito activo de la leflunomida, A771726, se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina vía metabolismo hepático y secreción biliar, es esperable que los niveles plasmáticos de A771726 estén incrementados en pacientes con hipoproteinemia. FLUDART está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia severa o insuficiencia hepática.

- Sistema hepatopoyético e Inmunitario:

Junto con los niveles de ALT, debe realizarse un recuento hemático completo, incluyendo recuento diferencial de leucocitos y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, así como cada 2 semanas durante los 6 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, cada 8 semanas.

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistente, así como en pacientes con la función alterada de la médula ósea o aquellos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un procedimiento de lavado para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

En el caso de que se produzcan reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe suspender el tratamiento con leflunomida y con cualquier tratamiento concomitante mielosupresor e iniciar un procedimiento de lavado de leflunomida.

Los medicamentos con potencial inmunosupresor como la leflunomida podrían hacer que los pacientes se tornen mucho más susceptibles a ciertas infecciones oportunistas tales como las causadas por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, tuberculosis (incluyendo la forma extrapulmonar) y formas de aspergillosis. Algunas infecciones severas como sepsis, algunas veces fatal, se reportaron en pacientes tratados con leflunomida. La mayor parte de los casos fueron confusos debido a que se presentaron en pacientes tratados con terapia inmunosupresora o enfermedades comórbidas, por otra parte la misma enfermedad reumática predispone a los pacientes a sufrir infecciones.

- Combinaciones con otros tratamientos:



Hasta el momento no se ha estudiado suficientemente en ensayos aleatorizados (a excepción del metotrexato, ver sección 4.5) el empleo de la leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxiclороquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores incluyendo inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa. Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. No se recomienda la combinación de leflunomida con otros FARMEs (por ejemplo metotrexato) debido a que este tipo de tratamiento puede causar toxicidad aditiva o incluso de tipo sinérgico (por ejemplo: hepato o hematotoxicidad).

No se recomienda la administración de forma conjunta de teriflunomida con leflunomida, debido a que la leflunomida es el compuesto parental de la teriflunomida.

- Cambio a otros tratamientos:

Como la leflunomida permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro FARME (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso después de un período de tiempo prolongado tras ese cambio (ej. interacciones cinéticas, toxicidad órgano-específica).

De forma similar, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo: metotrexato) puede producir un aumento de los efectos adversos; por tanto, debe considerarse cuidadosamente si se inicia el tratamiento con leflunomida teniendo en cuenta el beneficio/riesgo y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.

Reacciones cutáneas:

En caso de estomatitis ulcerativa deberá suspenderse la administración de leflunomida.

Muy raramente se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS) en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de las mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse el tratamiento con FLUDART y con cualquier otro tratamiento con el que se pueda



asociar e iniciar inmediatamente el procedimiento de lavado de leflunomida. En estos casos es esencial llevar a cabo un lavado completo.

En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomida.

Se han notificado casos de psoriasis pustular y empeoramiento de psoriasis después del uso de leflunomida. Podrá considerarse la retirada del tratamiento teniendo en cuenta la enfermedad y los antecedentes del paciente.

-Infecciones:

Las infecciones pueden ser de naturaleza más grave en los pacientes tratados con FLUDART y por tanto, pueden requerir de un tratamiento más precoz y enérgico.

En caso de que se presentara una infección grave no controlada, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y realizar un procedimiento de lavado tal como se describe más adelante.

Raramente se han notificado casos de Leucoencefalopatía Progresiva Multifocal (LPM) en pacientes que reciben leflunomida entre otros inmunosupresores.

Antes de iniciar el tratamiento, en todos los pacientes se debe descartar una tuberculosis activa o inactiva ("latente"), según recomendaciones locales. Esto puede incluir antecedentes médicos, el posible contacto anterior con la tuberculosis, y/o la exploración apropiada como una radiografía de pulmón, un test de reacción a la tuberculina y /o el test de liberación de interferón gamma (interferón - gamma release assays, IGRA), según proceda. Se recuerda a los prescriptores el riesgo de resultados de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en los pacientes que estén gravemente enfermos o inmunocomprometidos. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser supervisados cuidadosamente debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

Aparato respiratorio:

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial. El riesgo de su incidencia está aumentado en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente mortal, que puede aparecer de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, como tos



y disnea pueden ser una razón para interrumpir el tratamiento y para realizar un estudio, si se considera apropiado.

Neuropatía:

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben leflunomida. La mayoría de los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento. Sin embargo existe una amplia variabilidad en el desenlace final, ej: en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y en otros pacientes persistieron los síntomas. En pacientes de más de 60 años, el tratamiento concomitante con medicación neurotóxica y la presencia de diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando FLUDART desarrolla una neuropatía periférica, se debe considerar interrumpir el tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento.

Presión sanguínea:

La presión sanguínea debe controlarse antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y posteriormente de forma periódica.

Procreación (recomendaciones para los hombres):

Debe advertirse a los pacientes varones acerca de la posible toxicidad fetal mediada por el varón.

Durante el tratamiento con leflunomida debe garantizarse una contracepción eficaz. No existen datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada a través del varón. A pesar de ello, no se han realizado estudios en animales para evaluar este posible riesgo. Para minimizar este posible riesgo, los hombres que deseen tener descendencia, deben considerar el suspender el uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante 11 días ó 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante 11 días.

En cualquiera de estos casos, debe medirse por primera vez la concentración plasmática de A771726. Posteriormente, debe determinarse de nuevo la concentración plasmática de A771726 después de un intervalo mínimo de 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l y se espera un periodo mínimo de 3 meses desde la suspensión del tratamiento, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.



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

PRECAUCIONES

General:

Combinaciones con otros tratamientos: hasta el momento no se ha estudiado suficientemente en ensayos aleatorizados (a excepción del metotrexato) el empleo de la leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxiclороquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores incluyendo inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa. Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. No se recomienda la combinación de leflunomida con otros FARMES (por ejemplo, metotrexato) debido a que este tipo de tratamiento puede causar toxicidad aditiva o incluso de tipo sinérgico (por ejemplo: hepato o hematotoxicidad).

No se recomienda la administración de forma conjunta de teriflunomida con leflunomida, debido a que la leflunomida es el compuesto parental de la teriflunomida.

Cambio a otros tratamientos: como la leflunomida permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro FARME (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado (ver más adelante) podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso después de un período de tiempo prolongado tras ese cambio (ej. interacciones cinéticas, toxicidad órgano-específica).

De forma similar, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo: metotrexato) puede producir un aumento de los efectos adversos; por tanto, debe considerarse cuidadosamente si se inicia el tratamiento con leflunomida teniendo en cuenta el beneficio/riesgo y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.

Interacciones Medicamentosas:



Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración reciente o el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos, así como la administración de dichos fármacos tras el tratamiento con leflunomida sin un período de lavado, puede suponer un aumento de los efectos adversos (ver también las pautas relativas a la combinación con otros tratamientos). Por tanto, se recomienda una monitorización más rigurosa de las enzimas hepáticas y los parámetros hematológicos en la fase inicial después del cambio.

Metotrexato:

En un reducido estudio (n=30) en el que se estudió la administración concomitante de leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) se observó una elevación de las enzimas hepáticas de entre 2 a 3 veces los valores normales, en 5 de 30 pacientes. Todas las elevaciones se solucionaron, en 2 pacientes se resolvieron manteniendo la administración de los dos fármacos y en 3 pacientes se resolvieron al interrumpir el tratamiento con leflunomida. En otros 5 pacientes se observó una elevación de las enzimas hepáticas superior a 3 veces los valores normales. Todas estas elevaciones también se resolvieron, en 2 pacientes con la continuación de ambos fármacos y en 3 pacientes tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

En pacientes con artritis reumatoide, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre leflunomida (10 – 20 mg/día) y metotrexato (10 – 25 mg/semana).

Vacunas:

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunaciones durante el tratamiento con leflunomida. Sin embargo no se recomienda la vacunación con vacunas vivas atenuadas. Cuando se considere la administración de vacunas vivas atenuadas tras la finalización del tratamiento con la leflunomida, se debe tener en cuenta que la leflunomida posee una vida media larga.

Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos:

Se han notificado casos de aumento del tiempo de protrombina, cuando se administran conjuntamente leflunomida y warfarina. En un estudio farmacológico clínico con A771726, se observó una interacción farmacodinámica con la warfarina (ver más adelante). Por tanto, se recomienda una estrecha monitorización y seguimiento del INR (international normalised ratio) cuando se administre warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos de forma concomitante.



AINEs/Corticosteroides:

Si el paciente está en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticosteroides, puede mantenerse la administración de los mismos después de iniciar el tratamiento con leflunomida.

Efectos de algunos medicamentos sobre la leflunomida:

Colestiramina o carbón activado:

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activo en polvo, ya que se produciría un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de la leflunomida). Es posible que esto se deba a la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal del A771726.

Inhibidores CYP450 e inductores:

Estudios de inhibición in vitro en microsomas hepáticos humanos, sugieren que los citocromos P450 (CYP) 1A2, 2C19 y 3A4 están involucrados en el metabolismo de leflunomida. En un estudio in vivo de interacción con leflunomida y cimetidina (inhibidor débil no específico del citocromo P450 (CYP)) se ha demostrado la falta de repercusión significativa en la exposición a A771726. Tras la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos en tratamiento con dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico del citocromo P450) los niveles máximos de A771726 se incrementaron en aproximadamente el 40%, mientras que el AUC no varió significativamente. El mecanismo de este efecto no está claro.

Efectos de la leflunomida sobre otros medicamentos:

Anticonceptivos orales:

En un estudio con voluntarias sanas en el que se administró leflunomida junto con un anticonceptivo oral trifásico que contenía 30 µg de etinilestradiol, no se produjo ninguna reducción en la eficacia anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 se mantuvo dentro de los niveles previstos. Se observó una interacción farmacocinética del A771726 con anticonceptivos orales (ver abajo).

Se realizaron los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de leflunomida). No pueden excluirse interacciones similares



fármaco para leflunomida a las dosis recomendadas. Los siguientes resultados de los estudios y recomendaciones deben ser considerados en pacientes tratados con leflunomida:

Efecto sobre la repaglinida (sustrato de CYP2C8):

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y la AUC (1,7- y 2,4-veces, respectivamente) de la repaglinida, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor de CYP2C8 in vivo. Por tanto, se recomienda la monitorización de los pacientes con uso concomitante de fármacos metabolizados por CYP2C8, tales como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, ya que podrían tener una mayor exposición.

Efecto sobre la cafeína (sustrato de CYP1A2):

Dosis repetidas de A771726 disminuyeron la C_{max} media y AUC de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y 55%, respectivamente, y sugieren que el A771726 puede ser un débil inductor de CYP1A2 in vivo. Por tanto, medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (tales como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) deben ser utilizados con precaución durante el tratamiento, ya que puede reducirse la eficacia de estos productos.

Efecto sobre los sustratos del transportador de anión orgánico 3 (OAT3):

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (1,43- y 1,54-veces, respectivamente) de cefaclor, sugiriendo que el A771726 es un inhibidor del OAT3 in vivo. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente con sustratos del OAT3, tales como cefaclor, bencilpenicilina, ciprofloxacina, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, y zidovudina.

Efecto sobre la BCRP (Proteína de Resistencia de Cáncer de Mama) y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATPs) B1 y B3 (OATP1B1/B3):

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC (2,65- and 2,51-veces, respectivamente) de rosuvastatina. Sin embargo, no hubo impacto aparente de este aumento de la exposición en plasma de rosuvastatina en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Si se usan conjuntamente, la dosis diaria de rosuvastatina no debe exceder de 10 mg. Para otros sustratos de BCRP (ej: metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y de la familia OATP especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa (ej.: simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), deben ser también utilizados con precaución cuando se usen conjuntamente. Los pacientes deben ser



estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de una exposición excesiva a los medicamentos y se debe considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

Efecto sobre anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol y 0,15 mg levonorgestrel):

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC₀₋₂₄ (1,58- y 1,54-veces, respectivamente) de etinilestradiol y la C_{max} media y AUC₀₋₂₄ (1,33- y 1,41-veces, respectivamente) de levonorgestrel. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa en la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe tomar en consideración el tipo de tratamiento con anticonceptivos orales.

Efecto sobre la warfarina (sustrato de CYP2C9):

Dosis repetidas de A771726 no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, indicando que A771726 no es un inhibidor ni un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25% en el pico del INR (international normalised ratio) cuando se administró conjuntamente A771726 con warfarina, comparado con la administración de warfarina sola. Por tanto, cuando se administre conjuntamente con warfarina, se recomienda el seguimiento y monitorización del INR.

Embarazo:

Se sospecha que el metabolito activo de la leflunomida, el A771726, provoca graves defectos natales si se administra durante el embarazo. El tratamiento con la leflunomida está contraindicado durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo o hasta 11 días después del tratamiento.

La paciente debe ser avisada de que si hubiera un retraso en la menstruación o cualquier otra razón por la que se sospeche un embarazo, debe avisar al médico inmediatamente para que le realice una prueba de embarazo y, en caso positivo, la paciente y el médico deben discutir el riesgo para el embarazo. Es posible que el riesgo para el feto producido por la leflunomida disminuya si en el primer retraso de la menstruación se reducen los niveles plasmáticos del metabolito activo mediante la instauración de los procesos de eliminación o lavado.

En un reducido estudio prospectivo en mujeres (n=64) que se quedaron embarazadas involuntariamente mientras estaban tomando leflunomida durante un periodo de tiempo de no más de tres semanas después de la concepción y seguido de un procedimiento de eliminación del



fármaco, no se observaron diferencias significativas ($p=0.13$) en la tasa total de defectos estructurales graves (5,4%) en comparación con cualquiera de los grupos comparativos (4,2% en el grupo en el que se presenta la enfermedad [$n=108$] y 4,2% en mujeres sanas embarazadas [$n=78$]).

En las mujeres en tratamiento con leflunomida que deseen quedarse embarazadas se recomienda uno de los siguientes procedimientos para asegurar que el feto no sea expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración diana inferior a 0,02 mg/l):

Período de espera:

Es esperable que los niveles plasmáticos de A771726 sean superiores a 0,02 mg/l durante un período de tiempo prolongado. La concentración de este metabolito podría descender por debajo de 0,02 mg/l después de aproximadamente 2 años tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

Tras un período de espera de **2 años**, se mide por primera vez la concentración plasmática de A771726. Después, tras un intervalo mínimo de 14 días, debe determinarse nuevamente la concentración plasmática de A771726. No se espera riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.

Procedimiento de lavado:

Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida:

- 1- administrar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante un período de 11 días.
- 2- como alternativa, administrar 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante un período de 11 días.

Sin embargo, incluso siguiendo cualquiera de los dos procedimientos de lavado, es necesario que se verifique que los niveles plasmáticos del metabolito son inferiores a 0,02 mg/l mediante la realización de dos análisis separados por un intervalo mínimo de 14 días y también se requiere un período de espera de un mes y medio desde la primera medición en la que se obtenga un valor inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedarse embarazadas, que se requiere un período de espera de 2 años después de finalizar el tratamiento con leflunomida. Si no es posible que la paciente cumpla un periodo de espera de aproximadamente 2 años con una contracepción fiable, se recomienda la realización de un procedimiento de lavado.

Tanto la colestiramina como el carbón activo en polvo pueden modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que la contracepción con anticonceptivos orales no está



garantizada durante el período de lavado con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

Lactancia:

Los estudios en animales indican que la leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. Por tanto, las mujeres en período de lactancia, no deben recibir tratamiento con leflunomida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

En caso de que se produzcan efectos adversos como el mareo, puede verse afectada la capacidad de concentración y reacción del paciente. En estos casos, los pacientes deberán abstenerse de conducir coches y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento con leflunomida son: aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel, tenosinovitis, incremento de creatinfosfoquinasa (CPK), anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)).

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Raras: infecciones graves, incluyendo sepsis que puede ser mortal.



Como otros agentes con potencial inmunosupresor, leflunomida puede aumentar la susceptibilidad del paciente de padecer infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Por tanto la incidencia total de infecciones puede incrementarse (en particular, rinitis, bronquitis y neumonía).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (Incluyendo quistes y pólipos).

El riesgo de malignidad, particularmente los trastornos linfoproliferativos, es mayor 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 mediada por un mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucocitos < 2 G/l), eosinofilia

Muy raras: agranulocitosis

El uso reciente, concomitante o consecutivo de medicamentos potencialmente mielotóxicos puede asociarse con un mayor riesgo de reacciones hematológicas.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacciones alérgicas leves

Muy raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: incremento de CPK

Poco frecuentes: hipopotasemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia

Raras: incremento de LDH

Frecuencia no conocida: hipouricemia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: parestesia, cefalea, mareo, neuropatía periférica

Trastornos cardíacos

Frecuentes: leve aumento de la presión arterial

Raras: aumento pronunciado de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos



Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo pneumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal

Poco frecuentes: alteraciones del gusto

Muy raras: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirubina)

Raras: hepatitis, ictericia/colestasis

Muy raras: daño hepático grave, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que pueden llegar a ser mortales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Poco frecuentes: urticaria

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

Frecuencia no conocida: lupus eritematoso cutáneo, psoriasis pustular o empeoramiento de psoriasis, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: tenosinovitis

Poco frecuentes: rotura de tendón

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: fallo renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: leve disminución (reversible) de la concentración de esperma, recuento total de esperma y de la motilidad progresiva rápida

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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



CRAVERI

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas:

Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes en tratamiento con una dosis diaria de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada de la leflunomida, 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 coherentes con el perfil de seguridad de leflunomida fueron dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción cutánea.

Tratamiento:

En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activo para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral a tres voluntarios sanos, a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas, disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 aproximadamente en un 40% en 24 horas, y en un 49 % a 65% en 48 horas.

La administración de carbón activo (polvo para suspensión), por vía oral o intubación nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas), ha demostrado que reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas. Estos procedimientos de lavado se podrían repetir si fuera clínicamente necesario.

Estudios realizados tanto con hemodiálisis como con DPAC (diálisis peritoneal ambulatoria crónica) indican que A771726, el metabolito primario de leflunomida, no es dializable.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

En caso de sobredosis accidental o si usted sospecha que se ha tomado una dosis mayor de la prescripta, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

Hospital Fernández: (011) 4808-5555.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30 °C.



CRAVERI

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 10, 30, 60 Y 100 comprimidos recubiertos.

RECORDATORIO PARA EL PACIENTE:

- MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.
- No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.
- Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N°

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizziri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar e-mail: info@craveri.com.ar

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026 // farmacovigilancia@craveri.com.ar

Última fecha de revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



SPIZZIRRI Andrea Carolina
DU 18276727
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
CRAVERI S.A.I.C.
30-50351776-7



PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

FLUDART

LEFLUNOMIDA 20 MG

Comprimidos recubiertos

Lote:.....

Vto:/...../.....



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat

SPIZZIRRI Andrea Carolina
DU 18276727
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
CRAVERI S.A.I.C.
30-50351776-7



PROYECTO DE RÓTULO

FLUDART

LEFLUNOMIDA 20 MG

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomida.....20,00 mg

Excipientes: Almidón de maíz 46,00 mg; Lactosa Monohidrato 72,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,50 mg; Povidona 3,50 mg; Crospovidona 7,50 mg; Estearato de magnesio 0,50 mg; Opadry IIA (Hidroxipropilmetilcelulosa, Dióxido De Titanio, Triacetina, Lactosa Monohidrato) 3,50 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,006 mg.

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT

Certificado N°

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 · (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel.: 5453-4555 · Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar · info@craveri.com.ar

Última fecha de revisión:/...../.....

Lote:.....

Vto:/...../.....



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

El mismo texto se repite en los envases de FLUDART conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos
DU 18276727
APODERADA Y DIRECTORA TÉCNICA
CRAVERI S.A.I.C.
30-50351776-7



15 de noviembre de 2016

DISPOSICIÓN N° 12710

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58200

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000236-15-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

LEFLUNOMIDA 20 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

644142

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

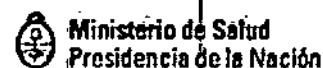
INAME
Av. Caseros 1812

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 669



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 15 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 12710

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58200

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: CRAVERI SAIC

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6758

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: FLUDART

Nombre Genérico (IFA/s): LEFLUNOMIDA

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

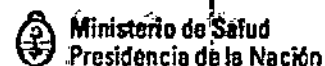
Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

LEFLUNOMIDA 20 mg

Excipiente (s)

ALMIDON DE MAIZ 46 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 72 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 3,5 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 7,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 0,5 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,467 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,175 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,385 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 1,467 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,006 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO + 1 PROSPECTO

ESTUCHE CONTENIENDO 3 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO + 1 PROSPECTO

ESTUCHE CONTENIENDO 6 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO+ 1 PROSPECTO

ESTUCHE CONTENIENDO 10 BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO + 1 PROSPECTO

Presentaciones: 10, 30, 60, 100

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A

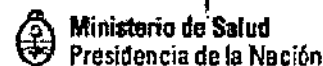
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



TEMPERATURA NO MAYOR DE 30 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA13

Acción terapéutica: PRODUCTOS ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: La leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con: a) artritis reumatoidea activa como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME), b) artritis psoriásica activa. El tratamiento reciente o concomitante con FARMES hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede producir un aumento del riesgo de aparición de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe considerarse en función del balance beneficio/riesgo. El sustituir la leflunomida en paciente bajo tratamiento por otro FARME sin realizar el procedimiento de lavado puede incrementar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRAVERI S.A.I.C.	1942/16	ARENGREEN 830	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

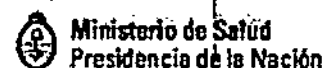
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRAVERI S.A.I.C.	1942/16	ARENGREEN 830	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRAVERI S.A.I.C.	1942/16	ARENGREEN 830	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000236-15-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA