



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **7685**

BUENOS AIRES, **03 DIC 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017211-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FILARTROS / LEFLUNOMIDE, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg - 100mg; aprobada por Certificado N° 48.895.

es
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

2685

Que a fojas 113 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FILARTROS / LEFLUNOMIDE, aprobada por Certificado Nº 48.895 y Disposición Nº 4261/00, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 35 a 47, 48 a 60 y 61 a 73.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4261/00 los prospectos autorizados por las fojas 35 a 47, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

5



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

7685

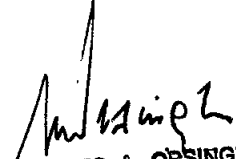
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.895 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017211-10-8

DISPOSICION N°

7685


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js





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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7685** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.895 y de acuerdo a lo solicitado por la firma IVAX ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

5

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 6414/05.- | Prospectos de fs. 35 a 47, 48 a 60 y 61 a 73, corresponde desglosar de fs. 35 a 47.- |

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma IVAX ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.895 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de... **03 DIC 2010** e 2010

Expediente N° 1-0047-0000-017211-10-8

DISPOSICIÓN N°

js

7685

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE FOLLETO INTERNO**FILARTROS
LEFLUNOMIDE**

Comprimidos recubiertos 20 mg y 100 mg

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Leflunomide | 20,00 mg. |
| Almidón de maíz | 35,00 mg. |
| Lactosa | 66,00 mg. |
| Lauril sulfato de sodio | 5,00 mg. |
| Povidona | 7,50 mg. |
| Croscarmelosa sódica | 1,50 mg. |
| Crospovidona | 7,50 mg. |
| Dióxido de silicio coloidal | 3,00 mg. |
| Talco | 2,25 mg. |
| Estearato de magnesio | 2,25 mg. |
| Opadry II 85F28751 | 4,98 mg. |
| Óxido de hierro amarillo | 0,02 mg. |

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|-----------------------------|------------|
| Leflunomide | 100,00 mg. |
| Almidón de maíz | 60,00 mg. |
| Lactosa | 122,30 mg. |
| Lauril sulfato de sodio | 11,70 mg. |
| Povidona | 17,50 mg. |
| Croscarmelosa sódica | 3,50 mg. |
| Crospovidona | 17,50 mg. |
| Dióxido de silicio coloidal | 7,00 mg. |
| Talco | 5,25 mg. |
| Estearato de magnesio | 5,25 mg. |
| Opadry II 85F28751 | 10,00 mg. |

ACCION TERAPEUTICA:

Agente inmunosupresor selectivo.

INDICACIONES:

Tratamiento en adultos de la artritis reumatoidea activa, para:

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

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



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. GOLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

IVAX

7685



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

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

Farmacocinética: Luego de su administración oral, leflunomide es metabolizado a un metabolito activo A77 1726 (llamado M1), responsable de esencialmente toda la actividad de leflunomide in vivo. Ocasionalmente se han detectado niveles plasmáticos muy reducidos de leflunomide, por lo que los estudios farmacocinéticos se refieren a su metabolito activo M1. Los niveles plasmáticos máximos del M1 se presentan entre 6 y 12 horas luego de la ingesta de la dosis, no siendo afectados por la coadministración de leflunomide con comidas grasas. Debido a la prolongada vida media de este metabolito (aproximadamente 2 semanas) los estudios clínicos se efectuaron con una dosis de carga de 100 mg diarios durante 3 días para facilitar la llegada a niveles estables del M1. Sin esta dosis de carga se estima que se requeriría aproximadamente 2 meses para alcanzar las concentraciones plasmáticas estables. Las concentraciones plasmáticas resultantes de un dosis de carga más la administración regular y continua de dosis subsiguientes, indican que los niveles plasmáticos de M1 son proporcionales a la dosis. En sujetos sanos el M1 se encuentra ligado a albúmina en un 99%. La fracción libre del M1 es levemente mayor en enfermos con artritis reumatoidea y aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal crónica, desconociéndose el mecanismo y significación de estos hallazgos.

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

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

Interacciones farmacocinéticas: Estudios in vivo han demostrado la ausencia de interacción significativa con anticonceptivos orales o cimetidina. Estudios in vitro de unión proteica indican que la warfarina no afecta la unión de M1 a las proteínas.

El M1 incrementa las fracciones libres de diclofenac, ibuprofeno y tolbutamida desde un 13% a un 50%. El M1 inhibe el CYP 450 2C9 que es el responsable del metabolismo de muchos AINEs. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos, no habiéndose observado efectos diferenciales en estudios clínicos conjuntos de leflunomide con antiinflamatorios no esteroides.

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

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


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado


Miembro del Grupo Teva

Poblaciones especiales:

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

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

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

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

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

Población pediátrica:

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

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION:

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

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

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES:

Leflunomide no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la leflunomide (especialmente si ha ocurrido un síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado



IVAX

7685



epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a cualquiera de los excipientes de los comprimidos recubiertos.

Leflunomide está contraindicado en:

- pacientes con afectación de la función hepática o con elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en un valor dos veces superior al límite superior normal.
- pacientes con estados de inmunodeficiencia severa, por ejemplo, SIDA.
- pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoidea o psoriásica.
- pacientes con infecciones graves.
- pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa, debido a la insuficiente experiencia clínica disponible en este grupo de pacientes.
- pacientes con severa hipoproteïnemia, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo durante el tratamiento con leflunomide y después mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo están por encima de 0,02 mg/l. Debe descartarse la presencia de embarazo antes del inicio del tratamiento con leflunomide.

Durante el tratamiento con leflunomide, las mujeres no deberán realizar la lactancia natural.

Debe advertirse a los pacientes varones acerca de la posible toxicidad fetal-mediada por varones. Durante el tratamiento con leflunomide debe garantizarse una contracepción eficaz.

No se recomienda leflunomide en pacientes menores de 18 años, ya que la seguridad y eficacia no están bien estudiadas en este grupo de edad.

ADVERTENCIAS

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

HEPATOTOXICIDAD

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

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

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

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

SE DEBEN CONTROLAR LOS NIVELES DE ENZIMAS HEPÁTICAS EN CONDICIONES BASALES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO Y AL MENOS UNA VEZ AL MES O MÁS FRECUENTEMENTE DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES DE TRATAMIENTO Y LUEGO, LOS CONTROLES


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FÁRMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado


Miembro del Grupo Teva

IVAX

PODRÁN ESPACIARSE CADA 8 SEMANAS POR EL TIEMPO QUE DURE EL TRATAMIENTO.

SI LA ENZIMA ALT AUMENTARA MÁS DE DOS VECES EL LÍMITE SUPERIOR NORMAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDE, SE DEBE SUSPENDER LA DROGA Y REALIZAR UN TRATAMIENTO DE DEPURACIÓN CON COLESTIRAMINA PARA ACELERAR LA ELIMINACIÓN DE LEFLUNOMIDE DEL CUERPO. TAMBIÉN SE DEBE REALIZAR UN SEGUIMIENTO SEMANAL DE CONTROL DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA AL MENOS HASTA QUE LA ALT DISMINUYA A VALORES QUE SE ENCUENTREN DENTRO DEL RANGO NORMAL.

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

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

Potencial Inmunosupresión / Supresión de la médula ósea.

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

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

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

Los pacientes tratados con leflunomide deben ser controlados basal y mensualmente en su recuento de leucocitos y plaquetas, y en sus valores de hematocrito y hemoglobina, durante los primeros seis meses de tratamiento; y cada seis a ocho semanas a partir del sexto mes de iniciada la terapia. Cuando se administre leflunomide juntamente con metotrexate o algún otro inmunosupresor, el control hematológico deberá realizarse en forma mensual. Si existe evidencia de supresión medular en pacientes tratados con leflunomide, este deberá suspenderse de inmediato y se deberá administrar colestiramina para reducir los niveles plasmáticos de leflunomide y su metabolito (ver Proceso de depuración de leflunomide).

Cuando se desee cambiar leflunomide por otro medicamento antireumático que sea depresor de la médula ósea, se deberán monitorear los efectos hematológicos tóxicos, por una posible superposición de la toxicidad de ambas drogas. Puede utilizarse colestiramina para disminuir los niveles plasmáticos de leflunomide y sus metabolitos y reducir los riesgos, pero esto puede resultar en un empeoramiento de los síntomas cuando los pacientes han respondido adecuadamente al leflunomide.

En los casos en los cuales, por la aparición de efectos indeseables secundarios a la administración de leflunomide, o si por alguna otra razón los metabolitos activos


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ALFREDO WEBER
 GERENTE GENERAL
 Apoderado


 Miembro del Grupo Teva

IVAX

7685



de esta droga deben ser removidos rápidamente del organismo (ejemplo: decisión de embarazarse o embarazo no esperado, reemplazo del leflunomide por otra droga modificadora de la enfermedad potencialmente hepatotóxica como el metotrexate), se deberá llevar a cabo un tratamiento de depuración con monitoreo cercano del mismo (ver: Proceso de depuración de leflunomide y sobredosificación).

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

Enfermedades hepáticas preexistentes:

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

Reacciones cutáneas:

Se han reportado raramente casos de síndrome de Steven-Johnson y de necrosis epidérmica tóxica en pacientes tratados con leflunomide. Si algún paciente tratado con leflunomide presenta alguno de estos cuadros se debe suspender la medicación y comenzar inmediatamente con los procedimientos de eliminación de la droga. En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomide. (ver PRECAUCIONES)

Tumores malignos:

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

Uso en mujeres con embarazo potencial:

No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos con leflunomide en mujeres embarazadas. Sin embargo, basándose en los resultados observados en experimentos con animales, leflunomide puede incrementar los riesgos de muerte fetal y tener efectos teratogénicos en mujeres embarazadas (ver CONTRAINDICACIONES). Antes de empezar el tratamiento con leflunomide las pacientes deben ser bien asesoradas sobre el riesgo potencial para el feto. Leflunomide no debe administrarse a mujeres embarazadas o a aquéllas con potencial riesgo de embarazo que no empleen contracepción confiable durante el tratamiento, y por cierto período de tiempo después de su discontinuación. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomide debe excluirse la posibilidad de embarazo en curso. Se recomienda administrar leflunomide en mujeres en edad fértil solamente después de confirmar que estén usando un método anticonceptivo confiable. Se debe indicar a las pacientes que, ante un atraso menstrual o cualquier otra señal que permita sospechar embarazo, informen al médico inmediatamente. Es posible que disminuyendo rápidamente - a la primera demora de la menstruación - el nivel de M1 en sangre (con el proceso de depuración indicado más abajo) se disminuya el riesgo de teratogenia para el feto por efecto de leflunomide. Las mujeres que se encuentren siguiendo un tratamiento con leflunomide y deseen quedar embarazadas, deberán realizar el proceso de depuración indicado más abajo, incluyendo la verificación de los niveles plasmáticos del metabolito M1 inferiores a 0.02 mg/L. De acuerdo con datos disponibles en animales, se especula que niveles plasmáticos de M1 inferiores a 0.02 mg/L implicarían un riesgo mínimo en humanos.

Proceso de depuración de leflunomide: El siguiente procedimiento de depuración se recomienda para alcanzar niveles plasmáticos de leflunomide



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado



TEVA
Miembro del Grupo Teva

inferiores a 0.02 mg/L (0.02 µg/ml) después de interrumpir el tratamiento con la droga:

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

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

Combinaciones con otros tratamientos: Hasta el momento no se ha estudiado el empleo de la leflunomide con los antipalúdicos que se utilizan en las enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxiclороquina), las sales de oro intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina u otros agentes inmunosupresores (a excepción del metotrexato, ver sección 4.5). El riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo, es desconocido. Puesto que, este tipo de tratamiento puede causar toxicidad aditiva o incluso de tipo sinérgico (por ejemplo: hepato o hematotoxicidad), por ello no se aconseja la combinación con otros DMARDs (por ejemplo: metotrexato).

Se aconseja precaución cuando leflunomide se administra junto con otros fármacos, distintos a los AINEs, metabolizados por CYP2C9 como fenitoína, warfarina y tolbutamida.

Cambio a otros tratamientos: Como leflunomide permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro DMARD (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado (ver más adelante) podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso tras un período de tiempo prolongado tras ese cambio (ejemplo: interacciones cinéticas, toxicidad órganoespecífica).

De forma similar, el tratamiento reciente con fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo: metotrexato) puede resultar en un incremento de los efectos adversos; por tanto, el inicio de tratamiento con leflunomide debe tomarse con precaución teniendo en cuenta el beneficio/riesgo que se espere alcanzar y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.

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

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

Cambio a otros tratamientos:

Se puede continuar el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticosteroides después de iniciar el tratamiento con Leflunomide.

Como Leflunomide permanece en el organismo durante mucho tiempo, se deben tomar precauciones si se desea cambiar a otro tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad reumática.

La combinación de leflunomide con otros fármacos usualmente utilizados para la artritis reumatoidea [tales como antipalúdicos (por ejemplo: cloroquina e



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

hidroxicloroquina), las sales de oro por vía intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina y otros agentes inmunosupresores (por ejemplo: metotrexato) no es aconsejable.

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

PRECAUCIONES:

Generales

Necesidad de eliminación del leflunomide

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

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

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

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria: En caso de efectos secundarios como el mareo, podrían verse afectadas la capacidad adecuada del paciente para concentrarse y reaccionar. En estos casos, los pacientes deberán abstenerse de conducir coches y utilizar maquinaria.

Respiratorio

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

Interacciones medicamentosas y otras interacciones:

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

Drogas hepatotóxicas: Pueden incrementarse los efectos colaterales del leflunomide cuando se lo administre concomitantemente con drogas hepatotóxicas o hematotóxicas, o cuando luego del tratamiento con leflunomide y sin período de depuración posterior al mismo, se empleen drogas hepatotóxicas o hematotóxicas



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

IVAX

7685



(ver Advertencias). Se recomienda evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con leflunomide.

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

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

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

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

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

Interacciones farmacocinéticas: ver "Farmacocinética".

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

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

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

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

Empleo en pacientes con insuficiencia renal crónica: Una dosis única administrada a pacientes en diálisis resultó en la duplicación de los niveles de la fracción libre de M1 (su principal metabolito) en plasma. No hay estudios


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado


Miembro del Grupo Teva

adecuados del uso de la droga en pacientes con insuficiencia renal crónica. Leflunomide debe administrarse con precaución en estos pacientes.

Embarazo: No debe ser usado durante el embarazo (Ver CONTRAINDICACIONES).

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

Procreación (recomendación para los hombres): No existen datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada a través del varón. Sin embargo, no se han realizado los estudios con animales para evaluar este posible riesgo. Para minimizar este posible riesgo, los hombres que deseen ser progenitores, deben considerar el suspender el uso de leflunomide y tomar colestiramina 8 g, 3 veces al día, durante 11 días ó 50 g de carbón activo en polvo, 4 veces al día, durante 11 días.

En ambos casos, debe medirse por primera vez la concentración plasmática de M1 una vez completado el tratamiento.

Posteriormente, debe determinarse de nuevo la concentración plasmática de M1 tras un intervalo de 14 días como mínimo. El riesgo de toxicidad fetal es muy bajo si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l, y tras un período de descanso, de un mínimo de 3 meses.

Uso en pediatría: la eficacia de leflunomide en la artritis reumatoidea juvenil no ha sido suficientemente probada hasta ahora.

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

EFFECTOS ADVERSOS:

Las reacciones adversas asociadas con el uso de leflunomide en la artritis reumatoidea incluyen diarrea, elevación de transaminasas, alopecia y rash cutáneo. En los estudios controlados a un año se detectaron los siguientes efectos adversos (ver tabla) (Fuente: Physicians' Desk References. 58 Edition. 2004, Pag: 726-729)

| Porcentaje pacientes con efectos adversos $\geq 3\%$ en los grupos tratados con Leflunomide | | | | | | | |
|---|--------------------------|---------------------------------|---------|---------------|-------------|-------------------|-------------|
| | Leflunomide ¹ | Ensayos controlados con placebo | | | | Ensayo controlado | |
| | | Leflunomide | Placebo | Sulfasalazina | Metotrexate | Leflunomide | Metotrexate |
| GENERALES | | | | | | | |
| Reacción alérgica | 2% | 6% | 2% | 0% | 6% | 1% | 2% |
| Astenia | 3% | 4% | 4% | 5% | 6% | 3% | 3% |
| Síndrome gripal | 2% | 0% | 2% | 0% | 7% | 0% | 0% |
| Infección respiratorias altas | 4% | 7% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Lesión por accidente | 5% | 4% | 5% | 3% | 11% | 6% | 7% |
| Dolor | 2% | 5% | 2% | 2% | 5% | 1% | <1% |
| Dolor abdominal | 6% | 6% | 4% | 4% | 8% | 6% | 4% |
| Lumbalgia | 5% | 6% | 3% | 4% | 9% | 8% | 7% |

IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA B. COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
 ALFREDO WEBER
 GERENTE GENERAL
 Apoderado

| CARDIOVASCULAR | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Hipertensión ² | | 1% | 4% | 4% | 3% | 10% | 4% |
| Nuevo episodio de hipertensión | 10% | 4% | <1% | 0% | 2% | 2% | <1% |
| Precordialgia | 2% | 4% | 2% | 2% | 4% | 1% | 2% |
| GASTROINTESTINAL | | | | | | | |
| Anorexia | 3% | 27% | 2% | 5% | 2% | 3% | 3% |
| Diarrea | 17% | 10% | 12% | 10% | 20% | 22% | 10% |
| Dispepsia | 5% | 1% | 10% | 9% | 13% | 6% | 7% |
| Gastroenteritis | 3% | 10% | 1% | 0% | 6% | 3% | 3% |
| Alteración de las enzimas hepáticas | 5% | 13% | 2% | 4% | 10% | 6% | 17% |
| Náuseas | 9% | 6% | 11% | 19% | 18% | 13% | 18% |
| GI / Dolor abdominal | 5% | 5% | 4% | 7% | 8% | 8% | 8% |
| Úlceras en la boca | 3% | 5% | 4% | 3% | 10% | 3% | 6% |
| Vómitos | 3% | 5% | 4% | 4% | 3% | 3% | 3% |
| METABÓLICO Y NUTRICIONAL | | | | | | | |
| Hipokalemia | 1% | 3% | 1% | 1% | 1% | 1% | <1% |
| Pérdida de peso | 4% | 2% | 1% | 2% | 0% | 2% | 2% |
| SISTEMA MÚSCULO -ESQUELÉTICO | | | | | | | |
| Artralgia | 1% | 4% | 3% | 0% | 9% | <1% | 1% |
| Calambres en las piernas | 1% | 4% | 2% | 2% | 6% | 0% | 0% |
| Trastornos articulares | 4% | 2% | 2% | 2% | 2% | 8% | 6% |
| Sinovitis | 2% | <1% | 1% | 0% | 2% | 4% | 2% |
| Tenosinovitis | 3% | 2% | 0% | 1% | 2% | 5% | 1% |
| SISTEMA NERVIOSO | | | | | | | |
| Vértigo | 4% | 5% | 3% | 6% | 5% | 7% | 6% |
| Cefalea | 7% | 13% | 11% | 12% | 21% | 10% | 8% |
| Parestesia | 2% | 3% | 1% | 1% | 2% | 4% | 3% |
| SISTEMA RESPIRATORIO | | | | | | | |
| Bronquitis | 7% | 5% | 2% | 4% | 7% | 8% | 7% |
| Incremento de la tos | 3% | 4% | 5% | 3% | 6% | 5% | 7% |
| Infección respiratoria | 15% | 21% | 21% | 20% | 32% | 27% | 25% |
| Faringitis | 3% | 2% | 1% | 2% | 1% | 3% | 3% |
| Neumonía | 2% | 3% | 0% | 0% | 1% | 2% | 2% |
| Rinitis | 2% | 5% | 2% | 4% | 3% | 2% | 2% |
| Sinusitis | 2% | 5% | 5% | 0% | 10% | 1% | 1% |
| PIEL Y APÉNDICES | | | | | | | |
| Alopecia | 10% | 9% | 1% | 6% | 6% | 17% | 10% |
| Eczema | 2% | 1% | 1% | 1% | 1% | 3% | 2% |
| Prurito | 4% | 5% | 2% | 3% | 2% | 6% | 2% |
| Rash | 10% | 12% | 7% | 11% | 9% | 11% | 10% |
| Piel seca | 2% | 3% | 2% | 2% | 0% | 3% | 1% |
| SISTEMA UROGENITAL | | | | | | | |
| Infección del tracto urinario | 5% | 5% | 7% | 4% | 2% | 5% | 6% |

¹ Incluye todos los estudios controlados y no controlados realizados con leflunomide.

² El hallazgo de hipertensión arterial como condición preexistente fue importante en todos los grupos tratados con leflunomide en los estudios de fase III. Los análisis de instalación de hipertensión de novo no revelaron diferencias entre los grupos tratados.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

Los siguientes efectos adversos asociados con el uso de leflunomide han sido reportados con frecuencias entre el 1 y el 3% en pacientes tratados por artritis reumatoidea.

Generales: abscesos, vesículas, fiebre, hernia, malestar, dolor, nuchalgia, dolor pelviano.

Sistema cardiovascular: dolor anginoso, migraña, palpitaciones, taquicardia, várices, vasculitis, vasodilatación.

Sistema gastrointestinal, hígado: colelitiasis, colitis, constipación, esofagitis, flatulencia, gastritis, gingivitis, melena, moniliasis oral, faringitis, agrandamiento de glándulas salivales, estomatitis, (o estomatitis aftosa), alteraciones dentarias.

Sistema Endocrino: diabetes mellitus, hipertiroidismo.

Sistema hematopoyético: anemia (incluyendo anemia ferropénica), equimosis.

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de la creatinfosfoquinasa, hiperglucemia, edemas periféricos.

Sistema músculo esquelético: artrosis, necrosis ósea, dolor óseo, bursitis, calambres, mialgia, ruptura tendinosa.

Sistema nervioso: ansiedad, depresión, boca seca, insomnio, neuralgia, neuritis, trastornos del sueño, hiperhidrosis, vértigo.

Aparato respiratorio: asma, disnea, epistaxis, trastornos pulmonares.

Piel y faneras: acné, dermatitis de contacto, dermatitis fúngica, decoloración del cabello, hematoma, herpes simple, herpes zoster, rash maculopapular, alteraciones en uñas, decoloración de la piel, trastornos cutáneos, nódulos cutáneos y subcutáneos, úlceras de piel.

Organos de los sentidos: visión borrosa, cataratas, conjuntivitis, alteraciones oculares, disgeusia.

Sistema urogenital: albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, trastornos menstruales, alteraciones prostáticas, urgencia miccional, moniliasis vaginal.

Alergia: Muy raramente reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.

En la etapa de postcomercialización se reportaron raramente los siguientes efectos adversos:

Generales: infecciones oportunistas, infecciones severas incluyendo sepsis que puede ser fatal.

Gastrointestinales: pancreatitis.

Hematológicos: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.

Hipersensibilidad: angioedema.

Hepáticos: hepatitis, ictericia, colestasis, injuria hepática severa incluyendo insuficiencia hepática y necrosis hepática que pueden ser fatales.

Respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar, que pueden ser fatales.

Sistema nervioso: neuropatía periférica.

Piel y faneras: eritema multiforme, Síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.


Reacciones adversas en pediatría: las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en un grupo de pacientes pediátricos de entre 3 y 17 años tratados por artritis reumatoidea juvenil fueron: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, úlceras orales, infecciones del tracto respiratorio superior, alopecia, cefalea, rash y mareos. Con menor frecuencia se observó anemia, hipertensión, pérdida de peso y elevación de transaminasas.

SOBREDOSIFICACION

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



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

IVAX

7643



fueron consistentes con el perfil de seguridad de leflunomide; las más frecuentes fueron dolor abdominal, náusea, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y rash.

Tratamiento: En el caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral a tres voluntarios sanos, a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas, disminuyó los niveles plasmáticos de M1 aproximadamente en un 40%, en 24 horas, y en un 49 % a 65%, en 48 horas.

La administración de carbón activo (polvo en una suspensión), por vía oral o intubación nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas), ha demostrado reducir las concentraciones plasmáticas del metabolito activo M1 en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas. Estos procedimientos de lavado se podrían repetir si fuera clínicamente necesario.

Estudios realizados tanto con hemodiálisis como con DPAC (diálisis peritoneal ambulatoria crónica) indican que M1, el metabolito primario de leflunomide, es no dializable.

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

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

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

Hospital Fernández: (011) 4801-5555/7767

PRESENTACIONES:

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 25°C y protegido de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.895

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

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Fecha de la última revisión:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
GERENTE GENERAL
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva