



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

### **Disposición**

**Número:** DI-2018-365-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 16 de Enero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2001-000290-17-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000290-17-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

#### **CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 09/01/2018 12:29:39 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-16265-17-1 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LEFLUNOMIDA SANDOZ y nombre/s genérico/s LEFLUNOMIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 29/09/2017 16:52:24, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 29/09/2017 16:52:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 29/09/2017 16:52:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 29/09/2017 16:52:24.

ARTICULO 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.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades

Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000290-17-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.01.16 16:18:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.01.16 16:19:09 -03'00'

## PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

**Leflunomida Sandoz**  
**Leflunomida**  
**20 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **consulte a su médico o farmacéutico.**
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**
- Este medicamento se le ha recetado a usted y **no debe dárselo a otras personas**, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Leflunomida Sandoz y para qué se utiliza
2. Antes de usar Leflunomida Sandoz
3. Uso apropiado de Leflunomida Sandoz
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Leflunomida Sandoz
6. Información adicional

**1. QUÉ ES LEFLUNOMIDA SANDOZ Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Leflunomida Sandoz pertenece a un grupo de medicamentos denominados medicamentos antirreumáticos. Contiene leflunomida como principio activo.

Leflunomida Sandoz 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. ANTES DE USAR LEFLUNOMIDA SANDOZ****No usar Leflunomida Sandoz si**

- si ha padecido alguna vez una reacción **alérgica** a la leflunomida (especialmente una reacción grave en la piel, a menudo acompañada de fiebre, dolor de articulaciones, manchas rojas en la piel, o ampollas, p. ej., síndrome de Stevens-Johnson), al maní, la soja o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- 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**

- (hipoproteïnemia),
- si padece algùn problema que afecte al **sistema inmunitario**, (por ejemplo SIDA),
  - si padece algùn 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.

### Precauciones y advertencias

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Leflunomida Sandoz

- Si está por realizarse un análisis de sangre específico (niveles de calcio). Se pueden detectar falsos niveles bajos de calcio,
- 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 Leflunomida Sandoz pase al semen, se deben utilizar métodos contraceptivos confiables durante el tratamiento con Leflunomida Sandoz. Los varones que deseen tener hijos deben contactar con su médico, quien le podría aconsejar interrumpir el tratamiento con Leflunomida Sandoz y tomar ciertos medicamentos para eliminar leflunomida de forma rápida y suficiente de su organismo. En este caso, será necesario que le realicen un análisis de sangre para asegurar que leflunomida se ha eliminado lo suficiente de su organismo y después, deberá esperar al menos otros 3 meses antes de intentar tener hijos.

Ocasionalmente, leflunomida 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 Leflunomida Sandoz, para monitorizar las células sanguíneas y el hígado. Su médico deberá también controlar su presión sanguínea regularmente ya que leflunomida puede producir un aumento de la presión sanguínea.

Consulte a su médico si experimenta diarrea crónica de origen desconocido. Puede que le realicen pruebas adicionales para establecer un diagnóstico diferencial.

### Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de leflunomida en niños ni en adolescentes menores de 18 años.

### Uso de Leflunomida Sandoz y otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar 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 medicamentos 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), ciprofloxacina 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 leflunomida absorbida por el cuerpo.

Si está tomando un medicamento **antiinflamatorio** no esteroideo (AINEs) y/o **corticosteroides**, puede continuar tomándolos después de iniciar el tratamiento con Leflunomida Sandoz.

#### **Vacunas**

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

#### **Toma de Leflunomida Sandoz con alimentos, bebida y alcohol**

Leflunomida Sandoz puede tomarse con o sin alimentos.

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

#### **Embarazo y lactancia**

**No** tome Leflunomida Sandoz si está o cree que puede estar **embarazada**. Si está embarazada o se queda embarazada mientras está tomando leflunomida, aumenta el riesgo de tener un niño con malformaciones graves. Las mujeres en edad fértil no deben tomar leflunomida sin utilizar medidas de contracepción confiables.

Informe a su médico si planea quedar embarazada después de interrumpir el tratamiento con Leflunomida Sandoz, puesto que, antes de quedar embarazada, es necesario asegurarse de que no quedan restos de leflunomida en su cuerpo. La eliminación del medicamento del organismo puede tardar hasta 2 años. Este intervalo de tiempo puede reducirse a unas pocas semanas tomando ciertos medicamentos que aceleran la eliminación de leflunomida del organismo.

En cualquier caso, antes de quedar embarazada, deberá realizarse un análisis de sangre para confirmar que leflunomida se ha eliminado adecuadamente de su organismo y una vez realizado este análisis, deberá esperar al menos 1 mes antes de quedar embarazada.

Para más información sobre las pruebas de laboratorio, contacte con su médico.

Si usted sospecha que pudiera estar embarazada durante el tratamiento con leflunomida 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 leflunomida rápida y adecuadamente de su organismo, y así disminuir el riesgo para su hijo.

**No** tome este medicamento mientras se encuentre en **periodo de lactancia**, puesto que leflunomida pasa a la leche materna.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Leflunomida Sandoz 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.

#### **Leflunomida Sandoz contiene lactosa y lecitina de soja.**

- Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- Si es alérgico al maní o a la soja, no use este medicamento.

### **3. USO APROPIADO DE LEFLUNOMIDA SANDOZ**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico o farmacéutico. La dosis inicial habitual de leflunomida es de 100 mg una vez al día durante los tres primeros días. Después de esto, la mayoría de las personas necesitan:

- Para la artritis reumatoide: 10 mg o 20 mg de leflunomida una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Para la artritis psoriásica: 20 mg de leflunomida 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 o 6 meses de tratamiento.

Por lo general, Leflunomida Sandoz debe tomarse durante períodos de tiempo prolongados.

#### **Si toma más Leflunomida Sandoz del que debe**

En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte inmediatamente a su médico. De ser posible, lleve las pastillas o la caja con usted para mostrarle al médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

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

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

**Si olvidó tomar Leflunomida Sandoz**

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.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

Informe a su médico **inmediatamente** y deje de tomar Leflunomida Sandoz:

- si se siente **débil**, aturdido o mareado, o tiene **dificultad al respirar**, ya que estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave,
- si le aparecen **erupciones en la piel** o **úlceras en la boca**, ya que 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 **moretones**, ya que 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 la piel), ya que 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** ya que estos pueden indicar problemas de los pulmones (enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar),
- hormigueo inusual, debilidad o dolor en las manos o en los pies, ya que 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,
- colitis,
- 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).

También pueden producirse, con frecuencia no conocida, otros efectos adversos tales como insuficiencia renal, descenso de los niveles de ácido úrico en sangre, hipertensión pulmonar, infertilidad masculina (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.

**5. CONSERVACIÓN DE LEFLUNOMIDA SANDOZ**

Conservar a temperatura menor a 30°C.

**6. INFORMACIÓN ADICIONAL****Fórmula**

Cada comprimido recubierto de Leflunomida 20 mg contiene:  
Leflunomida 20,0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 160,0 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 10,0 mg; Ácido Tartárico 6,0 mg; Laurilsulfato de sodio 1,0 mg; Estearato de magnesio 3,0 mg; Lecitina de Soja 0,12 mg; Alcohol polivinílico 2,7312 mg; Talco 1,20 mg; Dióxido de titanio 1,92 mg; Goma xanthan 0,0288 mg.

**Presentaciones**

1 frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

"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"

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° ...

Elaborado en:

Haupt Pharma Münster GmbH, Schleebrüggenkamp 15, 48159 Münster, Alemania

Acondicionado en:

Salutas Pharma GmbH, Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Alemania

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz: **0800-555-2246 (OPCION 2)**.

Última revisión: Septiembre 2017 (CDS 07/2017). Aprobado por Disposición N° .....



MAURICIO Paola



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE PROSPECTO****Leflunomida Sandoz****Leflunomida****20 mg**

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de Leflunomida 20 mg contiene:

Leflunomida 20,0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 160,0 mg; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución 10,0 mg; Ácido Tartárico 6,0 mg; Laurilsulfato de sodio 1,0 mg; Estearato de magnesio 3,0 mg; Lecitina de Soja 0,12 mg; Alcohol polivinílico 2,7312 mg; Talco 1,20 mg; Dióxido de titanio 1,92 mg; Goma xanthan 0,0288 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

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

**INDICACIONES**

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

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

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

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

**CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos,

Código ATC: L04AA13.

**Propiedades farmacodinámicas***Farmacología humana*

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

*Farmacología animal*

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

de la leflunomida en modelos de enfermedad autoinmune en animales se obtienen si se administra en las fases iniciales de la evolución (progresión) de la enfermedad.

In vivo, la leflunomida se metaboliza rápidamente y casi por completo al metabolito activo in Vitro A771726, que se supone que es el responsable del efecto terapéutico.

#### *Artritis reumatoide*

Se ha demostrado la eficacia de leflunomida en el tratamiento de la artritis reumatoide en 4 ensayos clínicos controlados (1 en fase II y 3 en fase III). En el ensayo YU203 en fase II, se aleatorizaron 402 sujetos con artritis reumatoide activa para recibir placebo (n=102), 5 mg de leflunomida (n=95), 10 mg de leflunomida (n=101) o 25 mg/día de leflunomida (n=104). La duración del tratamiento fue de 6 meses.

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

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

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

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

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

Leflunomida, administrada diariamente en una dosis mínima de 10 mg (10 a 25 mg en el ensayo YU203, 20 mg en los ensayos MN301 y US301) resultó estadísticamente superior al placebo reduciendo signos y síntomas de la artritis reumatoide en los tres ensayos controlados con placebo. Las tasas de respuesta del ensayo YU203 según el ACR (American College of Rheumatology) fueron 27,7% para placebo, 31,9% para leflunomida 5 mg, 50,5% para leflunomida 10 mg y 54,5% para leflunomida 25 mg/día. En los ensayos fase III las tasas de respuesta ACR para leflunomida 20 mg/día versus placebo, fueron 54,6% vs. 28,6% (ensayo MN301) y 49,4% vs. 26,3% (ensayo US301). Después de 12 meses de tratamiento activo, las tasas de respuesta ACR en los pacientes tratados con leflunomida fueron del 52,3% (ensayos MN301/303), 50,5% (ensayo MN302) y 49,4% (ensayo US301), comparado con la tasa de respuesta de la sulfasalazina que fue del 53,8% (ensayos MN301/303) y del metotrexato 64,8% (ensayo MN302) y 43,9% (ensayo US301). En el ensayo MN302 la leflunomida fue significativamente menos efectiva que metotrexato. Sin embargo, en el ensayo US301 no se observaron diferencias significativas entre leflunomida y metotrexato en las variables primarias de eficacia. No se observaron diferencias entre leflunomida y sulfasalazina (ensayo MN301). El efecto del tratamiento con leflunomida fue evidente después de aproximadamente un mes de tratamiento, se estabilizó entre 3 a 6 meses y continuó a lo largo del curso del tratamiento.

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y de no inferioridad, comparó la eficacia relativa de dos dosis diarias de mantenimiento diferentes de leflunomida, 10 y 20 mg. De los resultados se puede concluir que la eficacia de la dosis de mantenimiento de 20 mg fue más favorable aunque, por otro lado, los resultados de seguridad favorecieron la dosis de mantenimiento de 10 mg diarios.

#### *Población pediátrica*

Se ha realizado un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo para estudiar el efecto de la administración de leflunomida en 94 pacientes (47 por brazo) con artritis reumatoide juvenil de evolución poliarticular. Los pacientes se reclutaron con un rango de edad entre 3-17 años, con artritis reumatoide juvenil de evolución poliarticular independientemente del tipo de inicio de la enfermedad y no tratados previamente con metotrexato o leflunomida. En este ensayo, la dosis inicial y de mantenimiento de leflunomida se basó en tres categorías de pesos: < 20 kg, 20-40 kg y > de 40 kg. Después de 16 semanas de tratamiento, la diferencia en las tasas de respuesta fue estadísticamente significativa a favor del metotrexato, siguiendo la definición de mejoría de la artritis reumatoide juvenil Q30 % ( $p=0.02$ ) (ARJ "Definition of improvement" (DOI)). En los pacientes que respondieron al tratamiento, esta respuesta se mantuvo durante 48 semanas. El perfil de efectos adversos de leflunomida y metotrexato parece ser similar, pero la dosis utilizada en pacientes de bajo peso produjo una exposición relativamente baja. Estos datos no permiten recomendar una dosis segura y eficaz en esta población.

#### *Artritis psoriásica*

La eficacia de leflunomida se demostró en el ensayo 3L01, doble ciego, controlado, aleatorizado, en el que se administró 20 mg al día de leflunomida a 188 pacientes con artritis psoriásica. La duración del tratamiento fue de 6 meses. La administración de 20 mg diarios de leflunomida resultó significativamente superior a placebo en la reducción de los síntomas de la artritis en pacientes con artritis psoriásica. Después de 6 meses de tratamiento y siguiendo el criterio de respuesta del tratamiento de la Artritis Psoriásica (PsARC), el 59 % de los pacientes en el grupo de leflunomida respondió, frente al 29,7 % en grupo placebo ( $p<0,0001$ ). El efecto de la leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

#### *Estudios post-comercialización*

Un estudio aleatorizado evaluó la tasa de eficacia clínica en pacientes no tratados previamente con DMARD ( $n = 121$ ) con AR inicial, que recibieron ya sea 20 mg o 100 mg de leflunomida en dos grupos paralelos durante el periodo doble ciego inicial de tres días. El periodo inicial fue seguido por un período de mantenimiento no enmascarado de tres meses, durante el cual ambos grupos recibieron diariamente 20 mg de leflunomida. No se observó un incremento general del beneficio en la población estudiada con el uso de un régimen con dosis de carga. Los datos de seguridad obtenidos de ambos grupos de tratamiento fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de leflunomida, sin embargo, la incidencia de eventos adversos gastrointestinales y de enzimas hepáticas elevadas tendió a ser mayor en los pacientes que recibieron la dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

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

#### *Absorción*

Los datos de excreción del ensayo con <sup>14</sup>C indican que al menos se absorbe de un 82 a un 95 % de la dosis. El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos máximos pueden aparecer entre 1 hora y 24 horas tras la administración única. Leflunomida puede administrarse con la comida ya que el grado de absorción es comparable tanto si se administra en ayunas como con las comidas. Teniendo en cuenta que la semivida de A771726 es larga (aproximadamente 2 semanas), en los ensayos clínicos se utilizó una dosis de carga de 100 mg durante 3 días para facilitar la rápida obtención de los niveles estacionarios de A771726. Sin una dosis de carga, se estima que la obtención de los niveles plasmáticos estacionarios puede requerir cerca de dos meses de dosificación. En ensayos a dosis múltiples en pacientes con artritis reumatoide, los parámetros farmacocinéticos de A771726 fueron lineales en el rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos ensayos, el efecto clínico se relacionó con la concentración plasmática de A771726 y la dosis diaria de leflunomida. Con una dosis de 20 mg/día, la concentración plasmática media de A771726 en el estado estacionario es de aproximadamente 35 µg/ml. En el estado estacionario, los niveles plasmáticos se acumularon aproximadamente 33 a 35 veces en comparación con la dosis única.

#### *Distribución*

En el plasma humano, A771726 se une extensamente a proteínas (albúmina). La fracción de A771726 no ligada a proteínas es de, aproximadamente, el 0,62 %. La unión de A771726 es lineal en el rango de concentración terapéutico. La unión de A771726 aparece ligeramente reducida y más variable en el plasma de pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. El hecho de que A771726 se una extensamente a las proteínas puede originar el desplazamiento de otros fármacos altamente ligados. Sin embargo, los estudios in vitro de interacción con warfarina en la unión a las proteínas plasmáticas a concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron ninguna interacción. Estudios similares muestran que el ibuprofeno y el diclofenaco no desplazan al A771726, mientras que la tolbutamida produce un incremento de 2 o 3 veces en la fracción no unida a proteínas del metabolito A771726. Este metabolito desplaza de su unión a proteínas al ibuprofeno, diclofenaco y tolbutamida, aunque la fracción no ligada de estos fármacos se incrementa solamente entre un 10 % y un 50 %. No hay indicios de que estos efectos sean clínicamente relevantes. En consistencia con la importante unión a proteínas, A771726 tiene un volumen de distribución aparente bajo (aproximadamente 11 litros). No hay una captación preferencial en los eritrocitos.

#### *Biotransformación*

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

#### *Eliminación*

La eliminación de A771726 es lenta y se caracteriza por un aclaramiento aparente de aproximadamente 31 ml/h. La semivida de eliminación en pacientes es de aproximadamente 2 semanas. Tras la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad fue igualmente excretada en orina y heces, probablemente por eliminación biliar y urinaria. A771726 fue aún detectable en orina y heces 36 días después de una administración única. Los principales metabolitos en orina fueron compuestos glucurónidos derivados de leflunomida

(principalmente en las muestras de 0 a 24 horas) y un ácido oxalínico derivado de A771726. El principal componente en heces fue A771726.

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

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

Los resultados de los análisis farmacocinéticos del ensayo en esta población han demostrado que los pacientes pediátricos con un peso corporal  $\leq 40$  kg tienen una exposición sistémica reducida (medida con C<sub>ss</sub>) de A771726 comparados con pacientes adultos con artritis reumatoide.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

### **POSOLOGÍA - DOSIFICACIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

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

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

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

#### **Posología**

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

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

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

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

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

#### *Población pediátrica*

No se recomienda la utilización de leflunomida en pacientes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la eficacia y la seguridad en la artritis reumatoide juvenil (ARJ).

#### **Forma de administración**

Los comprimidos de leflunomida deben ingerirse enteros con suficiente líquido. La ingesta de alimentos no modifica la absorción de la leflunomida.

#### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

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

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

Para consultar el procedimiento para realizar el periodo de lavado en caso de embarazo tanto deseado como no planificado.

#### **Reacciones hepáticas**

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

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

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

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

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

Dado que el metabolito activo de la leflunomida, A771726, se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina vía metabolismo hepático y secreción biliar, es esperable que los niveles plasmáticos de A771726 se incrementen en pacientes con hipoproteinemia. Leflunomida está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia grave o afectación grave de la función hepática.

### **Reacciones hematológicas**

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

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

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

### **Combinaciones con otros tratamientos**

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

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

### **Cambio a otros tratamientos**

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

De forma similar, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hematotóxicos (por ejemplo: metotrexato) puede producir un aumento de los efectos adversos; por tanto, debe considerarse cuidadosamente si se inicia el tratamiento con leflunomida teniendo en

cuenta el beneficio/riesgo que se espere alcanzar y se recomienda una monitorización más cuidadosa en la fase inicial tras el cambio.

#### **Reacciones cutáneas**

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

Se han notificado pocos casos de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica y de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de las mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse el tratamiento con leflunomida y con cualquier otro tratamiento con el que se pueda asociar e iniciar inmediatamente el procedimiento para realizar un periodo de lavado de leflunomida. En estos casos es esencial llevar a cabo un periodo de lavado completo. En estos casos está contraindicada la reexposición a leflunomida.

Tras el uso de leflunomida se ha notificado psoriasis pustular así como empeoramiento de la psoriasis. Debe considerarse la interrupción del tratamiento teniendo en cuenta la enfermedad del paciente y sus antecedentes.

#### **Infecciones**

Se sabe que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras como la leflunomida, pueden producir que los pacientes sean más susceptibles a las 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, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y realizar un procedimiento de lavado, tal como se describe más adelante.

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

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar si los pacientes tienen tuberculosis activa o inactiva (latente), de acuerdo a las recomendaciones locales. Esto puede incluir la historia clínica, el posible contacto previo con la tuberculosis, y/o un examen adecuado como radiografía pulmonar, prueba de la tuberculina y/o ensayo de liberación del interferón gamma, según corresponda. Los médicos deben tener en cuenta el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes con enfermedades graves o inmunodeprimidos. Los pacientes con antecedentes de tuberculosis deben ser controlados debido a la posibilidad de reactivación de la infección.

#### **Reacciones respiratorias**

Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial, así como casos aislados de hipertensión pulmonar. El riesgo de su aparición puede aumentar en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es una alteración potencialmente fatal, que puede aparecer de forma aguda durante la terapia. Síntomas pulmonares, como tos y disnea pueden ser una razón para interrumpir el tratamiento y para realizar un estudio, si se considera apropiado.

#### **Neuropatía periférica**

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con leflunomida. La mayoría de pacientes mejoraron tras la interrupción de leflunomida. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la resolución, es decir, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y otros tuvieron síntomas persistentes. Una edad superior a 60 años, medicamentos neurotóxicos concomitantes y diabetes pueden aumentar el riesgo de neuropatía periférica. Si

un paciente en tratamiento con leflunomida desarrolla neuropatía periférica, se debe considerar la interrupción del tratamiento con leflunomida y realizar un procedimiento de eliminación del medicamento.

#### **Presión sanguínea**

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

#### **Colitis**

Se han notificado casos de colitis, incluyendo colitis microscópica, en pacientes tratados con leflunomida. En pacientes que reciben tratamiento con leflunomida y presentan una diarrea crónica de origen desconocido, deberán realizarse los procedimientos diagnósticos adecuados.

#### **Fertilidad (recomendaciones para los hombres)**

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

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

En 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 periodo de lavado**

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

#### **Interferencia con la determinación de los niveles de calcio ionizado**

La medición de los niveles de calcio ionizado podría mostrar valores falsamente disminuidos bajo tratamiento con leflunomida y / o teriflunomida (el metabolito activo de la leflunomida) dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado utilizado (por ejemplo, analizador de gases sanguíneos). Por lo tanto, la plausibilidad de la disminución de los niveles de calcio ionizado debe ser cuestionada en pacientes bajo tratamiento con leflunomida o teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración de calcio sérico ajustada a la albúmina total.

#### **Información sobre los componentes de Leflunomida Sandoz**

Leflunomida Sandoz contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración reciente o el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos o hematotóxicos, así como la administración de dichos fármacos tras el tratamiento con leflunomida sin un período de lavado, puede suponer un aumento de los efectos adversos (ver también las pautas relativas a la combinación con otros tratamientos). Por tanto, se recomienda una monitorización rigurosa de los parámetros de enzimas hepáticas y hematológicas 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 se resolvieron manteniendo la administración de los dos fármacos y en 3 pacientes se resolvieron al interrumpir el tratamiento con leflunomida. En otros 5 pacientes se observó una elevación de las enzimas hepáticas superior a 3 veces los valores normales. Todas las elevaciones se resolvieron, en 2 pacientes con la continuación de ambos fármacos y en 3 pacientes tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.

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

#### *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 vivas atenuadas. Cuando se considere la administración de vacunas vivas atenuadas tras la finalización del tratamiento con leflunomida, se debe tener en cuenta que la leflunomida posee una semivida larga.

#### *Warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos*

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

#### *AINEs/Corticosteroides*

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

#### **Efecto de otros medicamentos en leflunomida:**

##### *Colestiramina o carbón activado*

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activo en polvo, ya que se produciría un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de la leflunomida). Es posible que esto se deba a la interrupción del ciclo enterohepático y/o 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 40%, mientras que el AUC no varió significativamente. El mecanismo de este efecto no está claro.

#### **Efecto de leflunomida en otros medicamentos:**

##### *Anticonceptivos orales*

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

Se realizaron los siguientes estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con A771726 (principal metabolito activo de leflunomida). No pueden excluirse interacciones similares fármaco-fármaco para leflunomida a las dosis recomendadas, los siguientes resultados de los estudios y recomendaciones deben ser considerados en pacientes tratados con leflunomida:

##### *Efecto en repaglinida (sustrato de CYP2C8)*

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

##### *Efecto en cafeína (sustrato de CYP1A2)*

Dosis repetidas de A771726 disminuyeron la C<sub>max</sub> media 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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. Otros sustratos de BCRP (por ej.: metotrexato, topotecán, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y de la familia OATP especialmente inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por 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 etinilestradiol y 0,15 mg levonorgestrel)*

Dosis repetidas de A771726 aumentaron la C<sub>max</sub> media y AUC<sub>0-24</sub> (1,58 y 1,54 veces, respectivamente) de etinilestradiol y la C<sub>max</sub> media y AUC<sub>0-24</sub> (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 tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, indicando que A771726 no es un inhibidor ni un inductor de CYP2C9. Sin embargo, se observó una disminución del 25% en el pico del INR (international normalised ratio) cuando se administró conjuntamente A771726 con warfarina, comparado con la administración de warfarina sola. Por tanto, cuando se administre conjuntamente con warfarina, se recomienda el seguimiento y monitorización del INR.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

*Embarazo*

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

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

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

En un pequeño estudio prospectivo en mujeres (n=64) que quedaron embarazadas de forma no intencionada mientras estaban tomando leflunomida durante un periodo de no más de tres semanas después de la concepción y seguido de un procedimiento de eliminación del producto, no se observaron diferencias significativas (p=0.13) en la tasa global de los principales defectos estructurales (5,4%) comparada con cualquiera de los grupos de comparación (el 4,2% en el grupo en el que se presenta la enfermedad [n=108] y el 4,2% en mujeres sanas embarazadas [n=78]).

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

#### *Período de espera*

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

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

#### *Período de lavado*

Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida:

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

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

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

Tanto la colestiramina como el carbón activo en polvo pueden modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, por lo que la contracepción con anticonceptivos orales no está garantizada durante el período de lavado con colestiramina o carbón activo en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

#### *Lactancia*

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

#### *Fertilidad*

Los resultados en estudios de fertilidad en animales no mostraron efectos en la fertilidad de hembras o machos, pero se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos en estudios de toxicidad de dosis repetidas.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes con estados de inmunodeficiencia grave, por ejemplo, SIDA.
- Pacientes con afectación significativa de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia importante debida a causas distintas de la artritis reumatoide o psoriásica.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica de la que se dispone en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteïnemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.
- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo mientras los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

### **EFFECTOS ADVERSOS**

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento con leflunomida son: aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel, tenosinovitis, incremento de creatinfosfoquinasa (CPK), anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente 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  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

#### *Infecciones e infestaciones*

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

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

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

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

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Frecuentes: leucopenia (leucocitos  $> 2$  G/l)

Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia leve (plaquetas  $< 100$  G/l)

Raras: pancitopenia (probablemente mediada por un mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucocitos < 2 G/l), eosinofilia  
Muy raras: agranulocitosis

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

#### *Trastornos del sistema inmunológico*

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

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Frecuentes: incremento de CPK  
Poco frecuentes: hipopotasemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia  
Raras: incremento de LDH  
Frecuencia no conocida: hipouricemia

#### *Trastornos psiquiátricos*

Poco frecuentes: ansiedad

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes: parestesia, cefalea, mareo, neuropatía periférica

#### *Trastornos cardíacos*

Frecuentes: leve aumento de la presión arterial  
Raras: aumento grave de la presión arterial

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal  
Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar

#### *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: colitis, incluida colitis microscópica como la colitis linfocítica o la colitis colágena, 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: daño hepático grave, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que pueden llegar a ser mortales

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

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

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

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

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Frecuentes: tenosinovitis

Poco frecuentes: rotura de tendón

*Trastornos renales y urinarios*

Frecuencia no conocida: fallo renal

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

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

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

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

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### **Síntomas**

Se han notificado casos de sobredosis crónica en pacientes en tratamiento con una dosis diaria de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada de leflunomida, y casos de sobredosis aguda en adultos y niños. No se observaron reacciones adversas en la mayoría de los casos notificados de sobredosis. Las reacciones adversas fueron coherentes con el perfil de seguridad de leflunomida; las más frecuentes fueron dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción.

### **Tratamiento**

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

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

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

## **PRESENTACIÓN**

1 frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura menor a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Elaborado en:

Haupt Pharma Münster GmbH, Schleebrüggenkamp 15, 48159 Münster, Alemania

Acondicionado en:

Salutas Pharma GmbH, Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Alemania

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:  
**0800-555-2246 (OPCION 2).**

Última revisión: Septiembre 2017 (CDS 07/2017). Aprobado por Disposición N° .....



MAURICIO Paola



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ETIQUETA****Leflunomida Sandoz****Leflunomida****20 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

**Contenido:** 30 comprimidos recubiertos**Fórmula:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomida 20,0 mg

Excipientes: c.s.

E.M.A.M.S. Certificado N° \_\_\_\_\_.

Conservar a temperatura menor a 30°C.

Lote:

Vto.:



MAURICIO Paola

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE RÓTULOS**

**Leflunomida Sandoz**  
**Leflunomida**  
**20 mg**  
Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

**Contenido:** 1 frasco con 30 comprimidos recubiertos**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomida 20,0 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato; Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución; Ácido Tartárico; Laurilsulfato de sodio; Estearato de magnesio; Lecitina de Soja; Alcohol polivinílico; Talco; Dióxido de titanio; Goma xanthan.

**Posología:** Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura menor a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° \_\_\_\_\_.

Elaborado en:

**Haupt Pharma Münster GmbH**, Schleebrüggenkamp 15, 48159 Münster, Alemania

Acondicionado en:

**Salutas Pharma GmbH**, Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Alemania

Importado por:

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 (C1429DUC)

Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Información médica, reclamos técnicos o reporte de eventos adversos de productos Sandoz:

**0800-555-2246 (OPCION 2).**

Lote:

Vto:



MAURICIO Paola

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

23 de enero de 2018

**DISPOSICIÓN N° 365**

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

**CERTIFICADO N° 58617**

**TROQUELES**

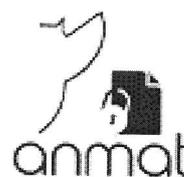
**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000290-17-7**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

LEFLUNOMIDA 20 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

650639



**SORRENTINO LLADO Yamila**  
Ayelen  
CUIL 27319639956

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA  
Página 1 de 1

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Buenos Aires, 16 DE ENERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 365**

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

**CERTIFICADO N° 58617**

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**

Titular de especialidad medicinal: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7209

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LEFLUNOMIDA SANDOZ

Nombre Genérico (IFA/s): LEFLUNOMIDA

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
LEFLUNOMIDA 20 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA MONOHIDRATO 160 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA DE BAJO GRADO DE SUSTITUCION 10 mg NÚCLEO 1
ACIDO TARTARICO 6 mg NÚCLEO 1
LAURILSULFATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,7312 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,92 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,2 mg CUBIERTA 1
LECITINA DE SOJA 0,12 mg CUBIERTA 1
GOMA XANTHAN 0,0288 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA13

Acción terapéutica: El metabolito activo de la leflunomida inhibe a la enzima

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

dihidroorotato deshidrogenasa humana (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: La leflunomida está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con: • Artritis reumatoide activa como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (FARME), • Artritis psoriásica activa.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
HAUPT PHARMA MÜNSTER GMBH	SCHLEEBRÜGGENKAMP 15	MÜNSTER	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SALUTAS PHARMA GMBH	OTTO-VON-GUERICKE-ALLEE 1	BARLEBEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SALUTAS PHARMA GMBH	OTTO-VON-GUERICKE-ALLEE 1	BARLEBEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

##### d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------	---------	---------------------------------------	-----------------------------	------------------------

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

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

Expediente N°: 1-0047-2001-000290-17-7



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA