



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

DISPOSICIÓN N° 3629

BUENOS AIRES, 10 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005136-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

g Que por las presentes actuaciones DONATO ZURLO Y CIA SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.



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

DISPOSICIÓN N° 3629

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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 precedentemente citadas.

Que la Dirección 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.



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

DISPOSICIÓN N° 3629

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

J
~
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 A.T.F. y nombre/s genérico/s LEFLUNOMIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por DONATO ZURLO Y CIA SRL, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma



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

DISPOSICIÓN N°
3629

ARTICULO 4º - 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 5º- 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 y de control correspondiente y presentar el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma DONATO ZURLO Y CIA SRL deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 8º - 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.



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

DISPOSICIÓN N° 3629

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-005136-11-7

DISPOSICIÓN N°:

3629

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3629**

Nombre comercial: LEFLUNOMIDA A.T.F.

Nombre/s genérico/s: LEFLUNOMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO N° 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEFLUNOMIDA A.T.F.

Clasificación ATC: L04AA13.

Indicación/es autorizada/s: LA LEFLUNOMIDA ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA COMO UN FÁRMACO ANTIRREUMÁTICO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD (FARME) Y PARA LA ARTRITIS PSORIÁSICA ACTIVA. EL TRATAMIENTO RECIENTE O CONCOMITANTE CON FARMES HEPATOTOXICOS O HEMATOTOXICOS (POR



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

3629

EJEMPLO METOTREXATO) PUEDE PRODUCIR UN AUMENTO DEL RIESGO DE APARICIÓN DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES POR TANTO, EN ÉSTOS CASOS, EL INICIO DEL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDA DEBE CONSIDERARSE EN FUNCION DEL BALANCE BENEFICIO/RIESGO.

Concentración/es: 100.00 mg de LEFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEFLUNOMIDA 100.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.00 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 23.50 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 276.00 mg, POVIDONA K 30 30.00 mg, OPADRY II 25.00 mg, ALMIDON DE MAIZ 117.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 3, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 3, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.



3629

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEFLUNOMIDA A.T.F.

Clasificación ATC: L04AA13.

Indicación/es autorizada/s: LA LEFLUNOMIDA ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA COMO UN FÁRMACO ANTIRREUMÁTICO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD (FARME) Y PARA LA ARTRITIS PSORIÁSICA ACTIVA. EL TRATAMIENTO RECIENTE O CONCOMITANTE CON FARMES HEPATOTOXICOS O HEMATOTOXICOS (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 FUNCION DEL BALANCE BENEFICIO/RIESGO.

Concentración/es: 20.00 mg de LEFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEFLUNOMIDA 20.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.00 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 4.70 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 55.20 mg, POVIDONA K 30 6.00 mg, OPADRY II 5.00 mg, ALMIDON DE MAIZ 23.40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



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

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

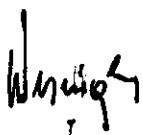
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **3629**


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



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

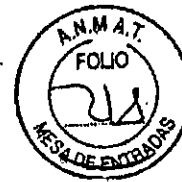
ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3629

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



Proyecto de Prospecto

LEFLUNOMIDA A.T.F.
LEFLUNOMIDA 20 mg y 100 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada comprimido recubierto de 20 mg. contiene:

Leflunomida	20,00 mg.
Lactosa monhidrato	55,20 mg.
Almidón de maíz	23,40 mg.
Povidona K30	6,00 mg.
Almidón glicolato de sodio	4,70 mg.
Estearato de magnesio	1,00 mg.
Opadry II	5,00 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg. contiene:

Leflunomida	100,00 mg.
Lactosa monhidrato	276,00 mg.
Almidón de maíz	117,00 mg.
Povidona K30	30,00 mg.
Almidón glicolato de sodio	23,50 mg.
Estearato de magnesio	5,00 mg.
Opadry II	25,00 mg

Acción Terapéutica:

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

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.

Acción Farmacológica :

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

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 (¹⁴C-leflunomida) en tres voluntarios sanos, no se

Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
 MARIA CRISTINA DONATO
 Socio Gerente

DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
 NESTOR EDUARDO ALVAREZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 A.N. 1473



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 ^{14}C , indican que al menos se absorbe de un 82 a un 95 % de la dosis. El tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos máximos pueden aparecer entre 1 hora y 24 horas tras la administración única. 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 las concentraciones plasmáticas de A771726 y la dosis diaria de leflunomida. Con una dosis de 20 mg/día, las concentraciones plasmáticas medias de A771726 en el estado estacionario es de aproximadamente 35 g/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 las proteínas (albúmina). La fracción de A771726 no ligada a proteínas es de, aproximadamente, el 0,62 %. La unión de A771726 es lineal en el rango de concentración terapéutico. La unión de A771726 aparece ligeramente reducida y más variable en el plasma de pacientes con artritis reumatoide o insuficiencia renal crónica. El hecho de que A771726 se una extensamente a las proteínas, puede originar el desplazamiento de otros fármacos altamente ligados. Sin embargo, los estudios in vitro de interacción con warfarina en la unión a las proteínas plasmáticas a concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron ninguna interacción. 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 a 13 litros). No hay una captación preferencial en los eritrocitos.

Metabolismo: Leflunomida se metaboliza a un metabolito principal (A771726) y otros muchos metabolitos menores incluyendo a TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de leflunomida a A771726 y el metabolismo subsecuente de A771726 no están controlados por un único 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, los enzimas CYP están involucrados 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

Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARÍA CRISTINA DONATO
Socio Gerente

DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ALVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14546



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 oxálico 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 sección 4.9). Se considera que esto puede deberse a un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o a la interrupción del ciclo enterohepático.

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

Farmacocinética en 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.

Farmacocinética en pediatría: Se ha estudiado la farmacocinética de A771726 después de la administración de leflunomida por vía oral en 73 pacientes pediátricos con artritis reumatoide infantil poliarticular (artritis reumatoide juvenil o ARJ) en un rango de edad comprendido entre 3 y 17 años. Los resultados de los análisis farmacocinéticos del ensayo en esta población han demostrado que los pacientes pediátricos con un peso corporal 40 kg tienen una exposición sistémica reducida (medida con C_{ss}) de A771726 comparados con pacientes adultos con artritis reumatoide (ver sección 4.2).

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

Posología y modo de administración :

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

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

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).

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

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

Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARÍA CRISTINA DONATO
Socio Gerente

DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ÁLVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 4549



El tratamiento con leflunomida se inicia con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días. La dosis de mantenimiento recomendada para artritis reumatoide es de 10 mg a 20 mg de leflunomida una vez al día. El tratamiento de los pacientes se puede iniciar con 10 mg o con 20 mg de leflunomida dependiendo de la gravedad (actividad) de la enfermedad. La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg una vez al día para pacientes con artritis psoriásica. 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.

Administración

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con historial previo de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) 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 hipoproteinemia 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 (ver sección 4.6).

Advertencias y Precauciones:

Leflunomida solo debe administrarse a los pacientes bajo supervisión médica.

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, 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.

Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARIA CRISTINA DONATO
Socio Gerente

DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NESTOR EDUARDO ALVAREZ
DIRECTOR TECNICO
M.N. 14549



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 (ver sección 4.3).

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 aquellos con riesgo de supresión de la médula ósea, es mayor el riesgo de aparición de alteraciones hematológicas. En estos casos, se debe considerar un periodo de lavado (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.

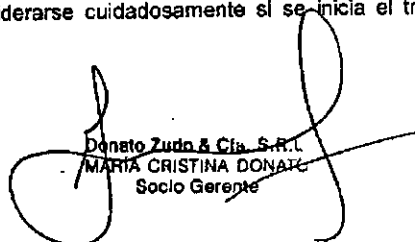
En el caso de que se produzcan reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe suspender el tratamiento con Leflunomida y con cualquier medicación concomitante mielosupresora e iniciar el procedimiento para realizar un periodo de lavado de leflunomida.

Combinaciones con otros tratamientos: Hasta el momento no se ha estudiado 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 (a excepción del metotrexato, ver sección 4.5). 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).

Se recomienda precaución en la administración de leflunomida junto con otros fármacos metabolizados por CYP2C9 distintos a los AINEs, como fenitoína, warfarina, femprocumon y tolbutamida.

Cambio a otros tratamientos: 19 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


Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARIA CRISTINA DONATO
Socio Gerente


DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ÁLVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 14549



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 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 otra medicación con la 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

Infecciones: Es sabido que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras - como la leflunomida- pueden producir que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. En los pacientes tratados con estos medicamentos, las infecciones pueden ser graves y por tanto, pueden requerir un tratamiento precoz y enérgico. En caso de que se presentara una infección grave no controlada, podría ser preciso la interrupción del tratamiento con leflunomida y el seguimiento del procedimiento para realizar un periodo de lavado, tal como se describe más adelante. Los pacientes positivos a la reacción de tuberculina deberán ser controlados estrechamente, debido al riesgo de reactivación de la tuberculosis.

Reacciones respiratorias: Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos 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.

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

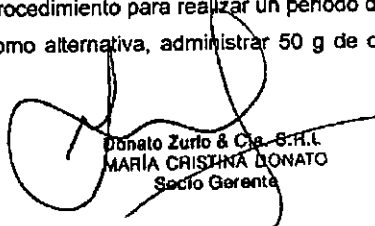
Procreación (recomendaciones para los hombres)

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

No existen datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada a través del varón. A pesar de ello, no se han realizado estudios en animales para evaluar este posible riesgo. Para minimizar este posible riesgo, los hombres que deseen tener descendencia, deben considerar el suspender el uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante 11 días ó 50 g de carbón activo en 20 polvo, 4 veces al día, durante 11 días.

En cualquier 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


Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARIA CRISTINA DONATO
Socio Gerente


DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ÁLVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14549



duración de un periodo de lavado completo es de 11 días. La duración se puede modificar dependiendo de variables clínicas o de laboratorio.

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

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 periodo de lavado, puede suponer un aumento de los efectos adversos. Por tanto, se recomienda una monitorización rigurosa de los parámetros de enzimas hepáticas y hematológicos en la fase inicial después del cambio.

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.

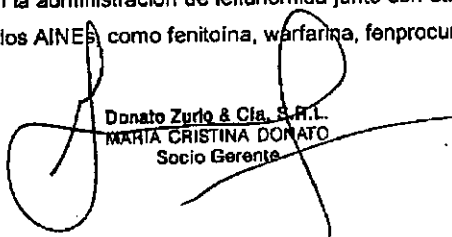
En pacientes con artritis reumatoide, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre leflunomida (10 20 mg/día) y metotrexato (10 25 mg/semana).

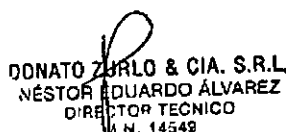
Se recomienda que los pacientes en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activo en polvo, ya que se produciría un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726. Es posible que esto se deba a la interrupción del ciclo enterohepático y/o diálisis gastrointestinal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

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.

No se conocen con exactitud las enzimas involucradas en el metabolismo de leflunomida y sus metabolitos. En un estudio in vivo de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) se ha demostrado la falta de interacción significativa entre ambos. Tras la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a sujetos en tratamiento con dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico del citocromo P450) los niveles máximos de A771726 se incrementaron en aproximadamente, el 40%, mientras que el AUC no varió significativamente. El mecanismo de este efecto no está claro.

21 Estudios in vitro indican que el A771726 inhibe la actividad del citocromo P450C9 (CYP2C9). En los ensayos clínicos, no se observaron problemas de seguridad cuando se administraron concomitantemente leflunomida y AINEs metabolizados por CYP2C9. Se recomienda precaución en la administración de leflunomida junto con otros fármacos metabolizados por CYP2C9, distintos a los AINEs, como fenitoína, warfarina, fenprocumon y tolbutamida.


Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARIA CRISTINA DONATO
Socio Gerente


DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ALVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
I.N. 14549



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.

Vacunaciones: No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunaciones durante el tratamiento de leflunomida. Por tanto, 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, debe tenerse en cuenta que la leflunomida posee una semivida larga.

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 o hasta 11 días después del tratamiento.

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

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.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas frecuentemente (1/100 a <1/10) durante el tratamiento con leflunomida son: aumento leve de la presión arterial, leucopenia, parestesia, cefalea, mareos, 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 (1/10), frecuentes (1/100 a < 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a < 1/100), raras (1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARÍA CRISTINA DONATO
Socio Gerente

DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ÁLVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 13.340



Trastornos cardiacos

Frecuentes: leve aumento de la presión arterial

Raras: aumento grave de la presión arterial

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 nervioso

Frecuentes: parestesia, cefalea, mareo

Muy raras: neuropatía periférica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

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

Poco frecuentes: alteraciones del gusto

Muy raras: pancreatitis

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: fallo renal

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: necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARIA CRISTINA DONATO
Socio Gerente

DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ALVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14849

DONATO, ZURLO & CIA S.R.L.

LEFLUNOMIDA A.T.F.



3629

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: tenosinovitis

Poco frecuentes: rotura de tendón

9 Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: incremento de CPK

Poco frecuentes: hipopotasemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia

Raras: incremento de LDH

Frecuencia no conocida: hipouricemia

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 inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos).

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

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

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacciones alérgicas leves

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

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 del aparato reproductor y de la mama

Donato Zurlo
MARIA CRISTIN
Socio Ge.

DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ÁLVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14549



3629

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

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: ansiedad

Sobredosificación:

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.

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

Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología"	☎	(011) - 4658-7777
		(011) - 4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez	☎	(011) - 4962-6666
		(011) - 4962-2247

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C. Protegido de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES:

Se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos de 20 mg y 3 comprimidos de 100 mg; Envases conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos para Uso Hospitalario Exclusivo.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA, MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARÍA CRISTINA DONATO
Socio Gerente

DONATO ZURLO
NÉSTOR EDUARDO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14470

DONATO, ZURLO & CIA S.R.L.

LEFLUNOMIDA A.T.F.

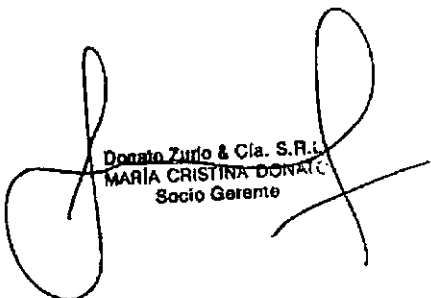


3629

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°

LABORATORIO DONATO, ZURLO & CIA S.R.L.
Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Dra. Ana María Zurlo

Última revisión:


Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
MARÍA CRISTINA DONATO
Socio Gerente


DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ÁLVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14549

**Proyecto de Rótulos**

LEFLUNOMIDA A.T.F.
LEFLUNOMIDA 20 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Contenido: envase conteniendo 30 comprimidos

Cada comprimido recubierto de 20 mg. contiene:

Leflunomida	20,00 mg.
Lactosa monhidrato	55,20 mg.
Almidón de maíz	23,40 mg.
Povidona K30	6,00 mg.
Almidón glicolato de sodio	4,70 mg.
Estearato de magnesio	1,00 mg.
Opadry II	5,00 mg

Lote:

Vencimiento:

Posología: Ver prospecto adjunto

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**CONSULTE SIEMPRE A SU MÉDICO**

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C. Protegido de la luz y la humedad.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

LABORATORIO DONATO, ZURLO & CIA S.R.L.

Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
 Directora Técnica: Dra. Ana María Zurlo

Última revisión:

Nota: el mismo modelo para las presentaciones de 100, 500 y 1000 comprimidos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Donato Zurlo & Cia. S.R.L.
 MARÍA CRISTINA

DONATO ZURLO & CIA. S.R.L.
 NÉSTOR EDUARDO ALVAREZ
 DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 14549

DONATO, ZURLO & CÍA S.R.L.

LEFLUNOMIDA A.T.F.



3629

**LEFLUNOMIDA A.T.F.
LEFLUNOMIDA 100 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Contenido: envase conteniendo 3 comprimidos

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de 100 mg. contiene:

Leflunomida	100,00 mg.
Lactosa monhidrato	276,00 mg.
Almidón de maíz	117,00 mg.
Povidona K30	30,00 mg.
Almidón glicolato de sodio	23,50 mg.
Estearato de magnesio	5,00 mg.
Opadry II	25,00 mg.

Lote:

Vencimiento:

Posología: Ver prospecto adjunto

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSULTE SIEMPRE A SU MÉDICO

CONSERVACION: Conservar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C. Protegido de la luz y la humedad.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°

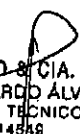
LABORATORIO DONATO, ZURLO & CÍA S.R.L.

Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Dra. Ana María Zurlo

Última revisión:

Nota: el mismo modelo para las presentaciones de 100, 500 y 1000 comprimidos para Uso Hospitalario Exclusivo.


Donato Zurlo & Cía S.R.L.
MARÍA CRISTINA DONATO
Socio Gerente


DONATO ZURLO & CÍA S.R.L.
NÉSTOR EDUARDO ÁLVAREZ
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14848



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-005136-11-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3629 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por DONATO ZURLO Y CIA SRL, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LEFLUNOMIDA A.T.F.

Nombre/s genérico/s: LEFLUNOMIDA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO N° 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEFLUNOMIDA A.T.F.

Clasificación ATC: L04AA13.



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

Indicación/es autorizada/s: LA LEFLUNOMIDA ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA COMO UN FÁRMACO ANTIRREUMÁTICO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD (FARME) Y PARA LA ARTRITIS PSORIÁSICA ACTIVA. EL TRATAMIENTO RECIENTE O CONCOMITANTE CON FARMES HEPATOTOXICOS O HEMATOTOXICOS (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 FUNCION DEL BALANCE BENEFICIO/RIESGO.

Concentración/es: 100.00 mg de LEFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5, Genérico/s: LEFLUNOMIDA 100.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.00 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 23.50 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 276.00 mg, POVIDONA K 30 30.00 mg, OPADRY II 25.00 mg, ALMIDON DE MAIZ 117.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 3, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

7



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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 3, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEFLUNOMIDA A.T.F.

Clasificación ATC: L04AA13.

Indicación/es autorizada/s: LA LEFLUNOMIDA ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA COMO UN FÁRMACO ANTIRREUMÁTICO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD (FARME) Y PARA LA ARTRITIS PSORIÁSICA ACTIVA. EL TRATAMIENTO RECIENTE O CONCOMITANTE CON FARMES HEPATOTOXICOS O HEMATOTOXICOS (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 FUNCION DEL BALANCE BENEFICIO/RIESGO.

Concentración/es: 20.00 mg de LEFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

Genérico/s: LEFLUNOMIDA 20.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.00 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 4.70 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 55.20 mg, POVIDONA K 30 6.00 mg, OPADRY II 5.00 mg, ALMIDON DE MAIZ 23.40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS TRES DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

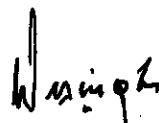
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a DONATO ZURLO Y CIA SRL el Certificado N° 57170, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de _____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3629**


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