



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

DISPOSICIÓN Nº

1977

BUENOS AIRES,

06 MAR 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000386-13-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TRB PHARMA S.A. 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.

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 la Dirección de



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

DISPOSICIÓN Nº

1977

Gestión de Información Técnica.

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 el mencionado Instituto, 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 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 1886/14.



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

DISPOSICIÓN Nº

1977

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 FLUXAP y nombre/s genérico/s LEFLUNOMIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por TRB PHARMA S.A., 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.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N°

1977

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.

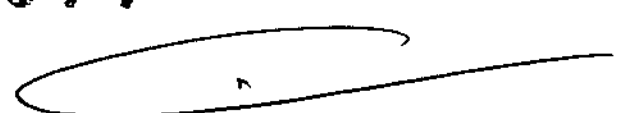
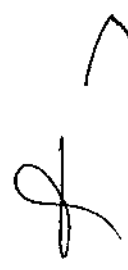
ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- 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 a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-000386-13-2

DISPOSICIÓN N°:

1977



Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
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 Nº:

1977

Nombre comercial: FLUXAP.

Nombre/s genérico/s: LEFLUNOMIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TRB PHARMA S.A., PLAZA 939, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FLUXAP.

Clasificación ATC: L04AA13.

Indicación/es autorizada/s: LA LEFLUNOMIDA ESTA INDICADA EN ADULTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA: PARA REDUCIR LOS SIGNOS Y SINTOMAS; PARA INHIBIR EL DAÑO ESTRUCTURAL EVIDENCIADO POR LAS EROSIONES Y EL ESTRECHAMIENTO DEL ESPACIO ARTICULAR RADIOLOGICO; PARA MEJORAR LA FUNCION FISICA. LA



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

1977

LEFLUNOMIDA TAMBIEN ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS PSORIASICA ACTIVA.

Concentración/es: 20 mg de LEFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEFLUNOMIDA 20 mg.

Excipientes: TALCO 2.25 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 9 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg, LACTOSA ANHIDRA 90 mg, CROSPOLIDONA 10 mg, POVIDONA VA 64 12 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 40 mg, LAY AQ 10 mg, STARLAC 105.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO PROTEGIDO DE LA LUZ; TEMPERATURA HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

1977

Nombre Comercial: FLUXAP.

Clasificación ATC: L04AA13.

Indicación/es autorizada/s: LA LEFLUNOMIDA ESTA INDICADA EN ADULTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA: PARA REDUCIR LOS SIGNOS Y SINTOMAS; PARA INHIBIR EL DAÑO ESTRUCTURAL EVIDENCIADO POR LAS EROSIONES Y EL ESTRECHAMIENTO DEL ESPACIO ARTICULAR RADIOLOGICO; PARA MEJORAR LA FUNCION FISICA. LA LEFLUNOMIDA TAMBIEN ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS PSORIASICA ACTIVA.

Concentración/es: 100 mg de LEFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEFLUNOMIDA 100 mg.

Excipientes: TALCO 5.25 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 11.7 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7 mg, LACTOSA ANHIDRA 122.3 mg, CROSPVIDONA 17.5 mg, POVIDONA VA 64 17.5 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 5.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 60 mg, LAY AQ 12 MG, STARLAC 50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 3 COMPRIMIDOS



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

RECUBIERTOS.

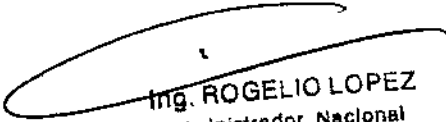
Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO
Y SECO PROTEGIDO DE LA LUZ; TEMPERATURA HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

1977


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
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 N°

1977

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

8. Proyecto de prospecto

Fluxap
(Leflunomida 20 y 100 mg)
Comprimidos recubiertos

06 MAR 2015



Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Componente	Leflunomida 20 Contenido por unidad de forma farmacéutica	Leflunomida 100 Contenido por unidad de forma farmacéutica
Leflunomida	20,000	100,000
Almidón de maíz	40,000	60,000
Lactosa anhidra	90,000	122,300
Lauril sulfato de sodio	9,000	11,700
Povidona VA 64	12,000	17,500
Croscarmelosa sódica	3,000	3,500
Crospovidona (Poliplasdone XL 10)	10,000	17,500
Dióxido de silicio coloidal	6,000	7,000
Talco	2,250	5,250
Estearil fumarato de sodio	2,250	5,250
Starlac	105,5	50,000
Componente de la cubierta		
Lay AQ	10,000	12,000

ACCION TERAPEUTICA

Agente inmunosupresor selectivo.

INDICACIONES

La leflunomida está indicada en adultos para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa:

1. Para reducir los signos y síntomas.
2. Para inhibir el daño estructural evidenciado por las erosiones y el estrechamiento del espacio articular radiológico.
3. Para mejorar la función física.

La leflunomida también está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Fluxap es un agente inmunomodulador isoxazólico inhibidor de la síntesis de pirimidina.

Esta acción de

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TECNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



Fluxap se debe a la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa, enzima involucrada en la síntesis de novo de pirimidina. Fluxap posee actividad antiproliferativa y efecto antiinflamatorio.

Farmacocinética: luego de su administración oral, Fluxap es metabolizado a un metabolito activo A77 1726 (llamado M1), responsable, esencialmente, de toda la actividad de Fluxap in vivo. Ocasionalmente se han detectado niveles plasmáticos muy reducidos de Fluxap, por lo que los estudios farmacocinéticos se refieren a su metabolito activo M1. Los niveles plasmáticos máximos del M1 se presentan entre 6 y 12 horas luego de la ingesta de la dosis, no siendo afectados por la coadministración de Fluxap con comidas grasas. Debido a la prolongada vida media de este metabolito (aproximadamente 2 semanas) los estudios clínicos se efectuaron con una dosis de carga de 100 mg diarios durante 3 días para facilitar la llegada a niveles estables del M1. Sin esta dosis de carga se estima que se requeriría aproximadamente 2 meses para alcanzar las concentraciones plasmáticas estables. Las concentraciones plasmáticas resultantes de una dosis de carga más la administración regular y continua de dosis subsiguientes, indican que los niveles plasmáticos de M1 son proporcionales a la dosis. En sujetos sanos el M1 se encuentra ligado a albúmina en un 99%. La fracción libre del M1 es levemente mayor en enfermos con artritis reumatoidea y aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal crónica, desconociéndose el mecanismo y significación de estos hallazgos. Fluxap se metaboliza en su metabolito primario (M1) y a varios metabolitos menores. El lugar específico de metabolización es desconocido. Los estudios in vivo e in vitro sugieren participación de la pared gastrointestinal y del hígado. No se ha identificado una enzima específica que intervenga primariamente en el metabolismo de Fluxap, no obstante fracciones celulares hepáticas citosólicas y microsomales han sido detectados como sitios del metabolismo de la droga.

El M1 se elimina por metabolización y subsecuente excreción renal, así como también por excreción biliar directa.

Luego de una única dosis del compuesto radiomarcado, aproximadamente el 43% de la radioactividad total fue eliminada por orina y el 48% por las heces, siendo la vía renal de eliminación más importante durante las primeras 96 horas a partir de lo cual la vía fecal empieza a predominar.

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

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

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

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

trb-pharma s.a.

LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR AUTORIZADO

trb-pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



1977

Poblaciones especiales:

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Dosis de carga

Se recomienda que el tratamiento de la artritis reumatoidea o la artritis psoriásica con leflunomida comience con una dosis de carga de 100 mg por vía oral durante 3 días, con el fin de alcanzar las concentraciones del estado de equilibrio más rápidamente. La omisión del régimen de dosis de carga inicial puede disminuir el riesgo de eventos adversos. Esto puede ser especialmente importante en pacientes con un riesgo aumentado de toxicidad hematológica o hepática, tales como aquellos que están recibiendo tratamiento concomitante con metotrexato u otros agentes inmunosupresores o que han recibido tales medicaciones en el pasado reciente (ver ADVERTENCIAS, HEPATOTOXICIDAD).

Tratamiento de mantenimiento

Se recomienda la administración diaria de 20 mg por vía oral para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea. No se recomienda administrar dosis superiores debido a que aumenta la incidencia de efectos adversos. Si esta dosis no presenta una buena tolerancia, se puede disminuir a 10 mg/día. Debido a la vida media prolongada del metabolito activo de la leflunomida, se debe controlar cuidadosamente a los pacientes luego de reducir la dosis dado que se necesitarán varias semanas para que descendieran los niveles del mismo. Luego de una dosis de carga de 100 mg diarios durante tres días consecutivos, la dosis de mantenimiento para el tratamiento de la artritis psoriásica es de 20 mg una vez al día (Kaltwasser, J.P., et al, 2004)

El efecto terapéutico normalmente empieza tras 4 a 6 semanas y puede mejorar posteriormente hasta los 4 a 6 meses. Los estudios clínicos indican que el efecto beneficioso del tratamiento con leflunomida en pacientes con artritis reumatoidea se mantiene en la mayoría de los casos al cabo de 2 años de terapia sostenida.

Poblaciones especiales

Edad y sexo: no se ha observado que la edad ni el sexo produjeran un cambio

trb pharma s.a.

Parro. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



consistente en la farmacocinética de M1. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con edades superiores a los 65 años. No se ha estudiado adecuadamente la seguridad y eficacia de la leflunomida en la población pediátrica. No se recomienda su uso en pacientes de menos de 18 años de edad.

Hábito de fumar: los fumadores tienen un aumento del 38% en la depuración respecto de los no fumadores; sin embargo, no se observaron diferencias en la eficacia clínica entre los fumadores y los no fumadores.

Insuficiencia renal crónica: los estudios de dosis únicas realizados en pacientes sometidos a diálisis demuestran que se duplica la fracción libre de M1 en plasma. Dado que el riñón cumple una función en la eliminación de la droga y en ausencia de estudios adecuados sobre el uso de leflunomida en individuos con insuficiencia renal, se debe tener precaución cuando se la administre a estos pacientes.

Insuficiencia hepática: no se han realizado estudios sobre el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de M1. Teniendo en cuenta la necesidad de metabolizar la leflunomida hacia formas activas, la función del hígado en la eliminación/reciclado de la droga y el posible riesgo de aumento de la toxicidad hepática, no se recomienda el uso de leflunomida en pacientes con insuficiencia hepática o serología positiva para hepatitis B o C.

CONTRAINDICACIONES

Fluxap no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad al principio activo (especialmente si ha ocurrido un síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme) o a cualquiera de los excipientes de los comprimidos recubiertos.

Fluxap está contraindicado en:

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

Debe descartarse la presencia de embarazo antes del inicio del tratamiento con Fluxap. Durante el tratamiento con Fluxap, las mujeres no deberán realizar la lactancia natural. Debe advertirse a los pacientes varones acerca de la posible toxicidad fetal-mediada por varones. Durante el tratamiento con Fluxap debe garantizarse una contracepción eficaz.

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

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR AJUDERADO

trb pharma s.a.
Fátima PELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



ADVERTENCIAS

DEBE DESCARTARSE LA POSIBILIDAD DE EMBARAZO ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON FLUXAP.

FLUXAP ESTA CONTRAINDICADO EN MUJERES EMBARAZADAS O EN AQUELLAS CON POTENCIAL DE EMBARAZARSE QUE NO USEN CONTRACEPCION CONFIABLE. DEBE EVITARSE EL EMBARAZO DURANTE EL TRATAMIENTO CON FLUXAP O ANTES DE COMPLETAR EL PROCEDIMIENTO DE DEPURACION DE FLUXAP DESPUES DEL TRATAMIENTO. HEPATOTOXICIDAD:

SE HAN REPORTADO CASOS DE LESION HEPATICA SEVERA, ALGUNOS CON EVOLUCION FATAL, DURANTE EL TRATAMIENTO CON FLUXAP. LA MAYORIA DE ELLOS OCURRIERON DURANTE LOS PRIMEROS SEIS MESES LUEGO DEL INICIO DE LA TERAPIA Y EN UN GRUPO CON MULTIPLES RIESGOS PARA HEPATOTOXICIDAD (enfermedad hepática, otras hepatotoxinas). (Ver PRECAUCIONES).

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

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

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

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

SI LA ENZIMA ALT AUMENTARA MAS DE DOS VECES EL LIMITE SUPERIOR NORMAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON FLUXAP, SE DEBE SUSPENDER LA DROGA Y REALIZAR UN TRATAMIENTO DE DEPURACION CON COLESTIRAMINA PARA ACELERAR LA ELIMINACION DE FLUXAP DEL CUERPO. TAMBIEN SE DEBE REALIZAR UN SEGUIMIENTO SEMANAL DE CONTROL DE LA FUNCION HEPATICA AL MENOS HASTA QUE LA ALT DISMINUYA A VALORES QUE SE ENCUENTREN DENTRO DEL RANGO NORMAL.

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

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

Potencial Inmunosupresión / Supresión de la médula ósea.

Fluxap no debe recomendarse a pacientes con inmunodeficiencia severa, displasia de médula ósea, o infecciones severas o no controladas. Ante la presencia de una infección severa en un paciente tratado con Fluxap se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con esta droga y seguir los pasos indicados para la depuración de la droga y su metabolito (M1) (ver ADVERTENCIAS. Proceso de depuración de Fluxap). La medicación inmunosupresora con drogas como Fluxap pueden tornar a los pacientes más susceptibles a las infecciones, incluso aquellas por gérmenes oportunistas. Raramente, se han reportado infecciones generalizadas, algunas de ellas fatales, en pacientes tratados con Fluxap. La mayoría de los reportes refieren la asociación de Fluxap a otras drogas inmunosupresoras o la presencia de enfermedades asociadas a la artritis reumatoidea

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGTI
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TECNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

1177



que podían predisponer a los pacientes a las infecciones.

Hay reportes aislados de casos de pancitopenia, agranulocitosis y plaquetopenia en pacientes tratados sólo con Fluxap. Estos tipos de reportes han sido más frecuentes en pacientes tratados con otros inmunosupresores, o que suspendieron los mismos recientemente o que padecían previamente enfermedades hematológicas concomitantes. Los pacientes tratados con Fluxap deben ser controlados basal y mensualmente en su recuento de leucocitos y plaquetas, y en sus valores de hematocrito y hemoglobina, durante los primeros seis meses de tratamiento; y cada seis a ocho semanas a partir del sexto mes de iniciada la terapia. Cuando se administre Fluxap juntamente con metotrexato o algún otro inmunosupresor, el control hematológico deberá realizarse en forma mensual. Si existe evidencia de supresión medular en pacientes tratados con Fluxap, éste deberá suspenderse de inmediato y se deberá administrar colestiramina para reducir los niveles plasmáticos de Fluxap y su metabolito (ver Proceso de depuración de Fluxap).

Cuando se desee cambiar Fluxap por otro medicamento antirreumático que sea depresor de la médula ósea, se deberán monitorear los efectos hematológicos tóxicos, por una posible superposición de la toxicidad de ambas drogas.

Puede utilizarse colestiramina para disminuir los niveles plasmáticos de Fluxap y sus metabolitos y reducir los riesgos, pero esto puede resultar en un empeoramiento de los síntomas cuando los pacientes han respondido adecuadamente al Fluxap.

En los casos en los cuales, por la aparición de efectos indeseables secundarios a la administración de Fluxap, o si por alguna otra razón los metabolitos activos de esta droga deben ser removidos rápidamente del organismo (ejemplo: decisión de embarazarse o embarazo no esperado, reemplazo del Fluxap por otra droga modificadora de la enfermedad potencialmente hepatotóxica como el metotrexato), se deberá llevar a cabo un tratamiento de depuración con monitoreo cercano del mismo (ver: Proceso de depuración de Fluxap y SOBREDOSIFICACION).

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

Enfermedades hepáticas preexistentes:

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

Reacciones cutáneas:

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

Tumores malignos:

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

Uso en mujeres con embarazo potencial:

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.
Farm. TELMA AL. PINOYRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

1977



No hay estudios adecuados y bien controlados con Fluxap durante el embarazo. Sin embargo, basándose en los resultados observados en experimentos con animales, Fluxap puede incrementar los riesgos de muerte fetal y tener efectos teratogénicos en mujeres embarazadas (ver CONTRAINDICACIONES). Antes de empezar el tratamiento con Fluxap las pacientes deben ser bien asesoradas sobre el riesgo potencial para el feto. Fluxap no debe administrarse a mujeres embarazadas o a aquellas con potencial riesgo de embarazo que no empleen contracepción confiable durante el tratamiento, y por cierto período de tiempo después de su discontinuación.

Antes de iniciar el tratamiento con Fluxap debe excluirse la posibilidad de embarazo en curso. Se recomienda administrar Fluxap en mujeres en edad fértil solamente después de confirmar que estén usando un método anticonceptivo confiable. Se debe indicar a las pacientes que, ante un atraso menstrual o cualquier otra señal que permita sospechar embarazo, informen al médico inmediatamente. Es posible que disminuyendo rápidamente -a la primera demora de la menstruación- el nivel de M1 en sangre (con el proceso de depuración indicado más abajo) se disminuya el riesgo de teratogenia para el feto por efecto de Fluxap. Las mujeres que se encuentren siguiendo un tratamiento con Fluxap y deseen quedar embarazadas, deberán realizar el proceso de depuración indicado más abajo, incluyendo la verificación de los niveles plasmáticos del metabolito M1 inferiores a 0,02 mg/l.

De acuerdo con datos disponibles en animales, se especula que niveles plasmáticos de M1 inferiores a 0,02 mg/l implicarían un riesgo mínimo en humanos.

Proceso de depuración de Fluxap: el siguiente procedimiento de depuración se recomienda para alcanzar niveles plasmáticos de Fluxap inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml) después de interrumpir el tratamiento con la droga:

1. Administrar colestiramina 8 g tres veces por día durante 11 días (los 11 días no necesitan ser consecutivos a menos que se desee un rápido descenso del nivel plasmático de la droga).

2. Verificar niveles plasmáticos inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml) con dos análisis separados por lo menos por 14 días.

Si los niveles plasmáticos son superiores a 0,02 mg/l debe considerarse un tratamiento adicional con colestiramina.

Sin el procedimiento de depuración podría llegar hasta dos años el tiempo necesario para alcanzar niveles del metabolito M1 inferiores a 0,02 mg/l debido a variaciones individuales en el aclaramiento de Fluxap.

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

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

Cambio a otros tratamientos: como Fluxap permanece en el organismo durante mucho tiempo, cualquier cambio a otro DMARD (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado (ver más adelante) podría

incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso tras un período de tiempo prolongado tras ese cambio (ejemplo: interacciones cinéticas, toxicidad órgano-específica).


Lorenzo P. Manenti
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



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

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

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

Cambio a otros tratamientos:

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

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

La combinación de Fluxap con otros fármacos usualmente utilizados para la artritis reumatoidea [tales como antipalúdicos (por ejemplo: cloroquina e hidroxiclороquina), las sales de oro por vía intramuscular u oral, la D-penicilamina, la azatioprina y otros agentes inmunosupresores (por ejemplo: metotrexato)] no es aconsejable.

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

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Los estudios de dosis únicas en pacientes en diálisis muestran una duplicación de la fracción libre de M1 en plasma. No hay experiencia clínica en el uso de leflunomida en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando se administre esta droga en esta población.

Interacciones medicamentosas

Colestiramina y carbón activado: la administración de colestiramina o carbón activado a pacientes y voluntarios resultó en una disminución significativa y rápida de la concentración plasmática de M1 (el metabolito activo de la leflunomida).

Metotrexato: no se observaron interacciones farmacocinéticas entre la leflunomida y el metotrexato en dosis de 100 mg/día durante 2 días, seguida de 10 a 20 mg/día y 10 a 25 mg/semana, respectivamente. Sin embargo, la coadministración aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, evidenciado por el aumento de ALT. En todos los casos el aumento fue reversible, en algunos casos aún con la continuación del tratamiento, mientras que en otros se requirió la discontinuación de la leflunomida.

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. BRANDINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

8277



AINEs: en estudios *in vitro*, se demostró que M1 producía aumentos que oscilaban entre un 13 y un 50% en la fracción libre de diclofenac e ibuprofeno. Los estudios *in vitro* del metabolismo de la droga indican que M1 inhibe al CYP450C9, el cual es responsable del metabolismo de muchos AINEs. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos; sin embargo, ha habido un uso concomitante masivo de AINEs en los estudios clínicos y no se observó un efecto diferencial.

Tolbutamida: en los estudios *in vitro*, se demostró que M1 producía aumentos que oscilaban entre un 13 y un 50% en la fracción libre de tolbutamida a concentraciones dentro del rango clínico. Se desconoce la importancia de este hallazgo.

Rifampicina: luego de la administración concomitante de una dosis única de leflunomida a individuos que recibían dosis múltiples de rifampicina, los niveles máximos de M1 aumentaron (aproximadamente 40%) respecto de los observados cuando se administró sólo leflunomida. Debido a que es posible que los niveles de leflunomida continúen aumentando con las dosis múltiples, se debe tener precaución si los pacientes deben recibir leflunomida y rifampicina juntas.

Warfarina: se ha informado raramente un aumento del RIN (Relación Internacional Normalizada) cuando se administró concomitantemente warfarina y leflunomida.

Drogas hepatotóxicas: puede haber aumento de los efectos colaterales cuando la leflunomida se administra en forma concomitante con sustancias hepatotóxicas. Esto también se debe tener en cuenta cuando se administran estas drogas luego del tratamiento con leflunomida sin realizar el procedimiento de eliminación del metabolito activo.

Otras: se puede continuar con el tratamiento con aspirina, drogas antiinflamatorias no esteroides y/o corticosteroides en bajas dosis durante el tratamiento con leflunomida. No se ha estudiado el uso de leflunomida junto con antipalúdicos, sales de oro, D-penicilamina o azatioprina. Se ha demostrado *in vivo* la ausencia de interacciones medicamentosas significativas entre la leflunomida y los anticonceptivos orales trifásicos y la cimetidina.

Pruebas de laboratorio

La leflunomida tiene efecto uricosúrico. Se ha observado hipofosfatemia, independiente del efecto anterior, en algunos pacientes. Estos efectos no se han producido juntos ni se han observado alteraciones de la función renal. Se deben efectuar controles hematológicos y de transaminasas hepáticas (ver ADVERTENCIAS).

Carcinogénesis

Existe un aumento del riesgo potencial de tumores malignos en pacientes que reciben Leflunomida.

Mutagénesis

No hay evidencia de que la leflunomida sea mutagénica o clastogénica. La 4-trifluorometilaniлина (TFMA), un metabolito menor de la leflunomida, fue mutagénico en el test de Ames y fue clastogénico en el ensayo *in vitro* para aberraciones cromosómicas en células de hamster chino. La TFMA no fue clastogénica en el ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo* ni en la prueba citogenética *in vivo* realizada en células de médula ósea de hámster chino.

Trastornos de la fertilidad

La leflunomida no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho o hembra en dosis orales de hasta 4,0 mg/kg (aproximadamente 1/30 la exposición humana al M1 en base al AUC). La información disponible no sugiere que la leflunomida esté asociada con riesgo de toxicidad fetal proveniente del sexo masculino. Sin embargo, no se han realizado estudios en animales para evaluar el riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que desean tener hijos deben discontinuar el uso de leflunomida e ingerir colestiramina en dosis de 8 g, 3 veces por día durante 11 días (ver ADVERTENCIAS,

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTOR TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



Procreación (recomendación para los hombres) y Procedimiento de eliminación de la droga).

Teratogenicidad

La leflunomida no debe administrarse durante el embarazo dado que puede producir daño fetal (ver CONTRAINDICACIONES). Cuando se administró leflunomida por vía oral a ratas durante la organogénesis en dosis de 15 mg/kg, produjo efectos teratogénicos (anoftalmia o microoftalmia e hidrocefalia interna). La exposición sistémica de las ratas a esta dosis fue aproximadamente de 1/10 el nivel de exposición humana en base al AUC. En estas condiciones de exposición, la leflunomida también produjo una disminución del peso corporal de la madre, un aumento de la mortalidad de los embriones y una disminución en el peso corporal de los fetos sobrevivientes. En conejos, el tratamiento oral con 10 mg/kg de leflunomida durante la organogénesis resultó en displasia de esternón. El nivel de exposición con esta dosis fue esencialmente equivalente al máximo nivel de exposición humana basado en el AUC. En dosis de 1 mg/kg, la leflunomida no fue teratogénica en ratas y conejos. Cuando las ratas hembra recibieron un tratamiento con 1,25 mg/kg de leflunomida que comenzó 14 días antes del apareamiento y continuó hasta el fin de la lactancia, la cría presentó disminuciones marcadas (superiores a un 90%) en la supervivencia postnatal.

Mujeres en período de lactancia

No se debe administrar leflunomida a mujeres en período de lactancia. Se desconoce si la leflunomida se elimina en la leche materna. Muchas drogas se excretan en la leche materna, y existe la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes producidas por la leflunomida. Por lo tanto, se debe tomar una decisión sobre si se amamanta o se inicia el tratamiento con leflunomida, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

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 inmunización con vacunas a base de gérmenes vivos. Se debe considerar la vida media prolongada de la leflunomida cuando se contempla la administración de vacunas hechas con gérmenes vivos después de interrumpir el tratamiento con esta droga.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

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

Uso en pediatría

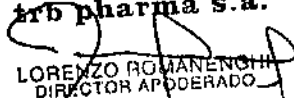
La seguridad y efectividad de la leflunomida en pacientes pediátricos con artritis reumatoidea juvenil de curso poliarticular no ha sido completamente evaluada.

Uso en geriatría

No se han observado globalmente diferencias en la seguridad o efectividad de la leflunomida en sujetos de 65 años o más de edad y los individuos más jóvenes y la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos pacientes ancianos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de más de 65 años de edad.

EFFECTOS ADVERSOS:

Las reacciones adversas asociadas con el uso de Fluxap en la artritis reumatoidea incluyen diarrea, elevación de transaminasas, alopecia y rash cutáneo. En los estudios controlados a un año se detectaron los siguientes

trb pharma s.a.

 LORENZO ROMANENCHI
 DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

 Farm. TELMA M. FIANDRINO
 DIRECTORA TÉCNICA
 GERENTE CONTROL DE CALIDAD

110 7 7



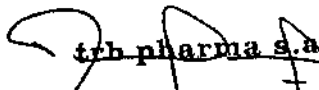
efectos adversos) (Fuente: Physicians' Desk References. 58 Edition. 2004, Pág: 726-729).

- Generales: abscesos, vesículas, fiebre, hernia, malestar, dolor, nuca, dolor pélvico.
- Sistema cardiovascular: dolor anginoso, migraña, palpitaciones, taquicardia, várices, vasculitis, vasodilatación.
- Sistema gastrointestinal, hígado: colelitiasis, colitis, constipación, esofagitis, flatulencia, gastritis, gingivitis, melena, moniliasis oral, faringitis, agrandamiento de glándulas salivales, estomatitis, (o estomatitis aftosa), alteraciones dentarias.
- Sistema endocrino: diabetes mellitus, hipertiroidismo.
- Sistema hematopoyético: anemia (incluyendo anemia ferropénica), equimosis
- Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de la creatinofosfoquinasa, hiperglucemia, edemas periféricos.
- Sistema músculo esquelético: artrosis, necrosis ósea, dolor óseo, bursitis, calambres, mialgia, ruptura tendinosa.
- Sistema nervioso: ansiedad, depresión, boca seca, insomnio, neuralgia, neuritis, trastornos del sueño, hiperhidrosis, vértigo.
- Aparato respiratorio: asma, disnea, epistaxis, trastornos pulmonares.
- Piel y faneras: acné, dermatitis de contacto, dermatitis fúngica, decoloración del cabello, hematoma, herpes simple, herpes zoster, rash maculopapular, alteraciones en uñas, decoloración de la piel, trastornos cutáneos, nódulos cutáneos y subcutáneos, úlceras de piel.
- Organos de los sentidos: visión borrosa, cataratas, conjuntivitis, alteraciones oculares, disgeusia.
- Sistema urogenital: albuminuria, cistitis, disuria, hematuria, trastornos menstruales, alteraciones prostáticas, urgencia miccional, moniliasis vaginal.
- Alergia: muy raramente reacciones anafilácticas/anafilactoides severas.

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

- Generales: infecciones oportunistas, infecciones severas incluyendo sepsis que puede ser fatal.
- Gastrointestinales: pancreatitis.
- Hematológicos: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.
- Hipersensibilidad: angioedema.
- Hepáticos: hepatitis, ictericia, colestasis, injuria hepática severa incluyendo insuficiencia hepática y necrosis hepática que pueden ser fatales.
- Respiratorios: enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar, que pueden ser fatales.
- Sistema nervioso: neuropatía periférica.
- Piel y faneras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
- Reacciones adversas en pediatría: las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en un grupo de pacientes pediátricos de entre 3 y 17 años tratados por artritis reumatoidea juvenil fueron: dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, úlceras orales, infecciones del tracto respiratorio superior, alopecia, cefalea, rash y mareos.
- Con menor frecuencia se observó anemia, hipertensión, pérdida de peso y elevación de transaminasas

SOBREDOSIFICACION


trb-pharma s.a.
 LORENZO ROMANENGI
 DIRECTOR APODERADO

trb-pharma s.a.

 Farm. TELMA M. FIANDRINO
 DIRECTORA TÉCNICA
 GERENTE CONTRATO DE CALIDAD

1977



En estudios de toxicología agudos realizados en ratones y ratas la dosis tóxica mínima para la leflunomida oral fue de 200 a 500 mg/kg y 100 mg/kg, respectivamente (más de 350 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Han habido informes de sobredosificación crónica en pacientes que tomaban leflunomida en dosis de hasta 5 veces las recomendadas e informes de sobredosificación aguda en adultos y niños. En la mayor parte de estos casos no se informaron eventos adversos. Los eventos adversos fueron concordantes con el perfil de seguridad de la leflunomida (ver REACCIONES ADVERSAS), siendo los más frecuentes diarrea, dolor abdominal, leucopenia, anemia y aumento de las enzimas hepáticas. En caso de producirse una sobredosis significativa o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por vía oral en dosis de 8 g, 3 veces por día, durante 24 horas a 3 voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos de M1 en aproximadamente un 40% en 24 horas y en un 49 a 65% en 48 horas. Se ha demostrado que la administración de carbón activado (polvo en una suspensión) por vía oral o mediante sonda nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, M1, en un 37% en el lapso de 24 horas y en un 48% en 48 horas. Estos procedimientos de eliminación de la droga pueden repetirse si fuera necesario desde el punto de vista clínico. Estudios con hemodiálisis y diálisis peritoneal ambulatoria crónica indican que M1, el metabolito primario de la leflunomida, no es dializable.

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

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

FLUXAP 20 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

FLUXAP 100 mg: envases con 3 comprimidos recubiertos.

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto, en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en TRB PHARMA SA, Plaza 939, (1427) Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Telma Marcela Fiandrino, Farmacéutica.


trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGHI
DIRECTOR APODERADO


trb pharma s.a.
Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

TRB PHARMA SA
Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4555-3600

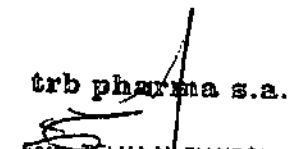
1977



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° XXXXXXXXXXXX


trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR APODERADO


trb pharma s.a.
Fam. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

9. PROYECTO DE RÓTULOS

**Fluxap
(Leflunomida 20 mg)
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

1977



Cada comprimido recubierto contiene:

Componente	Leflunomida 20 Contenido por unidad de forma farmacéutica
Leflunomida	20,000
Almidón de maíz	40,000
Lactosa anhidra	90,000
Lauril sulfato de sodio	9,000
Povidona VA 64	12,000
Croscarmelosa sódica	3,000
Crospovidona (Poliplasdone XL 10)	10,000
Dióxido de silicio coloidal	6,000
Talco	2,250
Estearil fumarato de sodio	2,250
Stariac	105,5
Componente de la cubierta	
Lay AQ	10,000

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

Presentación:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto, en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados C.

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGI
DIRECTOR/APODERADO

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

197



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.

Elaborado en TRB PHARMA SA, Plaza 939, (1427) Buenos Aires,
Argentina.

Directora Técnica: Telma Marcela Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° XXXXXXXXXX

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENCHI
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



**Fluxap
(Leflunomida 100 mg)
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto contiene:

Componente	Leflunomida 100 Contenido por unidad de forma farmacéutica
Leflunomida	100,000
Almidón de malz	60,000
Lactosa anhidra	122,300
Lauril sulfato de sodio	11,700
Povidona VA 64	17,500
Croscarmelosa sódica	3,500
Crospovidona (Poliplasdone XL 10)	17,500
Dióxido de silicio coloidal	7,000
Talco	5,250
Estearil fumarato de sodio	5,250
Starlac	50,000
Componente de la cubierta	
Lay AQ	12,000

Posología: ver prospecto adjunto

Lote:

Fecha de vencimiento:

Presentación:

Envase conteniendo 3 comprimidos recubiertos.

MODO DE CONSERVACIÓN: se aconseja conservar el producto, en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 a 30 grados C.

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENGGHI
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA MÉDICA.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

Elaborado en TRB PHARMA SA, Plaza 939, (1427) Buenos Aires,
Argentina.

Directora Técnica: Telma Marcela Fiandrino, Farmacéutica.

TRB PHARMA SA

Plaza 939 (1427) Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° XXXXXXXXXX

trb pharma s.a.

LORENZO ROMANENTI
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

Farm. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



1977

Fluxap®
Leflunomida 20 y 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Formula:

Cada comprimido recubierto de 20 mg contiene:

Leflunomida 20,00 mg.

Excipientes: Almidón de Maíz 40,00 mg; Lactosa anhidra 90,00 mg; Laurel Sulfato de Sodio 9,00 mg; Povidona VA 64 12,00 mg; Croscarmelosa Sódica 3,00 mg; Crospovidona 10,00 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 6,00 mg; Talco 2,25 mg; Estearil Fumarato de Sodio 2,25 mg; Starlac 105,50 mg.

Componente de la cubierta: LAY AQ P35004ME 10,00 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Leflunomida 100,00 mg.

Excipientes: Almidón de Maíz 60,00 mg; Lactosa anhidra 122,30 mg; Lauril Sulfato de Sodio 11,70 mg; Povidona VA 64 17,50 mg; Croscarmelosa Sódica 3,50 mg; Crospovidona 17,50 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 7,00 mg; Talco 5,25 mg; Estearil Fumarato de Sodio 5,25 mg; Starlac 50,00 mg.

Componente de la cubierta: LAY AQ P35004ME 12,00 mg

1.- ¿Para qué está indicado este medicamento?

Fluxap® es un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoidea y la artritis psoriásica

2.- ¿Cómo funciona este medicamento?

Fluxap® modula la respuesta inmune del organismo y bloquea los mediadores principales de la respuesta inflamatoria. Su eficacia se observó después de 4 a 6 semanas de uso, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

3.- ¿Cuándo no debe tomar este medicamento?

Usted no debe tomar Fluxap® si es hipersensible (alérgico) a Leflunomida o cualquier otro componente de la fórmula.

No se debe utilizar el producto durante el embarazo y la lactancia.

Fluxap® está contraindicado en casos de insuficiencia hepática y/o renal, inmunodeficiencia, anemia (baja cantidad de glóbulos rojos), leucopenia (baja cantidad de glóbulos blancos), trombocitopenia (baja cantidad de plaquetas) o neutropenia (baja cantidad de neutrófilos)

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENCHI
DIRECTOR APROBADO

trb pharma s.a.
FRANCISCA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



1977

4.- ¿Qué debe saber antes de tomar este medicamento?

Usted no debe tomar más de la dosis recomendada (sobredosis), ya que puede causar problemas para su salud.

Usted debe consultar a su médico si el dolor u otros síntomas continúan o empeoran después de 4 semanas de tratamiento.

Si aparecen nuevos síntomas, o si nota enrojecimiento o edema (hinchazón), debe consultar a su médico porque estos síntomas pueden ser signos de reacciones alérgicas.

Si usted padece algún tipo de problema con sus riñones, deberá consultar con su médico antes de consumir. Si usted está recibiendo Metotrexato, consulte a su médico antes de consumir, ya que se pueden producir alteraciones en el funcionamiento de su hígado.

En caso de aparición de la fatiga, pérdida de apetito, coloración amarillenta de la piel, dolor abdominal, náuseas, vómitos, heces de color claro pálido asociados con orina oscura, es aconsejable interrumpir el tratamiento e informar a su médico.

Este producto contiene lactosa.

Dígale a su médico que usted está haciendo uso de algún otro medicamento.

No use medicamentos sin conocimiento de su médico. Puede ser peligroso para su salud.

5.- Cómo tomar este medicamento.

Al comenzar el tratamiento, la dosis a administrar es de 100 mg diarios durante 3 días (dosis de carga). Luego, la dosis de mantenimiento es 20 mg diarios

Usted debe tomar los comprimidos enteros. Para ello, proporcionar un vaso de agua, antes de tomar el comprimido, tome un sorbo. A continuación introducir el comprimido la boca y, con la ayuda del agua que queda en la copa, tragarlo sin romperlo o masticarlo.

Puede ingerirse con o sin las comidas

Siga las indicaciones de su médico, siempre respetando los horarios, dosis y duración del tratamiento. No interrumpa el tratamiento sin el conocimiento de su médico.

6.- ¿Qué debe hacer cuando olvidó tomar este medicamento?

Usted puede tomar esa dosis tan pronto como lo recuerde, pero no exceder la dosis recomendada para cada día según prescripción médica. En caso de duda, consulte a su médico.

7.- ¿Que reacciones desfavorables puede causarle este medicamento?

Este medicamento puede causar algunas reacciones desagradables inesperadas. Si usted tiene una reacción alérgica, deje de tomar el medicamento.

En ocasiones, se pueden presentar las siguientes reacciones adversas: diarrea, dolor abdominal, caída del cabello, alteración del funcionamiento del hígado.

Reacciones muy raras: En la experiencia post-comercialización, casos aislados se han reportado picazón, enrojecimiento o irritación de la piel.

Informe a su médico cualquier reacción no deseada atribuible al uso de la droga.

8.- ¿Qué pasa si alguien utiliza una cantidad superior a la indicada que este producto?

La ingesta voluntaria o accidental de dosis elevadas de puede provocar diarrea, dolor abdominal, caída en los glóbulos blancos y rojos y alteración del funcionamiento del hígado. En caso de una

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGO
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.
Fam. HELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



sobredosis se puede administrar carbón activado (las mismas pastillas de carbón utilizadas para tratar casos de diarrea). Deberá luego concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666.

Hospital Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4658-3001 (Int. 1101/1102).

1977

9.- Dónde y cómo conservar el medicamento

Se aconseja conservar el producto, en su envase original, en sitio al abrigo de la luz, seco y entre 15 y 30 grados centígrados.

Presentación.

Fluxap 20 mg: Envases con 30 comprimidos.

Fluxap 100 mg: Envases con 3 comprimidos

Recordatorio: Este medicamento fue prescripto para su problema de salud actual, no lo recomiende a otras personas.

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 este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

TRB PHARMA S.A.

Plaza 939 - (1427) Capital Federal

Tel: (011) 4555-3600

Elaborado en Plaza 939 - (1427) Capital Federal

Directora Técnica: Telma M. Fiandrino, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. xx.xxx

Última revisión: Diciembre 2014

trb pharma s.a.
LORENZO ROMANENGO
DIRECTOR APODERADO

trb pharma s.a.

FIRM. TELMA M. FIANDRINO
DIRECTORA TÉCNICA
GERENTE CONTROL DE CALIDAD



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-000386-13-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° ~~1977~~ y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por TRB PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: FLUXAP.

Nombre/s genérico/s: LEFLUNOMIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TRB PHARMA S.A., PLAZA 939, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FLUXAP.



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

Clasificación ATC: L04AA13.

Indicación/es autorizada/s: LA LEFLUNOMIDA ESTA INDICADA EN ADULTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA: PARA REDUCIR LOS SIGNOS Y SINTOMAS; PARA INHIBIR EL DAÑO ESTRUCTURAL EVIDENCIADO POR LAS EROSIONES Y EL ESTRECHAMIENTO DEL ESPACIO ARTICULAR RADIOLOGICO; PARA MEJORAR LA FUNCION FISICA. LA LEFLUNOMIDA TAMBIEN ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS PSORIASICA ACTIVA.

Concentración/es: 20 mg de LEFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEFLUNOMIDA 20 mg.

Excipientes: TALCO 2.25 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 9 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 6 mg, LACTOSA ANHIDRA 90 mg, CROSPROVIDONA 10 mg, POVIDONA VA 64 12 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 40 mg, LAY AQ 10 mg, STARLAC 105.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO PROTEGIDO DE LA LUZ; TEMPERATURA HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: FLUXAP.

Clasificación ATC: L04AA13.

Indicación/es autorizada/s: LA LEFLUNOMIDA ESTA INDICADA EN ADULTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA ACTIVA: PARA REDUCIR LOS SIGNOS Y SINTOMAS; PARA INHIBIR EL DAÑO ESTRUCTURAL EVIDENCIADO POR LAS EROSIONES Y EL ESTRECHAMIENTO DEL ESPACIO ARTICULAR RADIOLOGICO; PARA MEJORAR LA FUNCION FISICA. LA LEFLUNOMIDA TAMBIEN ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS PSORIASICA ACTIVA.

Concentración/es: 100 mg de LEFLUNOMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEFLUNOMIDA 100 mg.

Excipientes: TALCO 5.25 mg, LAURILSULFATO DE SODIO 11.7 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7 mg, LACTOSA ANHIDRA 122.3 mg, CROSPVIDONA 17.5 mg, POVIDONA VA 64,17.5 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 5.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 60 mg, LAY



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

AQ 12 MG, STARLAC 50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN ENVASE ORIGINAL, EN LUGAR FRESCO Y SECO PROTEGIDO DE LA LUZ; TEMPERATURA HASTA 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a TRB PHARMA S.A. el Certificado N° **57629**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de ~~06 MAR 2010~~ de ____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1977

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.