

DISPOSICIÓN N° 6311



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 07 DE AGOSTO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000073-12-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. 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° 6311



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ADONAT

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 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 6311



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ASPMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. 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 ARI 130 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.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 13/05/2015 11:13:45, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 13/05/2015 11:13:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 13/05/2015 11:13:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 13/05/2015 11:13:45, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF - 09/06/2015 15:13:08, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF - 09/06/2015 15:13:08.

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.

DISPOSICIÓN N° 6311



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- 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 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° 1-0047-0001-000073-12-1



LOPEZ Rogelio Ferna
Administrador Nacio
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

Prospecto: Información para el paciente

**ARI 130
LEFLUNOMIDA 20 / 100 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta Archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **ARI 130 comprimidos recubiertos** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **ARI 130 comprimidos recubiertos**
3. Cómo tomar **ARI 130 comprimidos recubiertos**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **ARI 130 comprimidos recubiertos**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ARI 130 comprimidos recubiertos y para qué se utiliza

ARI 130 comprimidos recubiertos pertenece a un grupo de medicamentos denominados medicamentos antirreumáticos. Contiene leflunomida como principio activo. **ARI 130** se utiliza para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide 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).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ARI 130 comprimidos recubiertos

No tome ARI 134 comprimidos recubiertos

- 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) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece algún problema de hígado, - si tiene problemas de riñón de moderados a graves,
- si tiene una disminución severa de la concentración de proteínas en la sangre (hipoproteinemia),
- 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 o un número reducido de plaquetas,
- si padece una infección grave,
- si está embarazada, piensa que puede estar embarazada o se encuentra en periodo de lactancia.

Antes de tomar ARI 130 consulte con su médico :

- si ha padecido alguna vez una enfermedad pulmonar intersticial.

- si usted ha tenido alguna vez tuberculosis o si ha estado en contacto cercano con alguien que tenga o haya tenido tuberculosis. Su médico puede realizarle pruebas para ver si usted tiene tuberculosis.

- si es usted varón y desea tener hijos. Como no puede excluirse que ARI 130 pase al semen, se deben utilizar métodos contraceptivos fiables durante el tratamiento con ARI 130. Los varones que deseen tener hijos deben contactar con su médico, quien le podría aconsejar interrumpir el tratamiento con ARI 130 y tomar ciertos medicamentos para eliminar ARI 130 de forma rápida y suficiente de su organismo. En este caso, será necesario que le realicen un análisis de sangre para asegurar que ARI 130 se ha eliminado lo suficiente de su organismo y después, deberá esperar al menos otros 3 meses antes de intentar tener hijos.

Ocasionalmente, ARI 130 puede producir algunos problemas en la sangre, en el hígado, en los pulmones, o en los nervios de los brazos o las piernas. Puede también producir algunas reacciones alérgicas graves (incluyendo erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [Síndrome DRESS]), o aumentar la posibilidad de padecer una infección grave. Para más información sobre estos efectos adversos, consultar la sección 4 (Posibles efectos adversos). El Síndrome DRESS aparece inicialmente con síntomas parecidos a los de la gripe y una erupción cutánea en la cara y a continuación una erupción cutánea extendida con fiebre, niveles elevados de enzimas hepáticas en sangre y un aumento en un tipo de glóbulos blancos (eosinofilia) y ganglios linfáticos agrandados. Su médico le realizará análisis de sangre a intervalos regulares, antes y durante el tratamiento con ARI 130, para monitorizar las células sanguíneas y el hígado. Su médico deberá también controlar su presión sanguínea regularmente ya que ARI 130 puede producir un aumento de la presión sanguínea.

Uso en pediatría: No está recomendado el uso de ARI 130 en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de ARI 130 comprimidos recubiertos con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta médica. Esto es especialmente importante si usted está tomando:

- otros medicamentos para la artritis reumatoide tales como los antipalúdicos (por ejemplo: cloroquina e hidroxiclороquina), las sales de oro por vía intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina y otros agentes inmunosupresores (por ejemplo: metotrexato), ya que no es recomendable la utilización de estas combinaciones.
- warfarina (usado como anticoagulante de la sangre), ya que es necesario un control para reducir el riesgo de efectos adversos de este medicamento
- teriflunomida para esclerosis múltiple
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida, o rosiglitazona para diabetes
- daunorubicina, doxorubicina, paclitaxel, o topotecán para cáncer
- duloxetina para depresión, incontinencia urinaria o insuficiencia renal en diabéticos
- alosetron para el control de la diarrea severa
- teofilina para asma
- tizanidina, un relajante muscular
- anticonceptivos orales (que contengan etinilestradiol y levonorgestrel)
- cefaclor, bencilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacino para infecciones
- indometacina, ketoprofeno para el dolor o inflamación
- furosemida para enfermedad del corazón (diurético, pastillas para orinar)
- zidovudina para infección por VIH
- rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina para hipercolesterolemia (colesterol alto)
- sulfasalazina para enfermedad inflamatoria intestinal o para la artritis reumatoide
- un medicamento denominado colestiramina (utilizado para reducir el colesterol alto) o el carbón activo ya que estos medicamentos pueden reducir la cantidad de ARI130 absorbida por el cuerpo.

Si está tomando un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) y/o corticosteroides, puede continuar tomándolos después de iniciar el tratamiento con ARI 130.

Vacunaciones : Consulte con su médico si tiene que vacunarse. Algunas vacunas no pueden administrarse mientras se encuentre en tratamiento con ARI 130 ni tampoco durante cierto tiempo después de terminar el tratamiento.



Qué precauciones debo tomar con ARI 130?

ARI 130 puede tomarse con o sin alimentos. No se recomienda ingerir alcohol durante el tratamiento con ARI 130. El consumo de alcohol durante el tratamiento con ARI 130, puede aumentar la posibilidad de dañar el hígado.

Embarazo y lactancia

No tome ARI 130 si está o cree que puede estar embarazada. Si está embarazada o queda embarazada mientras está tomando ARI 130, aumenta el riesgo de tener un niño con malformaciones graves. Las mujeres en edad fértil no deben tomar ARI 130 sin utilizar medidas de contracepción fiables. Informe a su médico si planea quedarse embarazada después de interrumpir el tratamiento con ARI 130, puesto que es necesario asegurarse de que no quedan restos de ARI 130 en su cuerpo antes de que se quede embarazada. 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 ARI 130 del organismo. En cualquier caso, antes de quedarse embarazada, deberá realizarse un análisis de sangre para confirmar que ARI 130 se ha eliminado lo suficiente de su organismo y una vez realizado este análisis, deberá esperar al menos 1 mes antes de quedarse embarazada. Para más información sobre las pruebas de laboratorio, contacte con su médico. Si usted sospecha que pudiera estar embarazada durante el tratamiento con ARI 130 o en los dos años después del tratamiento, debe contactar inmediatamente con su médico para que le haga una prueba de embarazo. Si la prueba confirma que está embarazada, su médico puede sugerirle que comience el tratamiento con ciertos medicamentos para eliminar ARI 130 rápida y suficientemente de su organismo, y así disminuir el riesgo para su hijo.

No tome ARI 130 mientras se encuentre en periodo de lactancia, puesto que leflunomida pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

ARI 130 puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar. Si esto le sucede, no conduzca, ni use máquinas.

ARI 130 contiene lactosa Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar ARI 130 comprimidos recubiertos.

Tome siempre este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le haya dicho. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis inicial habitual de ARI 130 es de un comprimido de 100 mg una vez al día durante los tres primeros días. Después de esto, la mayoría de las personas necesitan una dosis de:

- Para la artritis reumatoide: 10 mg ó 20 mg de ARI 130 una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Para la artritis psoriásica: 20 mg de ARI 130 una vez al día.

Trague el comprimido entero y con bastante agua. 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, ARI 130 debe tomarse durante períodos de tiempo prolongados.

Si toma más ARI 130 comprimidos recubiertos del que debiera

Si Ud. toma más dosis de ARI 130 que las recetadas, contacte inmediatamente a su médico y concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Si es posible, lleve los comprimidos o la caja para enseñárselos al médico.

Si olvidó tomar ARI 130 comprimidos recubiertos

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, salvo que sea casi la hora de tomar la siguiente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, ARI 130 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente y deje de tomar ARI 130:

- si se siente débil, aturdido o mareado, o tiene dificultad al respirar, porque estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave,

- si le aparecen erupciones en la piel o úlceras en la boca, porque puede indicar reacciones graves que en algunas ocasiones pueden llegar a ser mortales (ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos [Síndrome DRESS]).

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- palidez, cansancio o moratones, porque pueden indicar problemas en la sangre causados por un desequilibrio en los diferentes tipos de células que constituyen la sangre,

- cansancio, dolor abdominal o ictericia (coloración amarilla de los ojos o de la piel), porque pueden indicar problemas graves como insuficiencia hepática, que podría llegar a ser mortal,

- cualquier síntoma de infección como fiebre, dolor de garganta o tos, porque este medicamento puede aumentar las posibilidades de padecer infecciones graves, que podrían llegar a ser mortales,

- tos o problemas respiratorios porque pueden indicar inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial),

- hormigueo inusual, debilidad o dolor en las manos o en los pies, porque puede indicar problemas en los nervios (neuropatía periférica).

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, normalmente, 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), - rotura de tendón,

- 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.

Comunicación de efectos adversos Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a : Información a profesionales y usuarios: 0800-222-7478

Sitio web: www.laboratorio-ariston.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. Conservación de ARI 130 comprimidos recubiertos

Mantener en lugar seco, a una temperatura entre 15 ° C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

6. Contenido del envase e información adicional

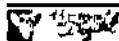
Composición de ARI 130 comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto de ARI 130 20 mg contiene:

Leflunomida 20,00 mg. **Excipientes:** Lactosa CD 113,94 mg, Celulosa microcristalina (Avicel PH 200) 37,96 mg, Croscarmelosa sodica 5,40 mg; Lauril sulfato de sodio 0,90 mg, Estearato de magnesio 1,80 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 1,80 mg, Copovidona 1,60 mg, Polidextrosa 0,80 mg, Polietilenglicol 0,60 mg, Triglicéridos Cáprico/Caprílico/Estearico 0,25 mg,

Cada comprimido recubierto de ARI 130 100 mg contiene:

Leflunomida 100,00 mg. **Excipientes:** Lactosa CD 569,70 mg, Celulosa microcristalina (Avicel PH 200) 189,80 mg, Croscarmelosa sodica 27,00 mg; Lauril sulfato de sodio 4,50 mg, Estearato de magnesio 9,00 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 9,00 mg, Copovidona 8,00 mg, Polidextrosa 4,00 mg, Polietilenglicol 3,00 mg, Triglicéridos Cáprico/Caprílico/Estearico 1,25 mg, Laca Aluminica de Azul Brillante 1,74 mg



Presentaciones

ARI 130 20 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

ARI 130 100 mg: Envases conteniendo 3 comprimidos recubiertos.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón. Pcia. de Buenos Aires.

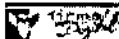
Fecha última revisión:/...../.....



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



DÍAZ DE LIAÑO María Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954



8. Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.

ARI 130
LEFLUNOMIDA 20 / 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS:

Cada comprimido recubierto de ARI 130 20 mg contiene:

Leflunomida	20,0 mg
Excipientes	
Lactosa CD	113,94 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	37,96 mg
Croscarmelosa sodica	5,4 mg
Lauril sulfato de sodio	0,9 mg
Estearato de magnesio	1,8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,80 mg
Copovidona	1,60 mg
Polidextrosa	0,80 mg
Polietilenglicol	0,60 mg
Triglicéridos Cáprico-Caprílico-Esteárico	0,25 mg

Cada comprimido recubierto de ARI 130 100 mg contiene:

Leflunomida	100,0 mg
Excipientes	
Lactosa CD	569,7 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	189,8 mg
Croscarmelosa sodica	27,0 mg
Lauril sulfato de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	9,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	9,0 mg
Copovidona	8,0 mg
Polidextrosa	4,0 mg
Polietilenglicol	3,0 mg
Triglicéridos Cáprico-Caprílico-Esteárico	1,25 mg
Laca Aluminica de Azul Brillante	1,74 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: L04AA13.

Agentes inmunosupresores selectivos.

INDICACIONES

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

- Artritis reumatoidea activa como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME),
- Artritis psoriásica activa.

El tratamiento reciente o concomitante con FARMES hepatotóxicos o hemotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede dar como resultado un aumento del riesgo de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe realizarse cuidadosamente considerando estos aspectos de beneficio/riesgo.

Más aún, el sustituir la leflunomida por otro FARME sin seguir el procedimiento de lavado del fármaco, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas graves incluso durante un largo período de tiempo después del cambio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

La leflunomida es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas.

Farmacología preclínica

La leflunomida es efectiva 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 características inmunomoduladoras / inmunosupresoras, actúa como agente antiproliferativo y presenta propiedades antiinflamatorias. La leflunomida exhibe los mejores efectos protectores en modelos animales de enfermedades autoinmunes cuando se administra en las fases iniciales de la progresión de la enfermedad.

In vivo, la leflunomida se metaboliza rápidamente y casi por completo a A771726 el cual es activo *in vitro*, y el que se supone que es el responsable del efecto terapéutico.

Mecanismo de acción

El A771726, el metabolito activo de la leflunomida, inhibe a la enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.

Propiedades farmacocinéticas

La leflunomida se convierte rápidamente en el metabolito activo A771726, mediante un metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado. El único metabolito radiomarcado detectado en plasma fue el A771726. Este metabolito es esencialmente responsable de toda la actividad *in vivo* de la leflunomida.

Absorción

Los datos de excreción del estudio con ¹⁴C, indican que se absorbe al menos alrededor de un 82 a un 95 % de la dosis. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos pico pueden aparecer entre 1 hora y 24 horas tras la administración única. La leflunomida puede administrarse con comida ya que el grado de absorción es comparable tanto si se administra en ayunas como con alimentos.

Con una dosis de 20 mg/día, la concentración plasmática promedio de A771726 en el estado estacionario es de aproximadamente 35 µg/ml. En el estado estacionario, los niveles plasmáticos se acumulan aproximadamente 33 a 35 veces en comparación con la dosis única.

Distribución

En el plasma humano, A771726 se une en gran medida 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 pareció ligeramente reducida y más variable en el plasma de pacientes con artritis reumatoidea o insuficiencia renal crónica. La unión en gran medida a las proteínas de A771726 pudo conducir al desplazamiento de otros fármacos altamente unidos. Sin embargo, los estudios *in vitro* de interacción con la unión a las proteínas plasmáticas con warfarina a concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron ninguna interacción.

Estudios similares demostraron que ibuprofeno y diclofenac no desplazaron a A771726, mientras que la fracción no unida a proteínas de A771726 aumentó de 2 ó 3 veces en presencia de tolbutamida. A771726 desplazó de su unión a proteínas al ibuprofeno, diclofenac y tolbutamida, mientras que la fracción no ligada de estos fármacos aumentó 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.

Metabolismo

La leflunomida se metaboliza a un metabolito principal (A771726) y otros muchos metabolitos menores incluyendo a TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de la leflunomida a A771726 y el metabolismo subsiguiente de A771726 no están controlados por una enzima única y se ha demostrado que se produce 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 la leflunomida solamente en una pequeña medida.

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 heces, probablemente por eliminación biliar y en orina. 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 derivado ácido oxanílico de A771726. El principal componente fecal fue A771726.

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

Farmacocinética en insuficiencia renal

Se administró leflunomida en una dosis oral única de 100 mg a 3 pacientes sometidos a hemodiálisis y a 3 pacientes en diálisis peritoneal continua (DPCA).

La farmacocinética de A771726 en pacientes sometidos a DPCA parece ser similar a la de voluntarios sanos. Se observó una eliminación más rápida en individuos hemodializados aunque esta rápida eliminación no fue debida a la extracción del fármaco durante la diálisis.

Farmacocinética en insuficiencia hepática

No se dispone de datos con respecto al 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 pueden verse afectados por una disfunción hepática.

Farmacocinética en pediatría

Se ha estudiado la farmacocinética de A771726 después de la administración de leflunomida por vía oral en 73 pacientes pediátricos con artritis reumatoidea infantil de curso poliarticular (artritis reumatoidea 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 reumatoidea.

Farmacocinética en ancianos

Los datos de farmacocinética en ancianos (>65 años) son limitados pero consistentes con la farmacocinética en adultos jóvenes.

Datos pre-clínicos de seguridad

Se ha estudiado la leflunomida en estudios de toxicidad aguda en ratones y ratas, tras administración oral e intraperitoneal. La administración oral repetida de la leflunomida a ratones durante un periodo de hasta 3 meses, a ratas y a perros por hasta 6 meses y a monos por 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. Otros efectos encontrados en el corazón, hígado, córnea y tracto respiratorio pueden explicarse como infecciones debidas a la inmunosupresión. La toxicidad en animales se encontró a dosis equivalentes a las dosis terapéuticas humanas.

La leflunomida no fue mutagénica. Sin embargo, el metabolito menor TFMA (4-trifluorometilalanilina) causó clastogenicidad y mutaciones puntuales *in vitro*, aunque no se dispone de suficiente información para conocer la posibilidad de que este efecto se ejerza *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 debido a la actividad inmunosupresora de la leflunomida. En ratones hembra se observó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de adenomas bronquiolo-alveolares y carcinomas de pulmón. La relevancia de los 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, y produjo reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. La fertilidad no se redujo.

POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse y supervisarse por especialistas con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoidea y artritis psoriásica.

Los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (SGPT) junto con un recuento hematológico completo, incluyendo recuento diferencial de leucocitos y recuento de plaquetas, deben determinarse simultáneamente, y con la misma frecuencia:

- Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida,
- Cada dos semanas durante los primeros seis meses de tratamiento, y
- Posteriormente, cada ocho semanas.

Posología

El tratamiento con leflunomida se inicia 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.

- La dosis de mantenimiento recomendada para artritis reumatoidea es de 10 mg a 20 mg de leflunomida una vez al día. El tratamiento de los pacientes puede iniciarse con 10 mg o con 20 mg de leflunomida dependiendo de la gravedad (actividad) de la enfermedad.

• La dosis de mantenimiento recomendada para pacientes con artritis psoriásica es de 20 mg una vez al día.

El efecto terapéutico generalmente comienza después de 4 ó 6 semanas y puede mejorar adicionalmente hasta 4 ó 6 meses.

No hay un ajuste de dosis recomendable en pacientes con insuficiencia renal leve.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con edad superior a 65 años.

Población pediátrica

ARI 130 no se recomienda para uso en pacientes menores de 18 años dado que la eficacia y seguridad en la artritis reumatoidea juvenil (JRA) no ha sido establecida.

Administración

Los comprimidos de ARI 130 deben tragarse enteros con cantidad suficiente de líquido. El grado de absorción de la leflunomida no se ve afectado si se ingiere con alimentos.

CONTRAINDICACIONES

• Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con antecedentes de síndrome de Stevens- Johnson, necrosis epidérmica tóxica, eritema multiforme) a la leflunomida, su principal metabolito, o a alguno de los excipientes .

• Pacientes con insuficiencia hepática.

• Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.

• Pacientes con deterioro significativo de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas debida a causas distintas de la artritis reumatoidea o psoriásica.

• Pacientes con infecciones graves.

• Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica disponible en este grupo de pacientes es insuficiente.

• Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.

• Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo tanto tiempo como 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 Y PRECAUCIONES

No se aconseja la administración conjunta con DMARDs hepatotóxicos o hemotóxicos (por ejemplo metotrexato).

El metabolito activo de la leflunomida, A771726, tiene una vida media larga, generalmente de 1 a 4 semanas. Pueden producirse efectos adversos serios (por ejemplo: hepatotoxicidad, hemotoxicidad o reacciones alérgicas, ver a continuación), aún si el tratamiento con leflunomida se ha interrumpido. Por lo tanto, cuando aparezcan estos efectos adversos o si por cualquier otro motivo se necesita eliminar rápidamente del organismo el metabolito A771726, se deberá seguir el procedimiento de lavado del fármaco. Este proceso debe repetirse cuanto sea clínicamente necesario.

Para el procedimiento de lavado del fármaco y otras acciones recomendadas en caso de embarazo deseado o no planificado, ver Embarazo y Lactancia.

Reacciones hepáticas

Se han informado casos raros de lesión hepática grave, incluyendo casos con evolución fatal durante el tratamiento con leflunomida. La mayoría de los casos se produjeron durante los primeros seis meses de tratamiento. Frecuentemente estuvo presente el tratamiento concomitante con otros productos medicinales 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 y con la misma frecuencia que el recuento hematológico completo (cada

dos semanas) durante los primeros seis meses de tratamiento y posteriormente, cada ocho semanas.

Para 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 en forma semanal. En el caso que el aumento de los niveles de ALT (SGPT) sea de más de dos veces el límite superior del rango normal, o si se presentan elevaciones de más de tres veces el límite superior del rango normal debe suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar los procedimientos de lavado del fármaco. Después de suspender el tratamiento con ARI 130, se recomienda mantener la monitorización de las enzimas hepáticas hasta su 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 a través de metabolismo hepático y secreción biliar, se espera que los niveles plasmáticos de A771726 se incrementen en pacientes con hipoproteinemia. ARI 130 está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia grave o deterioro grave de la función hepática (ver Contraindicaciones).

Reacciones hematológicas

Junto con los niveles de ALT, debe realizarse un recuento hematológico 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 aquéllos con riesgo de supresión de la médula ósea, el riesgo de alteraciones hematológicas es mayor.

Si se producen tales efectos, se debe considerar un lavado del fármaco (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

En el caso de que se produzcan reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, debe discontinuarse el tratamiento con ARI 130 y con cualquier medicación concomitante mielosupresora e iniciar el procedimiento de lavado del fármaco de leflunomida.

Combinaciones con otros tratamientos

Hasta el momento no se ha estudiado el uso de leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxiclороquina), oro intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina u otros agentes inmunosupresores (a excepción del metotrexato - ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción-), Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. 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 combinación con otro DMARD (por ejemplo metotrexato).

Se recomienda precaución cuando leflunomida se administra junto con otros fármacos, distintos a los AINEs, metabolizados por CYP2C9 tales como fenitoína, warfarina, femprocumon y tolbutamida.

Cambio a otros tratamientos

Dado que leflunomida tiene larga permanencia en el organismo, un cambio a otro DMARD (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado del fármaco (ver más adelante) podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso después de un período de tiempo prolongado después del cambio (Ej. interacciones cinéticas, toxicidad orgánica).

De forma similar, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hemotóxicos (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 estos aspectos de beneficio/riesgo y se recomienda un control estrecho en la fase inicial después del cambio.

Reacciones cutáneas

En caso de estomatitis ulcerativa debe suspenderse la administración de leflunomida. Se han notificado casos raros de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrosis epidérmica tóxica en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse el tratamiento con ARI 130 y con cualquier otro tratamiento posiblemente asociado y debe iniciarse inmediatamente el procedimiento de lavado del fármaco de leflunomida. En tales casos es esencial llevar a cabo un lavado del fármaco completo. En tales casos está contraindicada la reexposición a leflunomida (ver Contraindicaciones).

Infecciones

Es sabido que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras -como la leflunomida- pueden causar que los pacientes sean más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser de naturaleza más grave y por tanto, pueden requerir un tratamiento precoz y enérgico. En caso de que se presentara una infección grave no controlada, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y administrar un procedimiento de lavado del fármaco, tal como se describe más adelante.

Se han informado casos raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (PML) en pacientes que recibieron leflunomida entre otros medicamentos inmunosupresores.

Los pacientes con reacción positivos a la tuberculina deben ser controlados cuidadosamente, debido al riesgo de reactivación de tuberculosis.

Reacciones respiratorias

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial (ver Reacciones Adversas). La enfermedad pulmonar intersticial es un trastorno potencialmente fatal, que puede aparecer de forma aguda durante la terapia. Los síntomas pulmonares, como tos y disnea pueden ser una razón para interrumpir el tratamiento y para realizar un estudio adicional, si se considera apropiado.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes que reciben leflunomida. La mayoría de los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento con leflunomida. 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 diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si un paciente que está tomando leflunomida desarrolla una neuropatía periférica, considere interrumpir el tratamiento y realizar el procedimiento de eliminación del medicamento.

Presión sanguínea

La presión sanguínea debe comprobarse 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. Sin embargo, no se han realizado estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que deseen tener descendencia, deben considerar la discontinuación del uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante 11 días ó 50 g de carbón activado 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 para realizar un lavado del fármaco

Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día. Como alternativa, se administra 50 g de carbón activado en polvo, 4 veces al día. Por lo general, la duración de un periodo de lavado del fármaco completo es de 11 días. La duración puede modificarse dependiendo de variables clínicas o de laboratorio.

Lactosa

ARI 130 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

En caso de administración reciente o el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos, o cuando el tratamiento con leflunomida es seguido por la administración de dichos fármacos sin un período de lavado del fármaco, puede producirse un aumento de los efectos adversos (ver también la orientación relativa a la combinación con otros tratamientos, Advertencias y Precauciones). Por tanto, se recomienda una monitorización estrecha de las enzimas hepáticas y los parámetros hematológicos en la fase inicial después del cambio.

Metotrexato

En un pequeño ensayo (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 con continuación de la administración de ambos fármacos y en 3 pacientes después de la discontinuación del 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 se resolvieron, 2 pacientes con continuación de la administración de ambos fármacos y 3 pacientes después de la discontinuación del tratamiento con leflunomida.

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

Vacunaciones

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 a microorganismos vivos atenuados. Cuando se considere la administración de vacunas a microorganismos vivos atenuados tras la finalización del tratamiento con ARI 130, debe tenerse en cuenta la prolongada vida media de leflunomida.

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. 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/Corticoesteroides

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

Efecto de otros medicamentos en leflunomida

Colestiramina o carbón activado

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activado en polvo, ya que esto conduce a un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de la

leflunomida; ver Características Farmacológicas). Se cree que el mecanismo es por interrupción del ciclo enterohepático y/o diálisis gastrointestinal del A771726.

Inhibidores CYP450 e inductores

Estudios de inhibición in vitro en microsomas hepáticos humanos, sugieren que el citocromo 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 leflunomida en otros medicamentos:

Anticonceptivos orales

En un ensayo en el cual se administró leflunomida junto con un anticonceptivo oral trifásico que contenía 30 µg de etinilestradiol a mujeres voluntarias sanas, no se produjo ninguna reducción en la eficacia anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 se mantuvo dentro de los rangos 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-fármaco para leflunomida a las dosis recomendadas. Los siguientes resultados de estudios y las recomendaciones deben ser considerados en pacientes tratados con leflunomida:

Efecto en 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 del CYP2D8 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 en cafeína (sustrato de CYP1A2)

Dosis repetidas de A771726 disminuyeron la C_{max} y AUC de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18 % y 55 %, respectivamente, y sugieren que el A771726 puede ser un débil inductor del 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 en 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, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Efecto en 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 y 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 en anticonceptivos orales (0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel)

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C_{max} media y AUC_{0-24} (1,58 y 1,54 veces respectivamente) de etinilestradiol y la C_{max} media y AUC_{0-24} (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 en warfarina (sustrato de CYP2C9)

Dosis repetidas de 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 lo tanto cuando se administre conjuntamente con warfarina, se recomienda el seguimiento y monitorización del INR.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Se sospecha que el metabolito activo de la leflunomida, el A771726, provoca graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. ARI 130 está contraindicado durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo (ver "Período de espera" más adelante) o hasta 11 días después del tratamiento (ver "Período de lavado del fármaco" abreviado más adelante).

La paciente debe ser advertida 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, si es positiva, 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 al primer retraso de la menstruación se reducen rápidamente los niveles plasmáticos del metabolito activo mediante la instauración del procedimiento de eliminación descrito más adelante.

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

Para mujeres en tratamiento con leflunomida que deseen quedar embarazadas se recomienda el seguimiento de uno de los siguientes procedimientos, a fin de asegurar que el feto no esté expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración objetivo 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. Puede esperarse que la concentración descienda 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 de esto, debe determinarse nuevamente la concentración plasmática de A771726 tras un intervalo mínimo de 14 días. No se espera que se produzca riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.

Período de lavado del fármaco

Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida:

- Se administran 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante un período de 11 días.
- Como alternativa, se administra 50 g de carbón activado en polvo, 4 veces al día, durante un período de 11 días.

Sin embargo, también siguiendo cualquiera de los dos procedimientos de lavado del fármaco, se requiere la verificación por dos análisis separados por un intervalo de al menos 14 días y un período de espera de un mes y medio entre la primera medición que dé como resultado niveles plasmáticos del metabolito inferiores a 0,02 mg/l y la fertilización.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedar embarazadas, que se requiere un período de espera de 2 años después de finalizar el tratamiento con leflunomida. Si un período de espera de aproximadamente 2 años con una contracepción eficaz, no se considera factible, se recomienda la instauración profiláctica de un procedimiento de lavado del fármaco.

Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, de forma tal que la contracepción con anticonceptivos orales no está garantizada durante el período de lavado del fármaco con colestiramina o carbón activado 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 lo tanto, las mujeres en período de lactancia, no deben recibir tratamiento con leflunomida.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas frecuentemente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) 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, rash (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 elevación de los niveles de 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 $< 1/1.000$) Y muy raras ($< 1/10.000$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

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 a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas (ver Advertencias y Precauciones). Por tanto, la incidencia global de infecciones puede incrementarse (en particular, rinitis, bronquitis y neumonía).

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos).

El riesgo de malignidad, particularmente en trastornos linfoproliferativos, es mayor con el uso de algunos agentes inmunosupresores.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: leucopenia (leucocitos $< 4000 \text{ mm}^3$).

Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia leve (plaquetas $< 100.000 \text{ mm}^3$).

Raras: pancitopenia (probablemente mediada por un mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucocitos $< 4000 \text{ mm}^3$), 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 inmune

Frecuentes: reacciones alérgicas leves.

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

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: elevación de la CPK.

Poco frecuentes: hipopotasemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia.

Raras: LDH aumentada.

Desconocida: hipouricemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: parestesia, cefalea, mareo.

Muy raras: neuropatía periférica.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: leve aumento de la presión arterial.

Raras: aumento grave de la presión arterial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis 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 elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

Raras: hepatitis, ictericia/colestasis.

Muy raras: lesión hepática 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: necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: tenosinovitis.

Poco frecuentes: rotura de tendón.

Trastornos renales y urinarios

Desconocida: fallo renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Desconocida: disminución marginal (reversible) de la concentración de espermatozoides, recuento espermático total y de la motilidad progresiva rápida

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

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

SOBREDOSIS

Síntomas

Han habido informes de casos de sobredosis crónica en pacientes en tratamiento a dosis diarias, de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada de ARI 130, e informes de sobredosis aguda en adultos y niños. No hubo reacciones adversas en la mayoría de los casos notificados de sobredosis. Las reacciones adversas consistentes con el perfil de seguridad de la leflunomida fueron: dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción cutánea.

Manejo

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

Se ha demostrado que la administración de carbón activado (polvo convertido en suspensión), por vía oral o mediante intubación nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas), 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 del fármaco pueden repetirse si es 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.

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

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

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

MODO DE CONSERVACIÓN

Debe conservarse entre 15 ° C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES

ARI 130 20 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos. (Venta al Público). Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (Uso Hospitalario Exclusivo).

ARI 130 100 mg: Envase conteniendo 3 comprimidos recubiertos. Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos. (Uso Hospitalario Exclusivo).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/...../.....



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



DÍAZ DE LIAÑO María Cristina
DIRECTORA TÉCNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954



**ARI 130
LEFLUNOMIDA 20 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-ENVASE PRIMARIO-

Texto del Envase primario

<p>ARI 130 Leflunomida 20 mg Química Ariston S.A.I.C. Comprimidos Recubiertos N° de Lote: Vencimiento:</p>
--



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



DIAZ DE LIANO Maria Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954



**ARI 130
LEFLUNOMIDA 100 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

-ENVASE PRIMARIO-

Texto del Envase primario

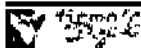
<p>ARI 130 Leflunomida 100 mg Química Ariston S.A.I.C. Comprimidos Recubiertos Nº de Lote: Vencimiento:</p>



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954



Proyecto de rótulos:

ARI 130
LEFLUNOMIDA 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos.

Composición:

Cada comprimido recubierto de ARI 130 20 mg contiene:

Leflunomida	20,0 mg
Excipientes	
Lactosa CD	113,94 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	37,96 mg
Croscarmelosa sodica	5,4 mg
Lauril sulfato de sodio	0,9 mg
Estearato de magnesio	1,8 mg
Hidroxiopropilmetilcelulosa	1,80 mg
Copovidona	1,60 mg
Polidextrosa	0,80 mg
Polietilenglicol	0,60 mg
Triglicéridos Caprílico /Cáprico /Esteárico	0,25 mg

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

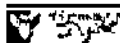
Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar entre 15 °C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.



Proyecto de rótulos:

ARI 130
LEFLUNOMIDA 20 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos. (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Composición:

Cada comprimido recubierto de ARI 130 20 mg contiene:

Leflunomida	20,0 mg
Excipientes	
Lactosa CD	113,94 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	37,96 mg
Croscarmelosa sodica	5,4 mg
Lauril sulfato de sodio	0,9 mg
Estearato de magnesio	1,8 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1,80 mg
Copovidona	1,60 mg
Polidextrosa	0,80 mg
Polietilenglicol	0,60 mg
Triglicéridos Caprílico /Cáprico /Esteárico	0,25 mg

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar entre 15 °C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento, Pdo. de Morón, Pcia. de Buenos Aires.
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 comprimidos



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



DÍAZ DE LIAÑO María Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954

Proyecto de rótulos:

ARI 130
LEFLUNOMIDA 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 3 comprimidos recubiertos

Composición:

Cada comprimido recubierto de ARI 130 100 mg contiene:

Leflunomida	100,0 mg
Excipientes	
Lactosa CD	569,7 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	189,8 mg
Croscarmelosa sodica	27,0 mg
Lauril sulfato de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	9,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	9,0 mg
Copovidona	8,0 mg
Polidextrosa	4,0 mg
Polietilenglicol	3,0 mg
Triglicéridos Caprílico /Cáprico /Esteárico	1,25 mg
Laca Aluminica de Azul Brillante	1,74 mg

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar entre 15 °C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

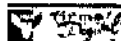
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón, Pcia de Buenos Aires.

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farmacéutica.



Proyecto de rótulos:

ARI 130
LEFLUNOMIDA 100 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Composición:

Cada comprimido recubierto de ARI 130 100 mg contiene:

Leflunomida	100,0 mg
Excipientes	
Lactosa CD	569,7 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 200)	189,8 mg
Croscarmelosa sodica	27,0 mg
Lauril sulfato de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	9,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	9,0 mg
Copovidona	8,0 mg
Polidextrosa	4,0 mg
Polietilenglicol	3,0 mg
Triglicéridos Caprílico /Cáprico /Esteárico	1,25 mg
Laca Aluminica de Azul Brillante	1,74 mg

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Forma de conservación: Conservar entre 15 °C y 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.
O'Connor 555/59 (1706) Villa Sarmiento. Pdo de Morón,
Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño – Farma

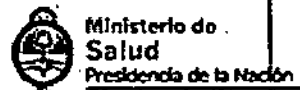


LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 comprimidos recubiertos.



DÍAZ DE LIAÑO María Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954



11 de agosto de 2015

DISPOSICIÓN N° 6311

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

CERTIFICADO N° 57752

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000073-12-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

LEFLUNOMIDA 100 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

636026

LEFLUNOMIDA 20 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

636013

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Estados Unidos 25

INAL
Edificio Central
Av. de Mayo 869

Edificio Central
Av. de Mayo 869



BARLARO Claudia Alicia
Bioquímica
Dirección de Gestión de
Información Técnica
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 07 DE AGOSTO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 6311

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57752

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: QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

N° de Legajo de la empresa: 6283

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ARI 130

Nombre Genérico (IFA/s): LEFLUNOMIDA

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

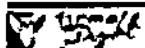
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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



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

LEFLUNOMIDA 20 mg

Excipiente (s)

LACTOSA 113,94 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 37,96 mg
CROSCARMELOSA SODICA 5,4 mg
LAURIL SULFATO DE SODIO 0,9 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,8 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,8 mg
COPOVIDONA 1,6 mg
POLIDEXTROSA 0,8 mg
POLIETILENGLICOL 0,6 mg
TRIGLICERIDOS CAPRILICO - CAPRICO - ESTEARICO 0,25 mg

Solventes: No corresponde

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

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

Contenido por envase primario: BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS: 3 BLISTERS X 10 COMP.

ENVASE X 500 COMP. RECUBIERTOS(UEH) : 50 BLISTERS X 10 COMP,

ENVASE X 1000 COMP. RECUBIERTOS(UEH) :100 BLISTERS X 10 COMP .

Presentaciones: 30, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

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



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
 Clasificación farmacológica: INMUNOSUPRESORES
 Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: La leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con: • Artritis reumatoidea activa como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME), • Artritis psoriásica activa. El tratamiento reciente o concomitante con FARMES hepatotóxicos o hemotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede dar como resultado un aumento del riesgo de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe realizarse cuidadosamente considerando estos aspectos de beneficio/riesgo. Más aún, el sustituir la leflunomida por otro FARME sin seguir el procedimiento de lavado del fármaco, puede aumentar el riesgo 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
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	MORÓN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

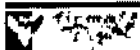
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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





QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	MORÓN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------	---------	--------------	----------------------	---------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	MORÓN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ARI 130

Nombre Genérico (IFA/s): LEFLUNOMIDA

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
LEFLUNOMIDA 100 mg

Excipiente (s)
LACTOSA 569,7 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 189,8 mg
CROSCARMELOSA SODICA 27 mg
LAURIL SULFATO DE SODIO 4,5 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO 9 mg
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 9 mg
COPOVIDONA 8 mg
POLIDEXTROSA 4 mg
POLIETILENGLICOL 3 mg
TRIGLICERIDOS CAPRILICO - CAPRICO - ESTEARICO 1,25 mg
LACA ALUMINICA DE AZUL BRILLANTE (CI=42,090) 1,74 mg

Solventes: No corresponde

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

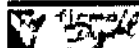
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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





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

Contenido por envase primario: BLISTERS CONTENIENDO 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE X 3 COMP. RECUBIERTOS: 1 BLISTER X 3 COMP

ENVASE X 500 COMP. RECUBIERTOS(UEH) : 50 BLISTERS X 10 COMP,

ENVASE X 1000 COMP. RECUBIERTOS(UEH) : 100 BLISTERS X 10 COMP

Presentaciones: 3, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

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

Clasificación farmacológica: INMUNOSUPRESORES

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: La leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con: • Artritis reumatoidea activa como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME), • Artritis psoriásica activa. El tratamiento reciente o concomitante con FARMES hepatotóxicos o hemotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede dar como resultado un aumento del riesgo de reacciones adversas graves; por tanto, en estos casos, el inicio del tratamiento con leflunomida debe realizarse

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

cuidadosamente considerando estos aspectos de beneficio/riesgo. Más aún, el sustituir la leflunomida por otro FARME sin seguir el procedimiento de lavado del fármaco, puede aumentar el riesgo 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
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	MORÓN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	MORÓN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555	MORÓN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000073-12-1

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



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

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

