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

DISPOSICIÓN Nº 7178

BUENOS AIRES, 19 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012640-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEFLUAR 20 mg - LEFLUAR 100 mg / LEFLUNOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg; 100 mg, aprobada por Certificado Nº 51.422.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 97 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEFLUAR 20 mg – LEFLUAR 100 mg / LEFLUNOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg; 100 mg, aprobada por Certificado Nº 51.422 y Disposición Nº 2504/04, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 34 a 75.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2504/04 los prospectos autorizados por las fojas 62 a 75, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 7178

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.422 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012640-11-1

DISPOSICIÓN Nº 7178

nc

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....7...1...7....8 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.422 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2504/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004945-02-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 2504/04.-	Prospectos de fs. 34 a 75, corresponde desglosar de fs. 62 a 75.-

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

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.422 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....., del mes de ..... 19 OCT 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-012640-11-1

DISPOSICIÓN Nº

nc 7178

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

PROYECTO DE PROSPECTO 7178

LEFLUAR
LEFLUNOMIDA 20 y 100 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina | Venta Bajo Receta Archivada

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

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **Lefluar® 20 mg** contiene:
Leflunomida 20,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 72,20 mg; Crospovidona 40,00 mg; Almidón de maíz 8,00 mg; Estearato de magnesio 3,00 mg; Anhídrido silícico coloidal 1,80 mg; Opadry® Y-1-7000 3,00 mg.

Cada comprimido recubierto de **Lefluar®100 mg** contiene:
Leflunomida 100,00 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 143,20 mg; Crospovidona 79,40 mg; Almidón de maíz 16,00 mg; Estearato de magnesio 6,00 mg; Anhídrido silícico coloidal 3,60 mg; Opadry® Y-1-7000 7,00 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: L04AA13.
Agentes inmunosupresores selectivos.

INDICACIONES

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

- artritis reumatoidea activa como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (DMARD, disease-modifying antirheumatic drug),
- artritis psoriásica activa.

El tratamiento reciente o concomitante con DMARDs hepatotóxicos o hemotóxicos (por ejemplo, metotrexato) puede dar como resultado un aumento del riesgo de reacciones adversas serias; por tanto, el inicio del tratamiento con leflunomida debe realizarse cuidadosamente considerando estos aspectos de beneficio/riesgo.
Más aún, el cambio desde leflunomida a otro DMARD sin seguir el procedimiento de lavado del fármaco, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas serias incluso durante un largo período de tiempo después del cambio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Acción Farmacológica

La leflunomida es un agente antirreumático modificador de la enfermedad, con propiedades antiproliferativas.
Farmacología preclínica
La leflunomida es efectiva tanto en los modelos animales de artritis como en los de otras enfermedades autoinmunes y de trasplante, principalmente si se administra durante la fase de sensibilización. Posee características inmunomoduladoras/inmunosupresoras, actúa como agente antiproliferativo y presenta propiedades antiinflamatorias. La leflunomida exhibe los mejores efectos protectores en modelos animales de enfermedades autoinmunes cuando se administra en las fases iniciales de la progresión de la enfermedad.

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

ANMAT FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS

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

Mecanismo de acción

El A771726, el metabolito activo de la leflunomida, inhibe al enzima dihidro - orotato deshidrogenasa humana (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.

Artritis reumatoidea

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

Todos los pacientes en los ensayos clínicos en fase III, utilizaron una dosis inicial de 100 mg durante 3 días.

En el ensayo MN301, se randomizaron 358 sujetos con artritis reumatoidea activa para recibir 20 mg/día de leflunomida (n=133), 2 g/día de sulfasalazina (n=133) o placebo (n=92). La duración del tratamiento fue de 6 meses. El ensayo MN303 fue una continuación a ciego y opcional del estudio MN301 de 6 meses de duración, sin rama placebo, que dio como resultado una comparación entre leflunomida y sulfasalazina en un periodo de 12 meses.

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

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

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

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

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

Pediatría

La leflunomida se estudió un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con activo en 94 pacientes (47 por rama) con artritis reumatoidea juvenil de curso poliarticular. Los pacientes tenían de 3-17 años de edad, con artritis reumatoidea juvenil de curso poliarticular independientemente del tipo de comienzo de la enfermedad y sin tratamiento previo con metotrexato o leflunomida. En este ensayo, la dosis de carga y la dosis de mantenimiento de leflunomida se basó en tres categorías de peso: < 20 kg, 20-40 kg y > de 40 kg. Después de 16 semanas de tratamiento, la diferencia en las tasas de respuesta fue estadísticamente significativa a favor del metotrexato, siguiendo la Definición de Mejoría (DOI, Definition of improvement) de la artritis reumatoidea juvenil ≥30% (p = 0,02). En los pacientes respondedores, esta respuesta se mantuvo durante 48 semanas.

El perfil de efectos adversos de leflunomida y metotrexato parece ser similar, pero la dosis utilizada en pacientes de bajo peso dio como resultado una exposición relativamente baja. Estos datos no permiten una recomendación de dosis segura y eficaz en esta población.

Artritis psoriásica

La eficacia de leflunomida se demostró en el estudio 3L01, doble ciego, controlado, randomizado, en el que se administró 20 mg/día a 188 pacientes con artritis psoriásica. La duración del tratamiento fue de 6 meses.

La administración de 20 mg diarios de leflunomida resultó significativamente superior a placebo en la reducción de síntomas de la artritis en pacientes con artritis psoriásica. Después de 6 meses de tratamiento y siguiendo el criterio de respuesta del tratamiento de la Artritis Psoriásica (PsARC, Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria), el 59 % de los pacientes en el grupo de leflunomida fueron respondedores, frente al 29,7 % en grupo placebo (p<0,0001). El efecto de la leflunomida sobre la mejora de la función y en la reducción de las lesiones cutáneas fue moderado.

Propiedades farmacocinética

La leflunomida se convierte rápidamente en el metabolito activo A771726, mediante un metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado. En un estudio con leflunomida marcada radiactivamente (^{14}C-leflunomida) en tres voluntarios sanos, no se detectó leflunomida sin modificar en plasma, orina o heces. En otros estudios, se han detectado raramente 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 esencialmente responsable de toda la actividad *in vivo* de la leflunomida.

Absorción

Los datos de excreción del estudio con ^{14}C, indican que se absorbe al menos alrededor de un 82 a un 95 % de la dosis. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos pico pueden aparecer entre 1 hora y 24 horas tras la administración única. La leflunomida puede administrarse con comida ya que el grado de absorción es comparable tanto si se administra en ayunas como con alimentos. Debido a la prolongada vida media de A771726 es larga (aproximadamente 2 semanas), en los estudios clínicos se utilizó una dosis de carga de 100 mg

Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

durante 3 días para facilitar la rápida obtención de los niveles en el estado estacionario de A771726. Sin una dosis de carga, se estima que la obtención de las concentraciones plasmáticas del estado estacionario puede requerir cerca de dos meses de dosificación. En ensayos a dosis múltiples en pacientes con artritis reumatoidea, los parámetros farmacocinéticos de A771726 fueron lineales en el rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos estudios, el efecto clínico se relacionó estrechamente con las concentraciones plasmáticas de A771726 y la dosis diaria de leflunomida. Con una dosis de 20 mg/día, la concentración plasmática promedio de A771726 en el estado estacionario es de aproximadamente 35 µg/ml. En el estado estacionario, los niveles plasmáticos acumulan aproximadamente 33 a 35 veces en comparación con la dosis única.

Distribución

En el plasma humano, A771726 se une en gran medida a las proteínas (albúmina). La fracción de A771726 no ligada a proteínas es de aproximadamente, el 0,62 %. La unión de A771276 es lineal en el rango de concentración terapéutico. La unión de A771726 pareció ligeramente reducida y más variable en el plasma de pacientes con artritis reumatoidea o insuficiencia renal crónica. La unión en gran medida a las proteínas de A771726 pudo conducir al desplazamiento de otros fármacos altamente unidos. Sin embargo, los estudios *in vitro* de interacción con la unión a las proteínas plasmáticas con warfarina a concentraciones clínicamente relevantes, no mostraron ninguna interacción. Estudios similares demostraron que ibuprofeno y diclofenac no desplazaron a A771726, mientras que la fracción no unida a proteínas de A771726 aumentó de 2 o 3 veces en presencia de tolbutamida. A771726 desplazó de su unión a proteínas al ibuprofeno, diclofenac y tolbutamida, mientras que la fracción no ligada de estos fármacos aumentó solamente entre un 10 % y un 50 %. No hay indicios de que estos efectos sean clínicamente relevantes. En consistencia con la importante unión a proteínas, A771726 tiene un volumen de distribución aparente bajo (aproximadamente 11 litros). No hay una captación preferencial en los eritrocitos.

Metabolismo

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

Eliminación

La eliminación de A771726 es lenta y se caracteriza por un aclaramiento aparente de aproximadamente 31 ml/h. La vida media de eliminación en pacientes es de aproximadamente 2 semanas. Tras la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad fue igualmente excretada en heces, probablemente por eliminación biliar y en orina. A771726 fue aún detectable en orina y heces 36 días después de una administración única. Los principales metabolitos en orina fueron compuestos glucurónidos derivados de leflunomida (principalmente en las muestras de 0 a 24 horas) y un derivado ácido oxanílico de A771726. El principal componente fecal fue A771726.

En el hombre, se ha demostrado que la administración de una suspensión oral de carbón activado en polvo o de colestiramina conduce a un aumento rápido y significativo de la tasa de eliminación y disminución de las concentraciones

GERMAN D. PEDERNALI
Farmacéutico
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

M.S.A.N.M.A.T. FOLIO 66 MESA DE ENTRADAS

plasmáticas de A771726. Se considera que esto puede lograrse mediante un mecanismo de diálisis gastrointestinal y/o mediante la interrupción del ciclo enterohepático.

Farmacocinética en insuficiencia renal

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

Farmacocinética en insuficiencia hepática

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

Farmacocinética en pediatría

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

Farmacocinética en ancianos

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

Datos pre-clínicos de seguridad

Se ha estudiado la leflunomida en estudios de toxicidad aguda en ratones y ratas, tras administración oral e intraperitoneal. La administración oral repetida de la leflunomida a ratones durante un periodo de hasta 3 meses, a ratas y a perros por hasta 6 meses y a monos por hasta 1 mes, reveló que los órganos diana principales en cuanto a la toxicidad, fueron la médula ósea, sangre, tracto gastrointestinal, piel, bazo, timo y nódulos linfáticos. Los efectos adversos más importantes fueron anemia, leucopenia, disminución del número de plaquetas y panmielopatía, y reflejan el modo básico de acción del compuesto (inhibición de la síntesis de ADN). En ratas y perros, se encontraron cuerpos de Heinz y Howell-Jolly. Otros efectos encontrados en el corazón, hígado, córnea y tracto respiratorio pueden explicarse como infecciones debidas a la inmunosupresión. La toxicidad en animales se encontró a dosis equivalentes a las dosis terapéuticas humanas.

La leflunomida no fue mutagénica. Sin embargo, el metabolito menor TFMA (4-trifluorometilanilina) causó clastogenicidad y mutaciones puntuales in vitro, aunque no se dispone de suficiente información para conocer la posibilidad de que este efecto se ejerza *in vivo*.

En un estudio de carcinogénesis en rata, la leflunomida no mostró potencial carcinogénico. En un estudio de carcinogénesis en ratón, se observó un aumento en la incidencia de linfomas malignos en los machos del grupo que recibía la dosis más alta, que se consideró debido a la actividad inmunosupresora de la leflunomida. En ratones hembra se observó un aumento dependiente de la dosis en la incidencia de adenomas bronquiolo-alveolares y carcinomas de pulmón. La relevancia de los hallazgos en el ratón respecto al uso clínico de leflunomida es incierta.

HERMAN E. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Tecnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

La leflunomida no fue antigénica en modelos animales.
En estudios de toxicidad a dosis repetidas, la leflunomida resultó embriotóxica y teratogénica en ratas y conejos a dosis en el rango terapéutico humano, y produjo reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. La fertilidad no se redujo.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse y supervisarse por especialistas con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoidea y artritis psoriásica.
Los niveles sérico de alanina aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (SGPT) junto con un recuento hematológico completo, incluyendo recuento diferencial de leucocitos y recuento de plaquetas, deben determinarse simultáneamente, y con la misma frecuencia:

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

Posología

El tratamiento con leflunomida se inicia con una dosis de carga de 100 mg una vez al día durante 3 días.

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

El efecto terapéutico generalmente comienza después de 2 a 6 semanas y puede mejorar adicionalmente hasta 4 o 6 meses.
No hay un ajuste de dosis recomendable en pacientes con insuficiencia renal leve.
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con edad superior a 65 años.

Población pediátrica

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

Administración

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo (especialmente con antecedentes de síndrome de Stevens- Johnson, necrolisis 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 deterioro significativo de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas debida a causas distintas de la artritis reumatoidea o psoriásica.
- Pacientes con infecciones graves.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a que la experiencia clínica disponible en este grupo de pacientes es insuficiente.
- Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo en el síndrome nefrótico.

GERMAN D. BEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

M.A.T. FOLIO 68 MESA DE ENTRADAS

- Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo confiable durante el tratamiento con leflunomida y después de finalizar el mismo tanto tiempo como los niveles plasmáticos del metabolito activo estén por encima de 0,02 mg/l. Antes de iniciar el tratamiento con leflunomida, debe descartarse el embarazo.
- Mujeres que se encuentren en periodo de lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

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

Reacciones hepática

Se han informado casos raros de lesión hepática grave, incluyendo casos con evolución fatal durante el tratamiento con leflunomida. La mayoría de los casos se produjeron durante los primeros seis meses de tratamiento. Frecuentemente estuvo presente el tratamiento concomitante con otros productos medicinales hepatotóxicos. Se considera esencial que se cumplan estrictamente las recomendaciones de monitorización.

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

Para elevaciones de ALT (SGPT) entre dos y tres veces el límite superior del rango normal, debe considerarse una reducción de la dosis de 20 mg a 10 mg y se debe realizar un control en forma semanal. En el caso que el aumento de los niveles de ALT (SGPT) sea de más de dos veces el límite superior del rango normal, o si se presentan elevaciones de más de tres veces el límite superior del rango normal debe suspenderse el tratamiento con leflunomida e iniciar los procedimientos de lavado del fármaco. Después de suspender el tratamiento con **Lefluar®**, se recomienda mantener la monitorización de las enzimas hepáticas hasta su normalización.

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

Dado que el metabolito activo de la leflunomida A771726 se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina a través de metabolismo hepático y secreción biliar, se espera que los niveles plasmáticos de A771726 se incrementen en pacientes con hipoproteinemia. **Lefluar®** está contraindicado en los pacientes con hipoproteinemia grave o deterioro grave de la función hepática (ver Contraindicaciones).

Reacciones hematológica

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

GERMAN D. FEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistente, así como en pacientes con la función alterada de la médula ósea o aquéllos con riesgo de supresión de la médula ósea, el riesgo de alteraciones hematológicas es mayor. Si se producen tales efectos, se debe considerar un lavado del fármaco (ver más adelante) para reducir los niveles plasmáticos de A771726.
En el caso de que se produzcan reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, debe discontinuarse el tratamiento con **Lefluar®** y con cualquier medicación concomitante mielosupresora e iniciar el procedimiento de lavado del fármaco de leflunomida.
Combinaciones con otros tratamientos
Hasta el momento no se ha estudiado el uso de leflunomida con los antipalúdicos que se utilizan en el tratamiento de enfermedades reumáticas (por ejemplo, cloroquina e hidroxicloroquina), oro intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina u otros agentes inmunosupresores (a excepción del metotrexato, ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción). Se desconoce el riesgo asociado con una terapia de combinación, sobre todo a largo plazo. Debido a que este tipo de tratamiento puede causar toxicidad aditiva o incluso de tipo sinérgico (por ejemplo: hepato o hematotoxicidad) no se recomienda la combinación con otro DMARD (por ejemplo metotrexato).
Se recomienda precaución cuando leflunomida se administra junto con otros fármacos, distintos a los AINEs, metabolizados por CYP2C9 tales como fenitoína, warfarina, femprocumon y tolbutamida.
Cambio a otros tratamientos
Dado que leflunomida tiene larga permanencia en el organismo, un cambio a otro DMARD (por ejemplo: metotrexato) sin realizar el procedimiento de lavado del fármaco (ver más adelante) podría incrementar la posibilidad de riesgos adicionales, incluso después de un período de tiempo prolongado después del cambio (Ej. interacciones cinéticas, toxicidad orgánica).
De forma similar, el tratamiento reciente con medicamentos hepatotóxicos o hemotóxicos (por ejemplo: metotrexato) puede producir un aumento de los efectos adversos; por tanto, debe considerarse cuidadosamente si se inicia el tratamiento con leflunomida teniendo en cuenta estos aspectos de beneficio/riesgo y se recomienda un control estrecho en la fase inicial después del cambio.
Reacciones cutánea
En caso de estomatitis ulcerativa debe suspenderse la administración de leflunomida.
Se han notificado casos raros de Síndrome de Stevens-Johnson o de necrolisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con leflunomida. Tan pronto como se observen reacciones epidérmicas y/o de mucosas, que susciten la sospecha de tales efectos adversos, debe suspenderse el tratamiento con **Lefluar®** y con cualquier otro tratamiento posiblemente asociado y debe iniciarse inmediatamente el procedimiento de lavado del fármaco de leflunomida. En tales casos es esencial llevar a cabo un lavado del fármaco completo. En tales casos está contraindicada la reexposición a leflunomida (ver Contraindicaciones).
Infecciones
Es sabido que los medicamentos con propiedades inmunosupresoras - como la leflunomida- pueden causar que los pacientes sean más susceptibles a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas. Las infecciones pueden ser de naturaleza más grave y por tanto, pueden requerir un tratamiento precoz y enérgico. En caso de que se presentara una infección grave no controlada, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con leflunomida y administrar un procedimiento de lavado del fármaco, tal como se describe más adelante.

Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

M.S.A.T. FOLIO 70 MESA DE ENTRADAS

Se han informado casos raros de Leucoencefalopatía Multifocal progresiva (PML) en pacientes que recibieron leflunomida entre otros medicamentos inmunosupresores.
Los pacientes con reacción positivos a la tuberculina deben ser controlados cuidadosamente, debido al riesgo de reactivación de tuberculosis.
Reacciones respiratoria
Durante el tratamiento con leflunomida se notificaron casos de enfermedad pulmonar intersticial (ver Reacciones Adversas). La enfermedad pulmonar intersticial es trastorno potencialmente fatal, que puede aparecer de forma aguda durante la terapia. Los síntomas pulmonares, como tos y disnea pueden ser una razón para interrumpir el tratamiento y para realizar un estudio adicional, si se considera apropiado.
Presión sanguínea
La presión sanguínea debe comprobarse antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y posteriormente de forma periódica.
Procreación (recomendaciones para los hombres)
Debe advertirse a los pacientes varones acerca de la posible toxicidad fetal mediada por el varón. Durante el tratamiento con leflunomida debe garantizarse una contracepción eficaz.
No existen datos específicos sobre el riesgo de toxicidad fetal mediada a través del varón. Sin embargo, no se han realizado estudios en animales para evaluar este riesgo específico. Para minimizar cualquier riesgo posible, los hombres que deseen tener descendencia, deben considerar la discontinuación del uso de leflunomida y tomar 8 g de colestiramina, 3 veces al día, durante 11 días ó 50 g de carbón activado en polvo, 4 veces al día, durante 11 días.
En cualquiera de estos casos, debe medirse por primera vez la concentración plasmática de A771726. Posteriormente, debe determinarse de nuevo la concentración plasmática de A771726 después de un intervalo mínimo de 14 días. Si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l y se espera un periodo mínimo de 3 meses desde la suspensión del tratamiento, el riesgo de toxicidad fetal es muy bajo.
Procedimiento para realizar un lavado del fármaco
Administrar 8 g de colestiramina 3 veces al día. Como alternativa, se administra 50 g de carbón activado en polvo, 4 veces al día. Por lo general, la duración de un periodo de lavado del fármaco completo es de 11 días. La duración puede modificarse dependiendo de variables clínicas o de laboratorio.
Lactosa
Lefluar® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

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

Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

M.A.T. FOLIO 71 MESA DE ENTRADAS

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 resolvieron, 2 con continuación de la administración de ambos fármacos y 3 después de la discontinuación del tratamiento con leflunomida. En otros 5 pacientes se observó una elevación de las enzimas hepáticas superior a 3 veces los valores normales. Todas estas elevaciones resolvieron, 2 con continuación de la administración de ambos fármacos y 3 después de la discontinuación del tratamiento con leflunomida.

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

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con leflunomida no reciban colestiramina o carbón activado en polvo, ya que esto conduce a un descenso rápido y significativo de la concentración plasmática de A771726 (el metabolito activo de la leflunomida; ver Características Farmacológicas). Se cree que el mecanismo es por interrupción del ciclo enterohepático y/o diálisis gastrointestinal del A771726.

Si el paciente ya 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. Un estudio *in vivo* de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) ha demostrado la falta de interacción significativa. 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.

Estudios *in vitro* indican que el A771726 inhibe la actividad del citocromo P4502C9 (CYP2C9). En los ensayos clínicos, no se observaron problemas de seguridad cuando se administraron concomitantemente leflunomida y AINEs metabolizados por CYP2C9. Se recomienda precaución cuando la leflunomida se administra junto con otros fármacos distintos a los AINEs metabolizados por CYP2C9, como fenitoína, warfarina, fenprocumon y tolbutamida.

En un ensayo en el cual se administró leflunomida junto con un anticonceptivo oral trifásico que contenía 30 g de etinilestradiol a mujeres voluntarias sanas, no se produjo ninguna reducción en la eficacia anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 se mantuvo dentro de los rangos previstos.

Vacunaciones

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunaciones durante el tratamiento con leflunomida. Sin embargo, no se recomienda la vacunación con vacunas a microorganismos vivos atenuados. Cuando se considere la administración de vacunas a microorganismos vivos atenuados tras la finalización del tratamiento con **Lefluar®**, debe tenerse en cuenta la prolongada vida media de leflunomida.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

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

Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

7178

ANMAT FOLIO 72 MESA DE ENTRADAS

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo (ver "Período de espera" más adelante) o hasta 11 días después del tratamiento (ver "Período de lavado del fármaco" abreviado más adelante).
La paciente debe ser advertida de que si hubiera un retraso en la menstruación o cualquier otra razón por la que se sospeche un embarazo, debe avisar al médico inmediatamente para que le realice una prueba de embarazo y, si es positiva, la paciente y el médico deben discutir el riesgo para el embarazo. Es posible que el riesgo para el feto producido por la leflunomida disminuya si al primer retraso de la menstruación se reducen rápidamente los niveles plasmáticos del metabolito activo mediante la instauración del procedimiento de eliminación descrito más adelante.
En un pequeño estudio prospectivo en mujeres (n = 64) que se embarazaron involuntariamente mientras estaban tomando leflunomida por no más de tres semanas después de la concepción y tras un procedimiento de eliminación del fármaco, no se observaron diferencias significativas (p = 0,13) en la tasa global de defectos estructurales principales (5,4%) en comparación con cualquiera de los grupos de comparación (4,2% en el grupo de combinación con la enfermedad [n = 108] y 4,2% en mujeres sanas embarazadas [n = 78]).
Para mujeres en tratamiento con leflunomida que deseen quedar embarazadas se recomienda el seguimiento de uno de los siguientes procedimientos, a fin de asegurar que el feto no esté expuesto a concentraciones tóxicas de A771726 (concentración objetivo inferior a 0,02 mg/l).
Período de espera
Es esperable que los niveles plasmáticos de A771726 sean superiores a 0,02 mg/l durante un período de tiempo prolongado. Puede esperarse que la concentración descienda por debajo de 0,02 mg/l después de aproximadamente 2 años tras la interrupción del tratamiento con leflunomida.
Tras un período de espera de 2 años, se mide por primera vez la concentración plasmática de A771726.
Después de esto, debe determinarse nuevamente la concentración plasmática de A771726 tras un intervalo mínimo de 14 días. No se espera que se produzca riesgo teratogénico si ambas concentraciones plasmáticas son inferiores a 0,02 mg/l.
Período de lavado del fármaco
Tras la suspensión del tratamiento con leflunomida:

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

Sin embargo, también siguiendo cualquiera de los dos procedimientos de lavado del fármaco, se requiere la verificación por dos análisis separados por un intervalo de a menos 14 días y un período de espera de un mes y medio entre la primera medición que dé cómo resultado niveles plasmáticos del metabolito inferiores a 0,02 mg/l y la fertilización.
Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deseen quedar embarazadas, que se requiere un período de espera de 2 años después de finalizar el tratamiento con leflunomida. Si un período de espera de aproximadamente 2 años con una contracepción eficaz, no se considera factible, se recomienda la instauración profiláctica de un procedimiento de lavado del fármaco.
Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden modificar la absorción de estrógenos y progestágenos, de forma tal que la contracepción con anticonceptivos orales no está garantizada durante el período de lavado del

PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

fármaco con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de medidas contraceptivas alternativas.

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

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

REACCCIONES 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, mareo, diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal, aumento de la caída de cabello, eczema, rash (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel, tenosinovitis, incremento de creatinfosfoquinasa (CPK), anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia, reacciones alérgicas leves y elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas: especialmente ALT), menos frecuente elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina.

Clasificación de las frecuencias esperadas:

Muy frecuentes (≥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), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Infecciones e infestaciones

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

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: leucopenia (leucocitos > 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 inmune

Frecuentes: reacciones alérgicas leves

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

Trastornos metabólicos y nutricionales

Frecuentes: elevación de la CPK

Poco frecuentes: hipopotasemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia

Raras: LDH aumentada

Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

M.S.A.T. FOLIO 74 MESA DE ENTRADAS

Desconocida: hipouricemia
Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: ansiedad
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: parestesia, cefalea, mareo
Muy raras: neuropatía periférica
Trastornos cardíacos
Frecuentes: leve aumento de la presión arterial
Raras: aumento grave de la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Raras: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial) que puede llegar a ser mortal
Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, trastornos de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis aftosa, úlceras bucales), dolor abdominal
Poco frecuentes: alteraciones del gusto
Muy raras: pancreatitis
Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas (especialmente ALT), menos frecuente elevación de los niveles de gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina)
Raras: hepatitis, ictericia/colestasis
Muy raras: lesión hepática grave, tal como insuficiencia hepática y necrosis hepática aguda que pueden llegar a ser mortales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: aumento de la caída de cabello, eczema, erupción cutánea (incluyendo erupción maculopapular), prurito, sequedad de piel
Poco frecuentes: urticaria
Muy raras: necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: tenosinovitis
Poco frecuentes: rotura de tendón
Trastornos renales y urinarios
Desconocida: fallo renal
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama
Desconocida: disminución marginal (reversible) de la concentración de espermatozoides, recuento espermático total y de la motilidad progresiva rápida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: anorexia, pérdida de peso (normalmente insignificante), astenia

SOBREDOSIS
Síntomas
Ha habido informes de casos de sobredosis crónica en pacientes en tratamiento a dosis diarias, de hasta 5 veces la dosis diaria recomendada de **Lefluar®**, e informes de sobredosis aguda en adultos y niños. No hubo reacciones adversas en la mayoría de los casos notificados de sobredosis. Las reacciones adversas consistentes con el perfil de seguridad de la leflunomida fueron: dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurito y erupción cutánea.
Manejo
En caso de sobredosis o toxicidad, se recomienda administrar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. La colestiramina administrada por

PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

ANMAT FOLIO 75 MESA DE ENTRADAS

vía oral a dosis de 8 g tres veces al día durante 24 horas a tres voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 aproximadamente en un 40%, en 24 horas, y en un 49 % a 65%, en 48 horas.
Se ha demostrado que la administración de carbón activado (polvo convertido en suspensión), por vía oral o mediante intubación nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas), reduce las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas.
Estos procedimientos de lavado del fármaco pueden repetirse si es clínicamente necesario.
Estudios realizados tanto con hemodiálisis como con DPAC (diálisis peritoneal ambulatoria crónica) indican que A771726, el metabolito primario de leflunomida, no es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de referencia:
Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION
Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES
Lefluar® 20 mg: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.
Lefluar®100 mg: Envase conteniendo 3 comprimidos recubiertos.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 51.422

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Bs. As.
AstraZeneca S.A., Argerich 536, Haedo, Pcia. de Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247
Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati – Farmacéutico.

Fecha de revisión: Julio 2011
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 29/04/2010: www.medicines.org.uk/emc/medicine/7480/SPC

Farmacéutico
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711