



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **2593**

BUENOS AIRES, 12 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002149-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ARAVA / LEFLUNOMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20mg, aprobada por Certificado N° 47.686.

01
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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

MS
4



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2593

Que a fojas 162 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 rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ARAVA / LEFLUNOMIDA, aprobada por Certificado N° 47.686 y Disposición N° 0778/99, propiedad de la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 72 a 86, 90 a 104 y 108 a 122, para los prospectos y de fojas 70, 88 y 106, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0778/99 los prospectos autorizados por las fojas 72 a 86 y los rótulos autorizados por la foja 70, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

57

44



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

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

DISPOSICIÓN N° 2593

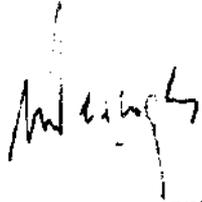
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.686 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002149-11-3

DISPOSICION N° 2593

js


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





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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 N° **2593** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.686 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0778/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009984-98-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0335/06.-	Rótulos de fs. 70, 88 y 106, corresponde desglosar fs. 70.- Prospectos de fs. 72 a 86, 90 a 104 y 108 a 122, corresponde desglosar de fs. 72 a 86.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

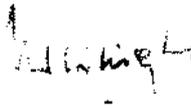
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI - AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.686 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....12 ABR 2011....., del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-002149-11-3

DISPOSICIÓN N° **2593**

js

ACU


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



PROYECTO DE RÓTULOS

ARAVA®
LEFLUNOMIDA 20 mg
Comprimidos recubiertos – vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA FRANCESA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Leflunomida: 20 mg

Excipientes: almidón, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidratada, óxido férrico amarillo, polietilenglicol, povidona, talco, c.s.

NO UTILIZAR SI LA TAPA Y EL FRASCO NO ESTÁN INTACTOS.

Posología: Según prescripción médica

Contenido: 30 comprimidos recubiertos

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C. Proteger de la luz.

Mantener el frasco bien cerrado.

Lote:

Vence:

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

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en 56 Route de Choisy-au-Bac, 60205 Compiègne, Francia.

sanofi aventis Argentina S.A.

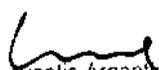
Av. Int Tomkinson 2054, (B1643EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.686

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica.


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

PROYECTO DE PROSPECTO

ARAVA®
LEFLUNOMIDA 20 mg
 Comprimidos recubiertos – vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria francesa

COMPOSICIÓN• **Cada comprimido recubierto contiene:**

Leflunomida: 20 mg

Excipientes: almidón 46 mg, crospovidona 7,50 mg, dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, dióxido de titanio 0,629 mg, estearato de magnesio 0,50 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2,516 mg, lactosa monohidratada 72 mg, óxido férrico amarillo 0,006 mg, polietilenglicol 0,160 mg, povidona 3,50 mg, talco 0,189 mg.

NO UTILIZAR SI LA TAPA Y EL FRASCO NO ESTÁN INTACTOS.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunomodulador.

Código ATC: L04A A13

INDICACIONES

Tratamiento en adultos de:

- **artritis reumatoidea (AR) activa**, para:
 - mejorar los signos y síntomas,
 - retrasar el deterioro estructural (como se demostró en estudios radiológicos comparados referidos a erosiones y estrechamiento de los espacios articulares), y
 - mejorar la funcionalidad física y la salud relacionada a la calidad de vida;
- **artritis psoriásica activa**.

El paciente puede continuar con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o dosis bajas de corticoesteroides si ya los estaba recibiendo al iniciar el tratamiento con leflunomida.

La administración de leflunomida conjuntamente con los antimaláricos usados en enfermedades reumáticas (por ej., cloroquina e hidroclooroquina), oro intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina, y otras drogas inmunosupresoras (por ej., ciclosporina, metotrexato) no ha sido estudiada en forma adecuada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**MECANISMO DE ACCIÓN**

Leflunomida es un DMARD ("droga antirreumática modificadora de la enfermedad") con propiedades antiproliferativas. En estudios realizados, la gran mayoría de los pacientes usaban concomitantemente AINEs o bajas dosis de corticoesteroides.

El metabolito activo de leflunomida (A771726) retarda el avance de las células blanco a través de las diferentes fases del ciclo celular.

In vitro, después de estimulación mitógena, el A771726 inhibe la proliferación de las células T y la síntesis del DNA (el A771726 actúa al nivel del camino de biosíntesis de la pirimidina, se une e inhibe a la enzima humana dihidroorotato-deshidrogenasa). Estos datos sugieren que - *in vivo* - a las concentraciones alcanzables por los pacientes que reciben leflunomida, podría estar inhibida la síntesis de pirimidina en los linfocitos y en otras poblaciones celulares de división rápida.

Estudios post comercialización

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 1 de 16



Un estudio multicéntrico, randomizado, controlado evaluó la tasa de eficacia de la respuesta clínica en pacientes no tratados previamente con DMARD (n=121) con AR temprana tratados con leflunomida, utilizando el criterio ACR20 como objetivo primario evaluado a los tres meses, en dos grupos de tratamiento de régimen de dosis inicial (con y sin dosis de carga). Durante los primeros tres días del período de tratamiento doble ciego, dos grupos paralelos recibieron 20 mg o 100 mg de leflunomida combinada con placebo. El período inicial fue seguido por un período de mantenimiento abierto de tres meses, durante el cual ambos grupos recibieron leflunomida 20 mg al día. La eficacia de la leflunomida fue confirmada en este estudio, pero no se observó incremento del beneficio general en la población estudiada con el uso de régimen de dosis de carga.

Al final del estudio, la tasa de respuesta ACR20 fue del 58,5% en el grupo con dosis de carga, versus el 77% en el grupo sin dosis de carga (p=0,025). Para el resultado de variables secundarias analizadas (ACR50, ACR70; DAS28), no se observaron diferencias significativas en el resultado entre los dos grupos de tratamiento al umbral de probabilidad de 0,05. En más de la mitad de los sujetos, la respuesta clínica se observa durante el primer mes de tratamiento, sin diferencia significativa a los 30 días entre los grupos de tratamiento, para todos los criterios de eficacia.

Los datos de seguridad obtenidos de ambos grupos fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de leflunomida, sin embargo la incidencia de eventos adversos gastrointestinales y la elevación de las enzimas hepáticas tendió a ser mayor en los pacientes que recibieron dosis de carga de 100 mg de leflunomida.

FARMACOCINÉTICA

La leflunomida se transforma rápidamente en su metabolito activo (A771726) por metabolismo de primer-paso (apertura de anillo) en las paredes del intestino y en el hígado. En estudios con ¹⁴C-leflunomida radiomarcada, el único metabolito radiomarcado detectado en plasma fue el A771726. Este metabolito es responsable esencial de toda la actividad *in vivo* de ARAVA®. Prácticamente no se detectó nada de "leflunomida tal cual" en plasma, orina y heces.

Absorción. Los datos de excreción del estudio ¹⁴C indicaron que al menos alrededor del 82 al 95% de la dosis se absorbía. El tiempo requerido para llegar a las concentraciones plasmáticas pico del A771726 es muy variable; los niveles plasmáticos pico pueden ocurrir entre 1 y 24 horas después de una dosis única. Leflunomida puede administrarse con alimentos. Debido a la muy prolongada vida media del A771726 (aproximadamente 2 semanas), en los estudios clínicos se usó una dosis de carga de 100 mg durante 3 días para facilitar la rápida llegada a las concentraciones plasmáticas de equilibrio dinámico del metabolito. En los estudios de múltiples dosis realizados en pacientes con artritis reumatoidea, los parámetros farmacocinéticos del A771726 fueron lineales en el rango de dosis de 5 a 25 mg. En estos estudios, el efecto clínico estuvo íntimamente relacionado con la concentración plasmática del A771726 y con la dosis diaria de leflunomida.

Distribución. En plasma humano, el A771726 se liga ampliamente a proteínas (albúmina). La fracción no ligada es aproximadamente 0,62%. La unión a proteínas del A771726 es lineal en el rango de concentraciones terapéuticas. La unión del A771726 estuvo apenas reducida y fue más variable en plasma en los pacientes con artritis reumatoidea o con insuficiencia renal crónica. La importante unión a proteínas del A771726 podría conducir al desplazamiento de otras drogas de alta-unión. Los estudios con warfarina demostraron que no hay interacción. Ibuprofeno y diclofenac no desplazaron al A771726, mientras que la fracción no ligada del A771726 aumenta 2 a 3 veces en presencia de tolbutamida. El A771726 desplaza a ibuprofeno, diclofenac y tolbutamida, pero la fracción no ligada de estas drogas se incrementa solamente entre un 10 a 50%. No hay indicios de que estos efectos tengan relevancia clínica. Consistentemente con la amplia unión a proteínas, el A771726 tiene un volumen aparente de distribución bajo (aproximadamente 11 litros). No hay captación preferencial en los eritrocitos.

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 2 de 16

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico



Metabolismo. La leflunomida se metaboliza a un metabolito primario (A771726) y varios metabolitos menores, entre ellos TFMA (4-trifluorometilanilina). La biotransformación metabólica de leflunomida al A771726 y el subsecuente metabolismo del A771726 no es controlado por una única enzima y se ha demostrado que ocurre en las fracciones celulares microsomales y citosólicas. Los estudios de interacción con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) y con rifampicina (inductor no específico del citocromo P450) indican que las enzimas CYP están involucradas solo en pequeña proporción en el metabolismo *in vivo* de leflunomida.

Eliminación. La eliminación del A771726 es lenta, con un clearance aparente de aproximadamente 31 ml/h. La vida media de eliminación en pacientes es aproximadamente de 2 semanas. Después de la administración de una dosis radiomarcada de leflunomida, la radioactividad fue excretada en igual proporción por heces (probablemente debido a eliminación biliar) y por orina. El A771726 era aún detectable en orina y heces 36 días después de una administración única. Los metabolitos urinarios más importantes fueron productos glucurónicos derivados de leflunomida (principalmente en las muestras tomadas dentro de las primeras 24 horas) y un derivado ácido-oxalínico del A771726. El principal componente fecal fue el A771726. Se ha demostrado en el género humano que la administración de una suspensión oral de carbón activado molido o colestiramina lleva a un incremento rápido y significativo en la tasa de eliminación del A771726 que conduce a la declinación de la concentración plasmática (ver "Embarazo" y "Sobredosificación"). Se supone que esto se logra por un mecanismo de diálisis intestinal y/o por la interrupción del reciclado hepático.

Farmacocinética de poblaciones especiales

- **Pacientes con falla renal:** se administró leflunomida como dosis oral única de 100 mg a 3 pacientes en hemodiálisis y a 3 pacientes en diálisis peritoneal continua (DPC). La farmacocinética del A771726 en los pacientes sometidos a DPC mostró ser similar a la de sujetos sanos. Se observó que la eliminación fue más rápida en los sujetos hemodializados, lo que no se debió a la extracción de la droga en el dializado sino al desplazamiento de la unión a proteínas. El análisis cinético poblacional de estos 6 pacientes demostró que, aunque el clearance del A771726 está incrementado en aproximadamente dos veces, la vida-media terminal de eliminación es similar a la de sujetos sanos dado que el volumen de distribución también se encuentra aumentado.
- **Pacientes con falla hepática:** no hay datos disponibles referentes al tratamiento de pacientes con deterioro hepático. El metabolito activo A771726 se liga ampliamente a proteínas y se depura vía metabolismo hepático y secreción biliar. Estos procesos podrían ser afectados por disfunción hepática. Ver "Precauciones y advertencias".
- **Edad:** no ha sido estudiada la farmacocinética en niños y adolescentes. Los datos de farmacocinética en personas mayores (de más de 65 años) son limitados pero consistentes con los de adultos jóvenes.
- **Fumadores:** en un estudio, los fumadores tuvieron un 38% de aumento del clearance respecto de los no fumadores. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la eficacia clínica entre fumadores y no fumadores.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con leflunomida debe ser iniciado por un médico experto en artritis.

Por recomendaciones de seguimiento y control, léase también la sección "Precauciones y advertencias".

Adultos

Artritis reumatoidea activa

- **Iniciación:** dosis de carga de 100 mg de leflunomida una vez al día, durante tres días
- **Mantenimiento:** 20 mg de leflunomida una vez por día. En caso de que 20 mg diarios no sean bien tolerados clínicamente, la dosis podría ser disminuida según criterio médico. No se recomiendan dosis superiores a 20 mg diarios.

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 3 de 16

Para información adicional sobre el uso de dosis de carga en pacientes con artritis reumatoidea, léase "Farmacodinamia".

Artritis psoriásica activa

- **Iniciación:** dosis de carga de 100 mg de leflunomida una vez al día, durante tres días
- **Mantenimiento:** 20 mg de leflunomida una vez por día. No se recomiendan dosis superiores a 20 mg diarios.

La mejoría del paciente se observará aproximadamente después de cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Pueden presentarse posteriores mejorías en la condición clínica, hasta 4 a 6 meses de iniciado el tratamiento.

El tratamiento con ARAVA® es habitualmente de larga duración.

Niños y adolescentes menores de 18 años

No se recomienda su administración, ya que no han sido realizados estudios en este grupo de edad.

Poblaciones especiales

Ancianos: no se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Deterioro renal o hepático: ver "Precauciones y advertencias".

Administración

Oral. Los comprimidos deben tomarse enteros, con suficiente agua. La absorción no es afectada por los alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a leflunomida o a cualquiera de los excipientes del comprimido,
- pacientes embarazadas,
- mujeres con capacidad reproductiva que no usen métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento; métodos que luego deben continuar usando mientras que los niveles plasmáticos del metabolito activo (A771726) estén por sobre 0,02 mg/l (ver también "Embarazo" e "Información al paciente"). Debe descartarse el embarazo antes de iniciar el tratamiento con leflunomida.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Generales

DEBE DESCARTARSE LA POSIBILIDAD DE EMBARAZO ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON ARAVA®. LA LEFLUNOMIDA ESTÁ CONTRAINDICADA EN MUJERES EMBARAZADAS O EN AQUELLAS CON POTENCIAL DE EMBARAZARSE Y QUE NO ESTÉN USANDO CONTRACEPCIÓN CONFIABLE. DEBE EVITARSE EL EMBARAZO DURANTE EL TRATAMIENTO CON ARAVA® O ANTES DE COMPLETAR EL PROCEDIMIENTO DE ELIMINACIÓN DE LEFLUNOMIDA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ARAVA®.

Debido a la prolongada vida media del metabolito activo de leflunomida (A771726), las reacciones adversas pueden presentarse o persistir aún después de que la administración de leflunomida se haya suspendido. Si se manifiesta una reacción adversa grave a leflunomida o si por alguna otra razón se necesita depurar rápidamente el A771726 del organismo, debe iniciarse el tratamiento con colestiramina o carbón activado (ver "Sobredosificación") y continuarlo/repetirlo tantas veces como sea necesario. En caso de sospecha de reacciones inmunológicas/alérgicas graves, puede ser necesaria la administración más prolongada de colestiramina o carbón activado para lograr una depuración rápida y suficiente (ver "Embarazo"). Ver también la sección "Información al paciente".

Sistema hepático

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 4 de 16

GA


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Cantón
 Apoderada


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Hernán Estevez
 Farmacéutico - M.N. 13.585
 Co-Director Técnico



Dado que el metabolito activo (A771726) de leflunomida se liga ampliamente a proteínas y se depura por metabolismo hepático y secreción biliar, y visto el riesgo de hepatotoxicidad, no se recomienda usar leflunomida en pacientes con deterioro de la función hepática.

La ALT (SGPT) debe controlarse antes del inicio del tratamiento y por lo menos en forma mensual durante los primeros 6 meses; y posteriormente cada 6 a 8 semanas.

Se recomienda seguir las siguientes pautas para ajustar la dosis o suspender el tratamiento, basadas en la gravedad y persistencia de la elevación de la ALT:

- para incrementos confirmados de la ALT en 2 a 3 veces el límite superior normal, la reducción de la dosis de 20 a 10 mg/día podría permitir continuar con la administración de leflunomida bajo control estricto,
- suspender el tratamiento con leflunomida en caso de que persistan los incrementos de la ALT (SGPT) de 2 a 3 veces el límite superior normal o en caso de que se presenten elevaciones confirmadas de más de 3 veces al límite superior normal. Se debe administrar colestiramina o carbón activado para bajar más rápidamente los niveles del A771726.

Durante el tratamiento con leflunomida fueron reportados raramente casos de deterioro hepático severo, aisladamente con final fatal. La mayoría de los eventos ocurrieron durante los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque no ha sido establecida relación causal con leflunomida y muchos factores confusos estuvieron presentes, se considera esencial que las recomendaciones de seguimiento y control sean observadas estrictamente (ver arriba).

Sistema hematopoyético e inmunitario

El riesgo de que haya reacciones hematológicas está incrementado en pacientes con anemia preexistente, leucopenia y/o trombocitopenia, así como también en pacientes con deterioro funcional de la médula ósea o en riesgo de supresión de la médula ósea (ver también "Interacciones").

Antes de iniciar la terapia con leflunomida debe realizarse un recuento completo de células sanguíneas, que incluya recuento diferencial de glóbulos blancos y plaquetas; luego implementarlo en forma mensual durante los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 6-8 semanas.

Se debe realizar control hematológico frecuente (recuento completo de células sanguíneas, que incluya recuento diferencial de glóbulos blancos sanguíneos y de plaquetas) a:

- pacientes en tratamiento concomitante o reciente con drogas inmunosupresoras o hematotóxicas; y cuando después del tratamiento con leflunomida se prescriban dichas sustancias sin periodo de depuración,
- pacientes con antecedentes de alteraciones hematológicas importantes,
- pacientes con alteraciones hematológicas basales importantes por causas no debidas a la enfermedad artrítica.

Considerar las acciones recomendadas en "Precauciones-Generales" en caso de reacciones hematológicas severas.

Debido a su potencial de inmunosupresión, aunque no hay experiencia clínica, no se recomienda administrar leflunomida en pacientes con:

- inmunodeficiencias severas (por ej., SIDA),
- deterioro significativo del funcionamiento de la médula ósea,
- infecciones serias.

Infecciones

Los medicamentos tales como leflunomida, dado que tienen potencial inmunosupresor, podrían tener como consecuencia que los pacientes se vuelvan más susceptibles a las infecciones (inclusive a las oportunistas, ver también "Reacciones adversas"). Las infecciones pueden ser de naturaleza más severa y, por lo tanto, pueden requerir un tratamiento temprano y enérgico. En caso de infección seria, podría ser necesario suspender el uso de leflunomida y realizar una depuración (el procedimiento se describe en "Embarazo").

Se recomienda que los pacientes con reactividad a tuberculina sean controlados cuidadosamente debido al riesgo de reactivación de la tuberculosis.

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 5 de 16



Aparato respiratorio

Fue informada, raramente, enfermedad pulmonar intersticial durante el tratamiento con leflunomida (léase "Reacciones adversas"). El riesgo de su ocurrencia es mayor en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial. La enfermedad pulmonar intersticial es un trastorno potencialmente fatal que puede manifestarse en forma aguda durante el tratamiento. La aparición de síntomas de trastornos pulmonares, tales como tos y disnea, puede ser una razón para suspender el tratamiento y posteriormente investigar según corresponda.

Deterioro renal

Por el momento no hay suficiente experiencia disponible que permita hacer recomendaciones específicas de dosificación para pacientes con deterioro renal. La leflunomida se debe administrar con cautela a esta población. Debería tenerse en cuenta que el metabolito activo (A771726) de leflunomida se liga ampliamente a proteínas.

Presión sanguínea

Medir la presión sanguínea antes de iniciar el tratamiento con leflunomida y periódicamente luego.

Uso en personas del sexo masculino

La información disponible no sugiere que podría asociarse a la leflunomida con incremento del riesgo de toxicidad fetal mediada por el padre. Sin embargo, no se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente este riesgo. Para minimizar cualquier posible riesgo, los hombres que deseen procrear deberían suspender el tratamiento con leflunomida y realizar el procedimiento de eliminación de la droga que se describe en "Embarazo".

Interacciones

- Podría haber incremento de efectos colaterales en caso de uso reciente o concomitante de sustancias hepatotóxicas, hematotóxicas o inmunosupresoras. Esto también debe considerarse cuando después del tratamiento con leflunomida se administran tales sustancias sin período de depuración. Ver "Precauciones y advertencias".
- En un pequeño estudio (n=30) de co-administración de leflunomida (10 a 20 mg por día) con metotrexato (10 a 25 mg por semana) en pacientes con artritis reumatoidea se observó una elevación de 2 a 3 veces de las enzimas hepáticas en 5 de 30 pacientes. Todas las elevaciones se resolvieron, 2 continuando con ambas drogas y 3 después de la suspensión de leflunomida. En otros 5 pacientes se observó un incremento de más de 3 veces. También todos estos casos se resolvieron, 2 continuando con ambas drogas y 3 después de la interrupción de leflunomida. Por lo tanto, aunque en general no es necesario un período de espera cuando se pasa a metotrexato, se recomienda controlar de cerca las enzimas hepáticas en la fase inicial posterior al cambio de droga. No se observó interacción farmacocinética entre leflunomida (10 a 20 mg por día) y metotrexato (10 a 25 mg por semana).
- No se conocen exactamente las enzimas involucradas en el metabolismo de leflunomida y sus metabolitos. Un estudio *in vivo* con cimetidina (inhibidor no específico del citocromo P450) demostró ausencia de interacción significativa. Después de la administración de una dosis única de leflunomida a sujetos que estaban recibiendo dosis múltiples de rifampicina (inductor no específico del citocromo P450), los niveles pico del A771726 se incrementaron aproximadamente el 40% mientras que el AUC ("Área bajo la Curva", según sus siglas en inglés) no cambió significativamente. No está claro el mecanismo de este efecto. Podría ser necesario considerar la potencialidad de que los niveles de leflunomida continúen subiendo con dosis múltiples si los pacientes deben recibir tanto leflunomida como rifampicina. Los estudios *in vitro* indican que el A771726 inhibe la actividad del citocromo P450C9 (CYP2C9). Algunas drogas metabolizadas por el CYP2C9 son fenitoína, tolbutamida, warfarina, y muchos AINEs. La importancia clínica de este hallazgo en lo que respecta a fenitoína y tolbutamida se desconoce. No se

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 6 de 16



observaron problemas de seguridad en estudios clínicos cuando se co-administraron AINEs metabolizados por el CYP2C9 y leflunomida. Hubo casos de incremento del tiempo de protrombina cuando se co-administraron leflunomida y warfarina.

- La administración de colestiramina o carbón activado conduce a la disminución rápida y significativa de los niveles plasmáticos del A771726. Se supone que el mecanismo es la interrupción de la recirculación enterohepática y/o la diálisis gastrointestinal del A771726. Ver también "Embarazo" y "Sobredosificación".
- No hay disponibles datos clínicos sobre la seguridad y eficacia de recibir vacunaciones durante el tratamiento con leflunomida. No se recomienda, sin embargo, la vacunación con gérmenes vivos. Tener en cuenta la prolongada vida-media cuando se analice la administración de vacunas con gérmenes vivos después de suspender el tratamiento con leflunomida.
- Estudios *in vivo* mostraron ausencia de interacción significativa entre leflunomida y los anticonceptivos trifásicos orales. En un estudio en el cual se administró leflunomida concomitantemente con una píldora anticonceptiva trifásica oral que contenía 30 µg de etinilestradiol a voluntarias sanas, no hubo reducción de la actividad anticonceptiva de la píldora y la farmacocinética del A771726 estuvo dentro de los rangos esperados.
- La ingesta simultánea con alimentos no afecta el grado de absorción de leflunomida.

Interferencia con análisis de laboratorio: léase "Reacciones adversas".

Embarazo

No se realizaron estudios clínicos para evaluar leflunomida en mujeres embarazadas. Sin embargo, el A771726 es teratogénico en ratas y conejos, y podría causar daño fetal en humanos.

La leflunomida está contraindicada en mujeres embarazadas o en mujeres con capacidad reproductiva que no usen métodos anticonceptivos confiables durante y después del tratamiento [deben continuarlos mientras que los niveles plasmáticos del metabolito activo (A771726) estén por sobre 0,02 mg/l (ver también "Interacciones")]. Debe descartarse el embarazo antes de iniciar el tratamiento con leflunomida.

La paciente debe ser advertida de que si hubiera alguna mínima demora en la menstruación o alguna señal que permitiera sospechar embarazo, deberá avisar inmediatamente a su médico a fin de realizar un análisis. Si el test de embarazo diera positivo, el médico y la paciente deberán analizar el riesgo. Es posible que la disminución rápida del nivel sanguíneo del metabolito activo – según el procedimiento de eliminación que se describe más abajo – a la primera demora de la menstruación pueda hacer decrecer el riesgo para el feto debido a leflunomida.

En caso de que una mujer esté recibiendo leflunomida y planea un embarazo, se recomienda realizar alguno de los siguientes procedimientos de depuración:

- después de detener el tratamiento con leflunomida, administrar 8 g de colestiramina 3 veces por día durante un período de 11 días,
- después de detener el tratamiento con leflunomida, administrar 50 g de carbón activado 4 veces por día, durante un período de 11 días.

Los 11 días referidos no necesitan ser consecutivos, a menos que se requiera bajar rápidamente el nivel plasmático del A771726.

Independientemente del método de depuración utilizado, se debe verificar que el nivel plasmático del A771726 sea inferior a 0,02 mg/l en dos análisis a realizar con un intervalo de al menos 14 días entre uno y otro. Según la información disponible, niveles del metabolito activo inferiores a 0,02 mg/l (0,02 µg/ml) en plasma humano se espera que tengan riesgo mínimo.

Si no se realiza el procedimiento de depuración de la droga, podría llevar hasta 2 años alcanzar niveles de A771726 inferiores a 0,02 mg/l (dependiendo de la variación individual para la depuración de la droga). Sin embargo, también después de tal período de espera, se requiere

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 7 de 16

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico



verificar que los niveles de A771726 sean inferiores a 0,02 mg/l por dos análisis a realizar con al menos 14 días de intervalo entre uno y otro. Ver también "Información al paciente".

Si la observancia de un período de espera de aproximadamente 2 años manteniendo métodos de anticoncepción confiable se considera poco viable, es aconsejable instituir un procedimiento de depuración a manera de profilaxis.

No se puede garantizar que el uso de anticonceptivos orales provea de anticoncepción confiable durante el período de realización de los procesos de depuración con colestiramina o carbón activado. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos.

Lactancia

Los estudios en animales indican que leflunomida o sus metabolitos pasan a la leche materna. No se sabe, sin embargo, si leflunomida o sus metabolitos son excretados en la leche materna humana. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar mientras estén recibiendo leflunomida. Debe resolverse entre continuar con el amamantamiento o iniciar el tratamiento con leflunomida, considerando la importancia de la droga para la madre.

Teratogénesis

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

Carcinogénesis

No se observaron evidencias de carcinogenicidad en un bioensayo de 2 años en ratas, con dosificación oral de leflunomida hasta la dosis máximamente tolerada de 6 mg/kg. Sin embargo, ratones machos mostraron incidencia aumentada de linfoma a una dosis oral de 15 mg/kg, la dosis estudiada más alta (1,7 veces la exposición humana del A771726, basada en la AUC - "área bajo la curva"), en un bioensayo de 2 años de duración. Los ratones hembras mostraron en el mismo estudio una incidencia aumentada combinada - relacionada con la dosis - de adenomas broncoalveolares y carcinomas, comenzando a 1,5 mg/kg (aproximadamente 1/10 la exposición humana del A771726, basada en la AUC). Se desconoce el significado de estos hallazgos en ratas en lo que respecta al uso clínico de leflunomida.

Mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Leflunomida no ha mostrado tener efectos mutagénicos/clastogénicos en estudios *in vivo* e *in vitro*. Sin embargo, la 4-trifluometilnilina (TMFA) - un metabolito menor de leflunomida - fue mutagénica en el Ensayo de Ames y en el Ensayo de Mutación de Genes (HGPRT) y clastogénica en el Ensayo de Aberración Cromosómica en células de Hámster Chino *in vivo*. TMFA no fue clastogénica en el Ensayo de Micronúcleos en Ratones *in vivo* ni en el Ensayo Citogenético en Células de la Médula Ósea de Hámster Chino.

Empleo en pacientes con deterioro renal o hepático. Léase "Posología/Dosificación-Forma de Administración" y "Precauciones y advertencias".

Conducción y uso de máquinas: ARAVA® puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar. Si esto le sucede, no conduzca, ni use máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Clasificación según frecuencias

Comunes (1 a 10% de los pacientes); **Ocasionales** (0,1 a 1% de los pacientes); **Raramente:** (0,01 a 0,1% de los pacientes); **Muy raramente:** 0,01% ó menos de los pacientes.

Sistema gastrointestinal, hígado

Comunes: diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, alteraciones de la mucosa oral (por ej., estomatitis aftosa, ulceraciones en la boca), dolor abdominal, elevación de los parámetros hepáticos (transaminasas, menos frecuentemente gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

Raramente: hepatitis, ictericia/colestasis.

Muy raramente: daño hepático severo tal como fallo hepático y necrosis hepática aguda, que pueden ser fatales. Pancreatitis.

Sistema cardiovascular

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 8 de 16

G/A

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico



Común: incremento de la presión sanguínea,.

Sistema hemático y linfático

Común: leucopenia con recuento de leucocitos $>2 \times 10^9/l$ (>2 G/l).

Ocasionales: anemia, trombocitopenia con recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/l$ (<100 G/l).

Raramente: eosinofilia, leucopenia con recuento de leucocitos $<2 \times 10^9/l$ (<2 G/l), pancitopenia. El uso reciente, concomitante o consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos podría asociarse con riesgo más alto de efectos hematológicos.

Sistema nervioso

Comunes: dolor de cabeza, mareos, parestesia.

Ocasionales: alteraciones del gusto, ansiedad.

Muy raramente: neuropatía periférica.

Reacciones alérgicas, piel y faneras

Comunes: reacciones alérgicas leves (incluyendo rash maculopapular y otros rashes), prurito, eczema, piel seca, aumento de la caída del cabello.

Ocasionales: urticaria.

Muy raramente:

- reacciones anafilácticas/anafilactoides severas;
- Síndrome de Stevens Johnson (eritema multiforme de tipo mayor), necrosis tóxica epidérmica (en los reportes de casos recibidos hasta la fecha no se pudo establecer relación causal con el tratamiento con leflunomida, pero no puede excluirse);
- vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante (debido a enfermedad subyacente, no pudo establecerse relación causal).

Infecciones

Raramente: infecciones severas y sepsis, que podrían ser fatales.

La mayoría de los casos reportados fue por confusión debido a tratamiento inmunosupresor concomitante y/o enfermedad comórbida, los que - además del trastorno reumatoideo - predisponen al paciente a las infecciones.

Los medicamentos con potencial inmunosupresor, tal el caso de leflunomida, pueden incrementar la susceptibilidad a infecciones (inclusive a las oportunistas, ver también "Precauciones y advertencias").

En estudios clínicos, la incidencia de rinitis y bronquitis (5% vs. 2%) y neumonía (3% vs. 0%) fue apenas un poco mayor en pacientes tratados con la droga leflunomida vs. placebo, mientras que el promedio de la incidencia total de infecciones fue comparable.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Raramente: enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis intersticial), que puede ser fatal.

Otras

Comunes: pérdida de peso, astenia.

Ocasional: hipocalemia.

Podría aparecer hiperlipidemia leve. Los niveles de ácido úrico usualmente decrecen debido a un efecto uricosúrico. Otros posibles posteriores hallazgos de laboratorio a los cuales no se les pudo encontrar relevancia clínica fueron: pequeños aumentos del LDH, CK y pequeña disminución en fosfato.

Fueron reportados tenosinovitis y ruptura de tendón como reacciones adversas durante el tratamiento con leflunomida, sin embargo no pudo establecerse una relación causal.

No pueden excluirse disminuciones marginales (reversibles) de la concentración espermática, del recuento de espermia total y de la motilidad rápida progresiva.

También es conocido que el riesgo de malignidad, especialmente de desórdenes linfoproliferativos, está incrementado por el uso de algunas drogas inmunosupresoras.

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 9 de 16

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.685
Co-Director Técnico



Fueron observados artralgia, sinovitis y calambres en las extremidades inferiores. En lo referido al organismo en general, se observaron síndrome de resfriado, dolor, y dolor abdominal y de espalda.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Hay informes de sobredosificación crónica en pacientes que tomaron ARAVA® en dosis diarias hasta cinco veces superiores a la dosis recomendada. También se dispone de informes de sobredosis aguda en adultos o niños. En la mayoría de los reportes de sobredosificación no hubo informe de eventos adversos. Los eventos adversos informados fueron consistentes con el perfil de seguridad de ARAVA® (ver "Reacciones adversas"). Los eventos adversos que se observaron con mayor frecuencia fueron diarrea, dolor abdominal, leucopenia, anemia y resultados elevados en los análisis de la función hepática.

Tratamiento

En caso de intoxicación o sobredosificación importante, se debe administrar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. La administración oral de colestiramina a la dosis de 8 g/3 veces por día durante 24 horas a tres voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 en aproximadamente el 40% en 24 horas y en el 49-65% en 48 horas. La administración de carbón activado (polvo en suspensión) oral o vía nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) demostró reducir las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas.

Los procedimientos de depuración pueden repetirse si es clínicamente necesario.

Los estudios realizados tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal crónica ambulatoria indican que el metabolito primario – el A771726 – de leflunomida no es dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar/usar este medicamento

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo

Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico y/o farmacéutico

1. Qué es ARAVA® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar ARAVA®
3. Cómo tomar ARAVA®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ARAVA®
6. Información adicional

1. QUÉ ES ARAVA® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

ARAVA® pertenece a un grupo de medicamentos denominados medicamentos antirreumáticos. ARAVA® se utiliza para tratar a pacientes adultos con artritis reumatoide activa o con artritis psoriática activa.

2. ANTES DE TOMAR ARAVA®

No tome ARAVA®

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 10 de 16

GA



- si ha padecido alguna vez una reacción alérgica a la leflunomida (especialmente una reacción en la piel grave, estas reacciones graves suelen ir acompañadas con fiebre, dolor de articulaciones, manchas rojas en la piel, o ampollas, p. ej., síndrome de Stevens-Johnson) o a cualquiera de los demás componentes de ARAVA®,
- si está embarazada o se encuentra en periodo de lactancia.
- si está en edad reproductiva y no usa métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento.

Tenga especial cuidado con ARAVA®

- si ha padecido alguna vez tuberculosis (enfermedad del pulmón),
- si padece algún problema de hígado,
- si tiene problemas de riñón de moderados a graves,
- si tiene una disminución grave de la concentración de proteínas en la sangre (hipoproteïnemia),
- si padece algún problema que afecte a su sistema inmunitario, (por ejemplo SIDA),
- si padece algún problema en su médula ósea o si tiene un número reducido de glóbulos rojos o blancos en su sangre o un número reducido de plaquetas,
- si padece una infección grave,
- si es usted varón y desea tener hijos, ya que ARAVA® puede producir malformaciones en los recién nacidos.

Para reducir cualquier posible riesgo, los varones que deseen tener hijos deben contactarse con su médico, quién le aconsejará que interrumpa el tratamiento con ARAVA® y que tome ciertos medicamentos que ayuden a acelerar la eliminación de ARAVA® de su organismo. En este caso, será necesario que le realicen un análisis de sangre para asegurar que ARAVA® se ha eliminado lo suficiente de su organismo y después, deberá esperar al menos otros 3 meses.

Ocasionalmente, ARAVA® puede producir algunos problemas en la sangre, en el hígado o en los pulmones. Puede también producir algunas reacciones alérgicas graves, o aumentar la posibilidad de padecer una infección grave. Para más información sobre estos efectos adversos, consultar la sección "Posibles efectos adversos".

Su médico le realizará análisis de sangre a intervalos regulares, antes y durante el tratamiento con ARAVA®, para monitorizar sus células sanguíneas y su hígado. Su médico deberá también controlar su presión sanguínea regularmente ya que ARAVA® puede producir un aumento de la presión sanguínea.

No está recomendado el uso de ARAVA® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Esto es especialmente importante si usted está tomando:

- otros medicamentos para la artritis reumatoide tales como los antipalúdicos (por ejemplo: cloroquina e hidroxiclороquina), sales de oro por vía intramuscular u oral, D-penicilamina, azatioprina y otros agentes inmunosupresores (por ejemplo: metotrexato), ya que no es recomendable la utilización de estas combinaciones.
- un medicamento denominado colestiramina (utilizado para reducir el colesterol alto) o el carbón activo ya que estos medicamentos pueden reducir la cantidad de ARAVA® absorbida por el cuerpo.
- fenitoína (usada en el tratamiento de la epilepsia), warfarina (usado como anticoagulante de la sangre), tolbutamida (usado en el tratamiento de la diabetes tipo 2) ya que estos medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos.

Si está tomando un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINEs) y/o corticosteroides, puede continuar tomándolos después de iniciar el tratamiento con ARAVA®.

Vacunaciones

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

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 11 de 16

Handwritten initials: C/S

Handwritten signature

Handwritten signature



Toma de ARAVA® con los alimentos y bebidas

ARAVA® puede tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia

No tome ARAVA® si está o cree que puede estar embarazada. Las mujeres en edad fértil no deben tomar ARAVA® sin utilizar medidas de contracepción eficaces.

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

En cualquier caso, antes de quedar embarazada, deberá realizarse un análisis de sangre para confirmar que ARAVA® se ha eliminado lo suficiente de su organismo.

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

Si usted sospecha que pudiera estar embarazada durante el tratamiento con ARAVA® o en los dos años después del tratamiento, debe contactar inmediatamente con su médico para que le haga una prueba de embarazo. Si la prueba confirma que está embarazada, su médico puede sugerirle que comience el tratamiento con ciertos medicamentos para acelerar la eliminación de ARAVA® de su organismo, y así disminuir el riesgo para su hijo.

No tome ARAVA® mientras se encuentre en periodo de lactancia, puesto que leflunomida pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

ARAVA® puede hacer que se sienta mareado lo que puede afectar a su capacidad para concentrarse y reaccionar. Si esto le sucede, no conduzca, ni use máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de ARAVA®

ARAVA® contiene *lactosa*. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. CÓMO TOMAR ARAVA®

Tome siempre ARAVA® exactamente como su médico le haya dicho. Consulte con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis inicial habitual de ARAVA® es de 100 mg una vez al día durante los tres primeros días. Después de esto, la mayoría de las personas necesitan una dosis de:

- Para la artritis reumatoide: 20 mg de ARAVA® una vez al día, si hubiera intolerancia la dosis puede disminuirse.
- Para la artritis psoriática: 20 mg de ARAVA® una vez al día.

Trague el comprimido entero y con bastante agua.

Puede que transcurran unas 4 semanas o incluso más tiempo hasta que empiece a notar una mejoría en su estado. Algunos pacientes pueden incluso notar una nueva mejoría tras 4 ó 6 meses de tratamiento.

Por lo general, ARAVA® debe tomarse durante periodos de tiempo prolongados.

Si toma más ARAVA® del que debiera

Si toma más ARAVA® del que debiera consulte con su médico o en cualquier otro servicio asistencial. Si es posible, lleve los comprimidos o la caja para enseñárselos al médico.

Si olvidó tomar ARAVA®

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, salvo que sea casi la hora de tomar la siguiente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 12 de 16

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co. Director Técnico



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

Informe a su médico inmediatamente y deje de tomar ARAVA®:

- si se siente débil, aturdido o mareado, o tiene dificultad al respirar, porque estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica grave,
- si le aparecen erupciones en la piel o úlceras en la boca, porque puede indicar reacciones serias que en algunas ocasiones pueden llegar a ser mortales (ej. síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme).

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

- palidez, cansancio, o mayor tendencia a sufrir moretones,
- cansancio, dolor abdominal o ictericia (coloración amarilla de los ojos o de la piel),
- cualquier síntoma de infección como fiebre, dolor de garganta o tos,
- tos o problemas respiratorios porque pueden indicar inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial).

Reacciones adversas frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 100 personas)

Disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia), reacciones alérgicas leves, pérdida de apetito, pérdida de peso, cansancio (astenia), dolor de cabeza, mareo, sensaciones anormales en la piel como hormigueo (parestesia), aumento leve de la presión sanguínea, diarrea, náuseas, vómitos, inflamación de la boca, úlceras bucales, dolor abdominal, resultados aumentados en algunas pruebas de hígado, aumento de la caída de cabello, eczema, sequedad de piel, erupción cutánea y prurito, tenosinovitis, aumento de los niveles de ciertas enzimas en la sangre (creatinina fosfoquinasa).

Reacciones adversas poco frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 1000 personas)

disminución del número de glóbulos rojos de la sangre (anemia) y de plaquetas (trombocitopenia), disminución de los niveles de potasio en sangre, ansiedad, alteraciones del sabor, erupción cutánea (urticaria), ruptura de tendón, aumento de los niveles de grasa en la sangre (colesterol y triglicéridos),.

Reacciones adversas raras (que afecta a entre 1 y 10 de cada 10000 personas)

- aumento del número de las células de la sangre denominadas glóbulos rojos o eosinófilos (eosinofilia), disminución leve del número de glóbulos blancos de la sangre (leucopenia), y disminución del número de todas las células de la sangre (pancitopenia), grave subida de la presión sanguínea, inflamación del pulmón (enfermedad pulmonar intersticial), aumento de los valores de algunas pruebas hepáticas que pueden ser síntomas de situaciones graves como hepatitis e ictericia, - infecciones graves a las que se denomina sepsis, que pueden llegar a ser mortales, aumento en los niveles de ciertas enzimas de la sangre (lactato deshidrogenasa).

Reacciones adversas muy raras (que afecta a menos de 1 de cada 10000 personas)

- disminución importante del número de ciertos glóbulos blancos de la sangre (agranulocitosis), reacciones alérgicas graves y reacciones alérgicas potencialmente graves, inflamación de los vasos sanguíneos pequeños (vasculitis, incluyendo vasculitis necrotizante cutánea), problemas en los nervios de los brazos y de las piernas (neuropatías periféricas), inflamación del páncreas (pancreatitis), lesiones hepáticas graves como insuficiencia hepática o necrosis que pueden llegar a ser mortales, reacciones cutáneas graves que pueden llegar a ser mortales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme). Otras reacciones adversas como insuficiencia renal, disminución de los niveles de ácido úrico en sangre, infertilidad en el varón (este efecto es reversible una vez que finaliza el tratamiento con ARAVA®) pueden ocurrir con una frecuencia desconocida.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE ARAVA®

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 13 de 16



No utilice los comprimidos de ARAVA® después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de ARAVA® 20 mg: el principio activo es leflunomida.

Cada comprimido recubierto contiene leflunomida: 20 mg *Excipientes*: almidón, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, dióxido de titanio, estearato de magnesio hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa monohidratada, óxido férrico amarillo, polietilenglicol, povidona, talco.

Disponible en frasco x 30 comprimidos recubiertos

Sobredosificación

Sintomas

Hay informes de sobredosificación crónica en pacientes que tomaron ARAVA® en dosis diarias hasta cinco veces superiores a la dosis recomendada. También se dispone de informes de sobredosis aguda en adultos y niños. En la mayoría de los reportes de sobredosificación no hubo informe de eventos adversos. Los eventos adversos informados fueron consistentes con el perfil de seguridad de ARAVA® (ver "Reacciones adversas"). Los eventos adversos que se observaron con mayor frecuencia fueron diarrea, dolor abdominal, leucopenia, anemia y resultados elevados en los análisis de la función hepática.

Tratamiento

En caso de intoxicación o sobredosificación importante, se debe administrar colestiramina o carbón activado para acelerar la eliminación. La administración oral de colestiramina a la dosis de 8 g/3 veces por día durante 24 horas a tres voluntarios sanos disminuyó los niveles plasmáticos de A771726 en aproximadamente el 40% en 24 horas y en el 49-65% en 48 horas.

La administración de carbón activado (polvo en suspensión) oral o vía nasogástrica (50 g cada 6 horas durante 24 horas) demostró reducir las concentraciones plasmáticas del metabolito activo A771726 en un 37% en 24 horas y en un 48% en 48 horas.

Los procedimientos de depuración pueden repetirse si es clínicamente necesario.

Los estudios realizados tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal crónica ambulatoria indican que el metabolito primario – el A771726 – de leflunomida no es dializable.

PRESENTACIONES

Frasco con 30 comprimidos recubiertos

INFORMACIÓN AL PACIENTE

ARAVA® está contraindicado en caso de embarazo o en caso de estar planificando procrear. Durante el tratamiento con ARAVA®, ante una sospecha de embarazo o por el deseo de planificar una procreación (también incluye a hombres) y a efectos de que Ud. y su médico puedan evaluar la situación en conjunto, deberán cumplimentarse ciertos procedimientos para determinar la concentración del compuesto activo del fármaco circulante en la sangre (ver "Embarazo").

PARA ARGENTINA Y CHILE

sanofi aventis pone a su disposición, en forma totalmente gratuita, un servicio exclusivo para su producto ARAVA® que consiste en coordinar la extracción de sangre en cualquier punto de ambos países y su posterior traslado al laboratorio de análisis bioquímicos para la determinación de la concentración de fármaco activo.

Los resultados de los análisis de laboratorio serán informados por sanofi aventis directamente a su médico tratante.

Sólo en argentina, está a su disposición la línea gratuita 0800-555-2728 para ampliar la información sobre este servicio.

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 14 de 16

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estévez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

2593

sanofi aventis



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C. Proteger de la luz.

Mantener el frasco bien cerrado.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

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

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en 56 Route de Choisy-au-Bac, 60205 Compiègne, Francia.

sanofi aventis Argentina S.A.

Av. Int Tomkinson 2054, (B1643EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Tel. (011) 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.686

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica y Lic. En Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

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

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°.....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estévez
Farmacéutico - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

Última Revisión: CCDS V15_ARAVA_sav012/Ene11 - Aprobado por Disposición N°

Página 15 de 16