

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película
Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida.

Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida.

Excipientes com efeito conhecido

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 76 mg de lactose e 0,06 mg de lecitina de soja.

Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 152 mg de lactose e 0,12 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película redondos, brancos ou quase brancos com um diâmetro de cerca de 6 mm.

Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película redondos, brancos ou quase brancos com um diâmetro de cerca de 8 mm e uma ranhura de divisão de um dos lados do comprimido. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A leflunomida é indicada no tratamento de doentes adultos com:

- artrite reumatóide activa, como um "medicamento anti-reumático modificador da doença" (MARMD).
- artrite psoriática activa.

O tratamento recente ou concomitante com MARMD com toxicidade hepática ou hematológica (p.ex. metotrexato) pode aumentar o risco de ocorrência de reacções adversas graves; consequentemente, o início da terapêutica com leflunomida deve ser ponderado com precaução, tendo em consideração estes aspectos de benefício/risco.

Para além do mais, uma mudança de tratamento para outro MARMD sem cumprir o procedimento de *washout* (ver secção 4.4) pode aumentar a possibilidade de riscos aditivos, mesmo durante um longo período de tempo após a alteração.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deverá ser iniciado e supervisionado por especialistas com experiência no tratamento de artrite reumatóide e artrite psoriática.

Devem ser controlados a alanina aminotransferase (ALT) (ou transaminase glutâmico pirúvica sérica (SGPT) e hemograma completo, incluindo contagem de glóbulos brancos diferencial e contagem de plaquetas, de forma simultaneamente e com a mesma frequência:

- antes do início do tratamento com a leflunomida,
- de 2 em 2 semanas durante os primeiros seis meses de tratamento, e
- de 8 em 8 semanas posteriormente (ver secção 4.4)

Posologia

- Na artrite reumatóide: a terapêutica com leflunomida é normalmente iniciada com uma dose de carga de 100 mg, uma vez por dia, durante 3 dias. A omissão da dose de carga pode diminuir o risco de acontecimentos adversos (ver secção 5.1).
A dose de manutenção recomendada é de 10 a 20 mg de leflunomida, uma vez por dia, dependendo da gravidade (actividade) da doença.
- Na artrite psoriática: a terapêutica com leflunomida é iniciada com uma dose de carga de 100 mg, uma vez por dia, durante 3 dias.
A dose de manutenção recomendada é de 20 mg de leflunomida uma vez por dia (ver secção 5.1).

O efeito terapêutico inicia-se habitualmente após 4 a 6 semanas e a melhoria pode acentuar-se até 4 a 6 meses.

Populações especiais

Não se recomenda ajustamento da dose em doentes com insuficiência renal ligeira.

Não é necessário ajustamento da posologia em doentes com idade superior a 65 anos.

População pediátrica

A utilização de Leflunomida ratiopharm não é recomendada em doentes com idade inferior a 18 anos dado que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas na artrite reumatóide juvenil (ARJ) (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película

Leflunomida ratiopharm são tomados oralmente. Os comprimidos devem ser tomados inteiros, com uma quantidade suficiente de líquido. A extensão da absorção de leflunomida não é afectada pela sua administração em conjunto com os alimentos.

Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos revestidos por película

Leflunomida ratiopharm são tomados oralmente. Os comprimidos devem ser tomados com uma quantidade suficiente de líquido. A extensão da absorção de leflunomida não é afectada pela sua administração em conjunto com os alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade (sobretudo na presença de antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica ou eritema multiforme) à substância activa, ao principal metabolito activo teriflunomida, ao amendoim ou a soja ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com disfunção hepática.

- Doentes com estados de imunodeficiência grave, por exemplo, com SIDA.
- Doentes com insuficiência medular óssea significativa ou anemia, leucopénia, neutropenia ou trombocitopénia significativas por outras causas que não as relacionadas com a artrite reumatóide ou artrite psoriática.
- Doentes com infeções graves (ver secção 4.4).
- Doentes com insuficiência renal moderada a grave, dado não haver experiência clínica suficiente neste grupo de doentes.
- Doentes com hipoproteinémia grave, por exemplo no síndrome nefrótico.
- Mulheres grávidas ou mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com leflunomida, e em seguida enquanto os níveis plasmáticos dos metabolitos activos estiverem acima de 0,02 mg/l (ver secção 4.6). Deve-se verificar se já existe gravidez antes da administração de leflunomida.
- Mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não é aconselhável a administração concomitante de MARMDs hepatotóxicos ou hematotóxicos (p.ex. metotrexato).

O metabolito activo da leflunomida, A771726, tem uma semi-vida longa (habitualmente 1 a 4 semanas). Podem ocorrer efeitos adversos graves (por exemplo, toxicidade hepática, toxicidade hematológica ou reacções alérgicas - ver a seguir), mesmo quando o tratamento com leflunomida é interrompido. Consequentemente, quando este tipo de efeitos tóxicos ocorre ou, se por qualquer razão é necessário remover rapidamente do organismo o A771726, o procedimento de *washout* terá de ser seguido. O procedimento poderá ser repetido se clinicamente necessário.

Para mais detalhes sobre os procedimentos de *washout* e outras medidas recomendadas em caso de gravidez desejada ou inesperada, ver a secção 4.6.

Reacções hepáticas

Foram notificados casos raros de lesões hepáticas graves, incluindo casos com desfecho fatal, durante o tratamento com leflunomida. A maioria dos casos ocorreu durante os primeiros 6 meses de tratamento. O tratamento concomitante com outros medicamentos hepatotóxicos foi frequentemente observado nestes casos. É considerado essencial uma adesão rigorosa às recomendações de monitorização.

A ALT (SGPT) deve ser controlada antes do início do tratamento com leflunomida e com a mesma frequência que o hemograma completo (de 2 em 2 semanas), durante os primeiros 6 meses de tratamento, e de 8 em 8 semanas posteriormente.

Em caso de elevações da ALT (SGPT) entre 2 a 3 vezes acima do limite superior do normal, pode considerar-se uma redução da dose de 20 mg para 10 mg e a monitorização deverá ser realizada semanalmente. Se persistirem elevações de ALT (SGPT) de mais de 2 vezes acima do limite superior do normal, ou se registarem elevações de ALT superiores a 3 vezes o limite superior do normal, a leflunomida deve ser interrompida e deve ser iniciado o procedimento de *washout*. É recomendável manter a monitorização das enzimas hepáticas após descontinuação do tratamento com leflunomida, até que os valores das enzimas hepáticas tenham normalizado.

Devido a um potencial para efeitos hepatotóxicos aditivos, recomenda-se que o consumo de álcool seja evitado durante o tratamento com leflunomida.

Uma vez que o metabolito activo da leflunomida, A771726 está altamente ligado às proteínas e é excretado por metabolismo hepático e secreção biliar, é de esperar que os níveis plasmáticos de A771726 estejam aumentados em doentes com hipoproteinémia. O Leflunomida ratiopharm está contra-indicado em doentes com hipoproteinémia grave ou insuficiência hepática (ver secção 4.3).

Reacções hematológicas

Antes do início do tratamento com leflunomida, e simultâneamente com a ALT deve ser efectuado um hemograma completo, incluindo a contagem diferencial dos leucócitos e plaquetas. Estas análises devem ser repetidas de 2 em 2 semanas, durante os primeiros 6 meses de terapêutica, e de 8 em 8 semanas, daí em diante.

Nos doentes com anemia, leucopénia e/ou trombocitopénia pré-existentes, assim como nos doentes com insuficiência da medula óssea ou nos doentes em risco de supressão medular, o risco de distúrbios hematológicos encontra-se aumentado. Se este tipo de reacção ocorrer, deve ser considerado um período de *washout* (ver a seguir), de modo a reduzir os níveis plasmáticos de A771726.

Nos casos de reacções hematológicas graves, incluindo a pancitopénia, o tratamento com Leflunomida ratiopharm ou com quaisquer outros fármacos mielossupressores deve ser interrompido, dando-se início a um procedimento de *washout* da leflunomida.

Associação com outras terapêuticas

A utilização de leflunomida em conjunto com os antimaláricos utilizados nas doenças reumatológicas (p. ex., cloroquina e hidroxicloroquina), sais de ouro intramusculares e orais, D-penicilamina, azatioprina e outros agentes imunossupressores incluindo Inibidores do Factor de Necrose Tumoral alfa não foi ainda adequadamente estudada em ensaios aleatorizados (com excepção do metotrexato, ver secção 4.5). O risco associado à terapêutica combinada, em particular nos casos de tratamento a longo prazo, é desconhecido. Uma vez que este tipo de tratamentos pode condicionar toxicidade aditiva, ou mesmo sinérgica (p. ex., toxicidade hepática ou hematológica), a associação com outros MARMD (p. ex., metotrexato) não é aconselhável.

Não é recomendada a co-administração de teriflunomida com leflunomida, pois a leflunomida é um composto original da teriflunomida.

Alteração da terapêutica para outros medicamentos

Como a leflunomida persiste durante muito tempo no corpo, a mudança de tratamento para outro MARMD (p.ex., metotrexato) sem cumprir o procedimento de *washout* (ver a seguir) pode levantar a possibilidade de riscos adicionais mesmo durante um longo período de tempo após a mudança (i.e., interacção cinética, toxicidade orgânica).

Do mesmo modo, a realização recente de tratamento com medicamentos com toxicidade hepática ou hematológica (p. ex., metotrexato) pode resultar num aumento dos efeitos indesejáveis; consequentemente, o início da terapêutica com leflunomida deve ser considerado com precaução, tendo em atenção estes aspectos de benefício/risco, e recomenda-se uma monitorização mais rigorosa na fase inicial após a mudança.

Reacções cutâneas

Em caso de estomatite ulcerosa, a administração de leflunomida deve ser interrompida.

Foram descritos casos muito raros de síndrome de Stevens-Johnson ou necrose epidérmica tóxica e Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS) em doentes medicados com leflunomida. Logo que sejam observadas reacções cutâneas ou nas mucosas suspeitas de qualquer destas graves reacções, o tratamento com Leflunomida ratiopharm ou com quaisquer outros fármacos possivelmente associados deve ser interrompido, dando-se de imediato início a um procedimento de *washout* da leflunomida. Nestes casos, é essencial um *washout* completo e a reexposição à leflunomida está contra-indicada (ver secção 4.3).

Psoríase pustular e agravamento da psoríase têm sido notificados após o uso de leflunomida. A descontinuação do tratamento pode ser considerada tendo em conta a doença dos doentes bem como os seus antecedentes.

As úlceras cutâneas podem ocorrer em doentes durante a terapêutica com leflunomida. Se houver suspeita de úlcera cutânea associada à leflunomida ou se as úlceras cutâneas persistirem apesar de uma terapêutica adequada, deve ser considerada a interrupção da leflunomida e um procedimento completo de *washout*. A decisão de retomar leflunomida após úlceras cutâneas deve ser baseada no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida.

Infecções

Sabe-se que os medicamentos que possuem propriedades imunossupressoras – como a leflunomida – podem provocar um aumento da susceptibilidade às infecções, incluindo infecções oportunistas. A natureza da gravidade das infecções pode ser aumentada e exigir, portanto, um tratamento precoce e enérgico. Na eventualidade de ocorrerem infecções graves e não controladas, poderá ser necessário interromper o tratamento com leflunomida e iniciar um procedimento de *washout*, tal como descrito a seguir.

Casos raros de Leucoencefalopatia Progressiva Multifocal (LPM) têm sido notificados em doentes em tratamento com leflunomida entre outros imunossupressores.

Antes de iniciar o tratamento, todos os doentes devem ser avaliados para tuberculose ("latente") activa e inactiva, de acordo com as recomendações locais. Isto pode incluir o historial médico, possível contacto prévio com tuberculose e / ou exames adequados, como raios x dos pulmões, teste de reacção à tuberculina e / ou ensaio de libertação do interferão gama, conforme o caso. Os médicos prescritores devem ser alertados para o risco de resultados falsos negativos do teste da reacção à tuberculina, especialmente em doentes que estão gravemente doentes ou imunocomprometidos. Doentes com história de tuberculose devem ser cuidadosamente monitorizados devido à possibilidade de reactivação da infecção.

Reacções respiratórias

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial, bem como casos raros de hipertensão pulmonar, durante o tratamento com leflunomida (ver secção 4.8). O risco da sua ocorrência pode estar aumentado em doentes com antecedentes de doença pulmonar intersticial. A doença pulmonar intersticial é um distúrbio potencialmente fatal, que pode ocorrer de uma forma aguda durante a terapêutica. Sintomas pulmonares, tais como tosse e dispneia, podem ser justificação para descontinuar a terapêutica e além disso fazer investigação clínica apropriada.

Neuropatia periférica

Foram notificados casos de neuropatia periférica em doentes a receber tratamento com leflunomida. A maioria dos doentes recuperou após a descontinuação do tratamento com leflunomida, mas alguns doentes tiveram sintomas persistentes. Em doentes com idade superior a 60 anos com medicação concomitante neurotóxica e diabetes, pode ocorrer um aumento do risco de neuropatia periférica. Caso um doente a tomar leflunomida desenvolva neuropatia periférica deve-se considerar descontinuar o tratamento com leflunomida e realizar o procedimento de eliminação do medicamento (ver secção 4.4).

Colite

A colite, incluindo a colite microscópica, tem sido notificada em doentes tratados com leflunomida. Em doentes submetidos a tratamento com leflunomida que sofram de diarreia crónica de causa desconhecida, devem ser realizados os procedimentos de diagnóstico adequados.

Pressão arterial

A pressão arterial, deve ser verificada antes do início do tratamento e em seguida, periodicamente.

Reprodução (recomendações para os homens)

Os doentes do sexo masculino devem ter conhecimento de que há uma toxicidade fetal possível mediada pelos homens. Deve ser assegurada uma contraceção efectiva durante o tratamento com leflunomida.

Não existem dados específicos quanto ao risco de toxicidade fetal mediado pelo homem. Contudo, estudos animais para avaliar este risco específico não foram efectuados. Para minimizar qualquer possível risco, os homens que desejam ter um filho, devem considerar a interrupção da leflunomida e tomar 8 g de colestiramina 3 vezes por dia durante 11 dias ou 50 g de carvão activado em pó, 4 vezes por dia durante 11 dias.

Em qualquer dos casos, a concentração plasmática do A771726 é então medida pela primeira vez. Em seguida, a concentração plasmática do A771726 deve ser determinada novamente após um intervalo de pelo menos 14 dias. Se ambas as concentrações plasmáticas estiverem abaixo de 0.02 mg/l, e após um período de espera de pelo menos 3 meses, o risco de toxicidade fetal é muito baixo.

Procedimento de washout:

Deve ser administrada uma dose de 8 g de colestiramina 3 vezes por dia. Em alternativa, 50 g de carvão em pó activado devem ser administrados 4 vezes por dia. A duração de um procedimento de *washout* completo é, habitualmente, de 11 dias. A duração do procedimento pode ser modificada, de acordo com variáveis clínicas ou laboratoriais.

Interferência com a determinação dos níveis de cálcio ionizado

A medição dos níveis de cálcio ionizado poderá apresentar valores falsamente diminuídos durante o tratamento com leflunomida e/ou teriflunomida (o metabolito ativo da leflunomida), dependendo do tipo de analisador de cálcio ionizado utilizado (por exemplo, analisador de gases no sangue). Por conseguinte, é necessário questionar a plausibilidade dos níveis diminuídos de cálcio ionizado observados nos doentes com tratamento com leflunomida ou teriflunomida. Em caso de medições dúbias, é recomendado determinar a concentração sérica de cálcio ajustada pela albumina total.

Excipientes

Lactose

O Leflunomida ratiopharm contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção só foram efectuados em adultos.

Pode registar-se um aumento dos efeitos indesejáveis nos casos de administração recente ou concomitante de medicamentos com toxicidade hepática ou hematológica, ou quando estes medicamentos são administrados após a leflunomida sem um período de *washout* (ver também as recomendações relativas à associação da leflunomida com outras terapêuticas, secção 4.4). Portanto, recomenda-se uma monitorização mais rigorosa das enzimas hepáticas e dos parâmetros hematológicos na fase inicial após a mudança.

Metotrexato

Num pequeno estudo (n=30) usando a administração conjunta de leflunomida (10 a 20 mg por dia) e metotrexato (10 a 25 mg por semana), 5 dos 30 doentes apresentaram uma elevação de 2 a 3 vezes do nível das enzimas hepáticas. Todas estas elevações desapareceram, 2 com a continuação do medicamento e 3 após a interrupção da leflunomida. Aumentos superiores a 3 vezes foram observados noutros 5 doentes. Todos eles desapareceram também, 2 com a continuação de ambos os medicamentos e 3 após a interrupção da leflunomida.

Em doentes com artrite reumatóide não foi demonstrada qualquer interacção farmacocinética entre a leflunomida (10 a 20 mg por dia) e o metotrexato (15 a 25 mg por semana).

Vacinações

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a eficácia e a segurança de vacinações em doentes recebendo leflunomida. Contudo, vacinações com vacinas vivas atenuadas não são recomendadas. A longa semi-vida da leflunomida deve ser considerada quando se encara a administração de uma vacina viva atenuada após interrupção de Leflunomida ratiopharm.

Varfarina e outros anticoagulantes cumarínicos

Aquando da co-administração de leflunomida e varfarina, ocorreram notificações de casos de aumento do tempo de protrombina. Uma interacção farmacodinâmica com a varfarina foi observada com A771726 num estudo de farmacologia clínica (ver abaixo). Portanto, quando a varfarina é co-administrada, o acompanhamento da Razão Normalizada Internacional (RNI) e a monitorização são recomendados.

AINEs / Corticosteróides

Se o doente já estiver medicado com anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e / ou corticosteróides, estes medicamentos podem ser continuados após o início do tratamento com leflunomida.

Efeito de outros medicamentos sobre leflunomida:

Colestiramina ou carvão ativado

Recomenda-se que os doentes medicados com leflunomida não sejam tratados com colestiramina ou carvão activado em pó, uma vez que esta associação determina uma baixa rápida e significativa da concentração plasmática do A771726 (o metabolito activo da leflunomida; ver também secção 5). Supõe-se que este facto seja devido a um mecanismo de interrupção da reciclagem entero-hepática e/ou a uma diálise gastrointestinal do A771726.

Inibidores e indutores do CYP450

Estudos de inibição *in vitro* em microsomas de fígado humano sugerem que o citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 estão envolvidos no metabolismo da leflunomida. Um estudo de interacção *in vivo* com a leflunomida e a cimetidina (inibidor fraco não específico do citocromo P450 (CYP)) demonstrou uma ausência significativa de impacto na exposição de A771726. Após uma

administração concomitante de uma dose única de leflunomida a indivíduos medicados com doses múltiplas de rifampicina (indutor não específico do citocromo P450), os níveis máximos do A771726 aumentaram cerca de 40%, enquanto que a AUC não se alterou significativamente. O mecanismo deste efeito não está esclarecido.

Efeito da leflunomida noutros medicamentos:

Contraceptivos orais

Num estudo em que a leflunomida foi administrada conjuntamente com uma pílula contraceptiva oral trifásica contendo 30 µg de etinilestradiol a voluntários saudáveis, não houve redução da actividade contraceptiva da pílula e a farmacocinética do A771726 esteve dentro dos limites previsíveis. Uma interacção farmacocinética com contraceptivos orais foi observada com A771726 (ver abaixo).

Os seguintes estudos de interacção farmacocinética e farmacodinâmica foram realizados com o A771726 (principal metabolito activo da leflunomida). Como interacções medicamentosas semelhantes não podem ser excluídas para a leflunomida nas doses recomendadas, os seguintes resultados do estudo e as recomendações devem ser considerados em doentes tratados com leflunomida:

Efeito sobre a repaglinida (substrato CYP2C8)

Houve um aumento na média de C_{max} e AUC (1,7 e 2,4 vezes, respectivamente) de repaglinida, após a administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que A771726 é um inibidor do CYP2C8 *in vivo*. Portanto, quando co-administrada com medicamentos metabolizados pelo CYP2C8, tais como a repaglinida, o paclitaxel, a pioglitazona ou a rosiglitazona, a monitorização é recomendada uma vez que podem ter maior exposição.

Efeito sobre a cafeína (substrato CYP1A2)

Após a administração de doses repetidas de A771726, houve uma diminuição da média da C_{max} e da AUC da cafeína (substrato CYP1A2) em 18% e 55%, respectivamente, sugerindo que A771726 pode ser um indutor fraco do CYP1A2 *in vivo*. Por conseguinte, medicamentos que são metabolizados pelo CYP1A2 (como por exemplo, a duloxetina, o alosetron, a teofilina e a tizanidina) devem ser usados com cuidado durante o tratamento, uma vez que podem levar à redução da eficácia destes medicamentos.

Efeito sobre os substratos do Transportador Aniónico Orgânico 3 (TAO3)

Houve um aumento na média da C_{max} e AUC (1,43 e 1,54 vezes, respectivamente) no cefaclor, após a administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que A771726 é um inibidor de TAO3 *in vivo*. Portanto, quando co-administrada com substratos de OAT3, tais como o cefaclor, a benzilpenicilina, a ciprofloxacina, a indometacina, o cetoprofeno, a furosemida, a cimetidina, o metotrexato e a zidovudina, é recomendada precaução.

Efeito sobre BCRD (Cancro da Mama Proteíno-Resistente) e / ou transporte aniónico orgânico dos substratos do polipeptídeo B1 e B3 (TAOPB1/B3)

Houve um aumento na média da C_{max} e AUC (2,65 e 2,51 vezes, respectivamente) de rosuvastatina, após a administração de doses repetidas de A771726. No entanto, não houve nenhum impacto aparente deste aumento da exposição de rosuvastatina no plasma sobre a actividade da redutase HMG-CoA. Se usados concomitantemente, a dose de rosuvastatina não deve exceder os 10 mg uma vez por dia. Para outros substratos da PRCM (por exemplo, o metotrexato, o topotecano, a sulfasalazina, a daunorrubicina, a doxorrubicina) e da família TAOP, especialmente inibidores da redutase HMG-CoA (por exemplo, a sinvastatina, a atorvastatina, a pravastatina, o metotrexato, a nateglinida, a repaglinida, a rifampicina), a administração concomitante deve ser feita com precaução. Os doentes devem ser monitorizados de perto para detecção de sinais e sintomas da exposição excessiva aos medicamentos. A redução da dose destes medicamentos deve ser considerada.

Efeito sobre o contraceptivo oral (0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel)

Houve um aumento nas médias da C_{max} e AUC₀₋₂₄ (1,58 e 1,54 vezes, respectivamente) de

etinilestradiol e da C_{max} e AUC_{0-24} (1,33 e 1,41 vezes, respectivamente) de levonorgestrel, após a administração de doses repetidas de A771726. Embora não se espere que esta interacção possa ter um impacto negativo na eficácia dos contraceptivos orais, deve considerar-se o tipo de tratamento do contraceptivo oral.

Efeito sobre a varfarina (substrato CYP2C9)

A administração de doses repetidas de A771726 não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética da S-varfarina, indicando que a A771726 não é um inibidor nem um indutor do CYP2C9. No entanto, uma diminuição de 25% no pico da Razão Normalizada Internacional (RNI) foi observada aquando da co-administração de A771726 com varfarina, em comparação com a varfarina isoladamente. Portanto, quando a varfarina é co-administrada, é recomendado um acompanhamento da RNI e monitorização.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O metabolito activo da leflunomida, A 771726 é suspeito de causar deficiências graves nos fetos quando administrado durante a gravidez. O Leflunomida ratiopharm está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

As mulheres em idade fértil deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 2 anos após o tratamento (ver “Período de espera” abaixo) ou até 11 dias após o tratamento (ver “período de washout” abreviado abaixo).

A doente deve ser informada de que qualquer atraso no início do período menstrual ou qualquer outra razão que levante a suspeita de uma gravidez deve ser comunicada imediatamente ao seu médico assistente, para que se efectuem os testes de gravidez. Se estes testes forem positivos, o médico e a doente devem discutir o risco para a gravidez. É possível que a rápida redução dos níveis sanguíneos do metabolito activo, utilizando o método de eliminação do medicamento descrito abaixo, possa diminuir o risco da leflunomida para o feto.

Num pequeno estudo prospectivo realizado em mulheres (n=64) que ficaram inadvertidamente grávidas e continuaram a tomar leflunomida durante o máximo de 3 semanas após a concepção, e que realizaram o procedimento de eliminação do medicamento, não foram observadas diferenças significativas ($p=0,13$) na taxa geral de defeitos estruturais major (5,4%) quando comparado com qualquer dos grupos de comparação (4,2% no grupo comparativo com doença [n=108] e 4,2% em mulheres grávidas saudáveis [n=78]).

Para mulheres tratadas com leflunomida e que desejam engravidar, recomenda-se um dos procedimentos seguintes, a fim de assegurar que o feto não é exposto a concentrações tóxicas de A771726 (concentrações pretendidas abaixo de 0,02 mg/l).

Período de espera

É de esperar que níveis plasmáticos de A771726 estejam acima de 0,02 mg/l por um período prolongado. Previsivelmente, a concentração desce para valores inferiores a 0,02 mg/l cerca de 2 anos após a interrupção do tratamento com leflunomida.

Após um período de espera de 2 anos, a concentração plasmática de A771726 é medida pela primeira vez. Em seguida, a concentração plasmática deve ser determinada novamente após um intervalo de pelo menos 14 dias. Se ambas as concentrações plasmáticas estiverem abaixo de 0,02 mg/l, não é de esperar risco teratogénico.

Para mais informação sobre o teste da amostra, por favor contacte o titular da autorização de introdução no mercado ou o seu representante local (ver secção 7).

Procedimento de washout

Após suspender o tratamento com leflunomida:

- administra-se uma dose de 8 g de colestiramina 3 vezes por dia durante um período de 11 dias.
- em alternativa, 50 g de carvão em pó activado são administrados 4 vezes por dia durante um período de 11 dias.

Contudo, também após qualquer dos procedimentos de *washout*, é necessária uma confirmação, através de 2 testes separados por um intervalo de pelo menos 14 dias, e um período de espera de um mês e meio entre a primeira ocorrência de uma concentração plasmática inferior a 0,02 mg/l e a fertilização.

As mulheres em idade fértil devem ser informadas de que é necessário um período de espera de 2 anos após interrupção do tratamento antes de poderem engravidar. Se um período de espera até cerca de 2 anos, sob contraceção segura, não for considerado exequível, pode ser recomendável a instituição profilática de um período de *washout*.

Tanto a colestiramina como o carvão activado em pó podem influenciar a absorção de estrogénios e progestagénios; assim, uma contraceção eficaz com contraceptivos orais pode não estar assegurada durante o procedimento de *washout* com colestiramina e carvão em pó activado. Recomenda-se a utilização de métodos contraceptivos alternativos.

Amamentação

Os estudos de experimentação animal indicam que tanto a leflunomida como os seus metabolitos são excretados pelo leite materno. Consequentemente, mulheres que amamentam não devem ser tratadas com leflunomida.

Fertilidade

Os resultados dos estudos de fertilidade em animais mostraram que não existe nenhum efeito sobre a fertilidade masculina e feminina, no entanto foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos em estudos de toxicidade de doses repetidas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Em caso de efeitos indesejáveis, tais como tonturas, a capacidade de concentração e de reacção do doente pode ser afectada. Nestes casos, os doentes não deverão conduzir nem utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis notificados com maior frequência com leflunomida são: aumento moderado da pressão arterial, leucopenia, parestesia, cefaleias, vertigens, diarreia, náusea, vômitos, distúrbios da mucosa oral (ex, estomatite aftosa, ulceração da boca), dor abdominal, aumento da perda de cabelo, eczema, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea maculo-papulosa), prurido, pele seca, tenosinovite, aumento da CPK, anorexia, perda de peso (normalmente insignificante), astenia, reacções alérgicas ligeiras e aumento dos parâmetros hepáticos (transaminases (especialmente ALT), menos frequentemente da gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas).

Classificação das frequências esperadas:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Infecções e infestações

Raros: infecções graves, incluindo sepsis que pode ser fatal

Tal como outros agentes com potencial imunossupressor, a leflunomida pode aumentar a susceptibilidade a infecções, incluindo infecções oportunistas (ver também secção 4.4). Assim, a incidência global de infecções pode aumentar (em particular rinite, bronquite e pneumonia).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)

O risco de malignidade, particularmente em distúrbios linfoproliferativos, aumenta com o uso de alguns agentes imunossupressores.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: leucopénia (leucócitos >2 G/l)

Pouco frequentes: anemia, trombocitopénia ligeira (plaquetas <100 G/l)

Raros: pancitopénia (provavelmente por mecanismo antiproliferativo), leucopénia (leucócitos <2 G/l), eosinófilia

Muito raros: agranulocitose

O uso recente, concomitante ou consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos pode estar associado a um risco mais elevado de efeitos hematológicos.

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reacções alérgicas ligeiras

Muito raros: reacções anafiláticas/anafilactóides graves, vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: aumento da CPK

Pouco frequentes: hipocaliémia, hiperlipidemia, hipofosfatemia

Raros: aumento das LDH

Desconhecido: hipouricemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: ansiedade

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: parestesia, cefaleia, tonturas, neuropatia periférica

Cardiopatias

Frequentes: ligeiro aumento da pressão arterial

Raros: grave aumento da pressão arterial

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: doença pulmonar intersticial (incluindo a pneumonite intersticial), que pode ser fatal

Desconhecido: hipertensão pulmonar

Doenças gastrointestinais

Frequentes: colite, incluindo colite microscópica, como colite linfocítica, colite colagenosa; diarreia, náuseas, vómitos, perturbações da mucosa oral (p.e. estomatite aftosa, ulceração da boca), dores abdominais

Pouco frequentes: alterações do paladar

Muito raros: pancreatite

Afecções hepatobiliares

Frequentes: elevação dos parâmetros da função hepática (transaminases [especialmente a ALT]), menos frequentemente a gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina)
Raros: hepatite, icterícia/colestase
Muito raros: lesões hepáticas graves tais como falência hepática e necrose hepática aguda que pode ser fatal

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: aumento da perda de cabelo, eczema, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea maculopapulosa), prurido, pele seca
Pouco frequentes: urticária
Muito raros: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Desconhecidos: lúpus eritematoso cutâneo, psoríase pustular e agravamento da psoríase, Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS), úlcera cutânea

Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: tenosinovite
Pouco frequentes: ruptura de tendões

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: insuficiência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Desconhecido: diminuição marginal (reversível) na concentração de sêmen, contagem total de sêmen e motilidade progressiva rápida

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: anorexia, perda de peso (normalmente insignificante), astenia

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Têm sido notificados casos crónicos de sobredosagem em doentes a tomar leflunomida em doses diárias até 5 vezes a dose recomendada por dia, e notificações de sobredosagem aguda em adultos e crianças. Na maioria dos casos notificados de sobredosagem não se verificou notificação de efeitos indesejáveis. Efeitos indesejáveis consistentes com o perfil de segurança da leflunomida foram: dor abdominal, náuseas, diarreia, aumento das enzimas hepáticas, anemia, leucopenia, prurido e erupção cutânea.

Tratamento

Na eventualidade de ocorrer sobredosagem significativa ou toxicidade, recomenda-se a administração de colestiramina ou carvão activado, de modo a acelerar a eliminação do medicamento. A administração de uma dose de 8 g de colestiramina por via oral, três vezes por dia, durante 24 horas, a três voluntários saudáveis, provocou uma redução dos níveis plasmáticos de A771726 de cerca de 40% no período de 24 horas e de 49 - 65% em 48 horas.

A administração de carvão activado (pó para suspensão) por via oral ou sonda nasogástrica (50 g em intervalos de 6 horas durante 24 horas), demonstrou reduzir as concentrações plasmáticas do metabolito activo A771726 em 37% no período de 24 horas e em 48% no período de 48 horas. Estes procedimentos de *washout* podem ser repetidos nos casos em que clinicamente se justifique.

Estudos em hemodiálise e DPC (diálise peritoneal crónica ambulatoria) indicam que o metabolito primário da leflunomida A771726, não é dializável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores selectivos, código ATC: L04AA13.

Farmacologia humana

A leflunomida é um agente anti-reumático modificador da doença com propriedades antiproliferativas.

Farmacologia Animal

A leflunomida é eficaz em modelos animais de artrite e de outras doenças autoimunes e transplantes, principalmente se for utilizada durante a fase de sensibilização. Tem características imunomoduladoras/imunosuppressoras, actua como agente antiproliferativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias. A leflunomida revela os melhores efeitos protectores em modelos animais de doenças autoimunes quando administrada na fase inicial da progressão da doença.

In vivo, é rápida e quase completamente metabolizada em A771726, que é activo *in vitro*, e se presume ser responsável pelo efeito terapêutico.

Mecanismo de acção

O A771726, metabolito activo da leflunomida, inibe a enzima humana dihidroorotato desidrogenase (DHODH) e apresenta actividade antiproliferativa.

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatóide

A eficácia da leflunomida no tratamento da artrite reumatóide foi demonstrada em 4 ensaios controlados (1 em fase II e 3 na fase III). No ensaio da fase II, estudo YU203, foram aleatorizados 402 doentes com artrite reumatóide activam, para terapêutica com placebo (n=102), leflunomida 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) ou 25 mg por dia (n=104). A duração do tratamento foi de 6 meses. Todos os doentes medicados com leflunomida nos ensaios da fase III receberam uma dose inicial de 100 mg durante 3 dias.

No estudo MN301 foram aleatorizados 358 doentes com artrite reumatóide activa, para terapêutica com leflunomida 20 mg/dia (n=133), sulfasalazina 2 g/dia (n=133) ou placebo (n=92). A duração do tratamento foi de 6 meses. O estudo MN303 foi uma continuação cega opcional de 6 meses do estudo MN301, sem o grupo placebo, resultando numa comparação de 12 meses entre a leflunomida e a sulfasalazina.

No estudo MN302 foram aleatorizados 999 doentes com artrite reumatóide activa, para terapêutica com leflunomida 20 mg/dia (n=501) ou metotrexato 7,5 mg/semana, aumentando para 15 mg/semana (n=498). O suplemento de folatos foi opcional e usado só em 10% dos doentes. A duração do tratamento foi de 12 meses.

No estudo US301 foram aleatorizados 482 doentes com artrite reumatóide activa, para terapêutica com leflunomida 20 mg/dia (n=182), metotrexato 7,5 mg/semana, aumentando para 15 mg/semana (n=182), ou placebo (n=118). Todos os doentes foram medicados com 1 mg de ácido fólico, duas vezes por dia. A duração do tratamento foi de 12 meses.

A leflunomida, numa dose diária de pelo menos 10 mg (10 a 25 mg no estudo YU303, 20 mg nos estudos MN301 e US301) foi superior ao placebo, com uma diferença estatisticamente significativa, na redução dos sinais e sintomas da artrite reumatóide em todos os 3 ensaios controlados por placebo. As taxas de resposta ACR (American College of Rheumatology) no estudo YU203 foram de 27,7% no grupo placebo, 31,9% no grupo medicado com 5 mg, 50,5% no grupo medicado com 10 mg e de 54,5% no grupo tratado com 25 mg/dia. Nos ensaios de fase III, as taxas de resposta ACR para a leflunomida 20 mg/dia *versus* placebo, foram de 54,6% *versus* 28,6% (estudo MN301), e de 49,4% *versus* 26,3% (estudo US301). Após 12 meses de tratamento activo, as taxas de resposta ACR nos doentes medicados com leflunomida foram de 52,3% (estudos MN301/303), 50,5% (estudo MN302) e 49,4% (estudo US301), comparados com 53,8% nos doentes com sulfasalazina (estudos MN301/303), e 64,8% (estudo MN302) e 43,9% nos doentes medicados com metotrexato. No estudo MN302, a leflunomida foi significativamente menos eficaz do que o metotrexato. Contudo, no estudo US301, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de eficácia primária entre a leflunomida e o metotrexato. Não foi observada diferença entre a leflunomida e a sulfasalazina (estudo MN301). O efeito do tratamento com leflunomida foi evidente após 1 mês, estabilizou entre os 3 e os 6 meses e continuou durante todo o decurso do tratamento.

Um estudo de não inferioridade aleatorizado, com dupla ocultação, de grupos paralelos comparou a eficácia relativa de duas doses de manutenção diferentes de leflunomida, 10 e 20 mg. Destes resultados pode concluir-se que, em termos de eficácia a dose de manutenção de 20 mg foi mais favorável, no entanto os resultados de segurança foram mais favoráveis para a dose de manutenção de 10 mg.

População pediátrica

A leflunomida foi estudada num estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlado em 94 doentes (47 por braço) com artrite reumatóide juvenil de evolução poliarticular. Os doentes tinham idades entre os 3 e os 17 anos, com artrite reumatóide juvenil de evolução poliarticular, independentemente do tipo de início ou doentes naive ao metotrexato ou leflunomida. Neste ensaio, a dose utilizada e de manutenção de leflunomida baseou-se em três categorias de peso: <20 kg, 20-40 kg e >40 kg. Após 16 semanas de tratamento, a diferença na taxa de resposta foi significativamente a favor do metotrexato para a Definição de Melhoria da ARJ (DOI) $\geq 30\%$ ($p=0,02$). Nos doentes que responderam, esta resposta foi mantida durante 48 semanas (ver secção 4.2).

O padrão de efeitos adversos de leflunomida e metotrexato parece similar, mas a dose utilizada em sujeitos de mais baixo peso resultou numa exposição relativamente baixa (ver secção 5.2). Esta informação não permite a recomendação de uma dose eficaz e segura.

Artrite psoriática

A eficácia do Leflunonamida ratiopharm foi demonstrada num estudo controlado, randomizado, duplamente cego, 3L01 em 188 doentes com artrite psoriática, tratados com 20 mg/dia. A duração do tratamento foi de 6 meses.

A leflunomida 20 mg/dia foi significativamente superior ao placebo na redução dos sintomas da artrite em doentes com artrite psoriática: os doentes que responderam segundo o PsARC (Critério de Resposta ao tratamento da Artrite Psoriática) foram de 59% no grupo da leflunomida e de 29,7% no grupo placebo ao fim de 6 meses ($p<0,0001$). O efeito da leflunomida na melhoria da função e na redução das lesões na pele foi moderado.

Estudos pós-comercialização

Um estudo aleatorizado avaliou a taxa de resposta clinicamente eficaz em doentes sem tratamento prévio com MARMD (n=121) com artrite reumatóide precoce, e que receberam 20 mg ou 100 mg de leflunomida em dois grupos paralelos durante os três dias iniciais do período duplamente cego. O período inicial foi seguido de período de manutenção de 3 meses sem ocultação, durante o qual ambos

os grupos receberam diariamente leflunomida a 20 mg. Não foi observado nenhum benefício adicional na população avaliada com a dose terapêutica inicial de indução. Os dados de segurança obtidos em ambos os grupos foi consistente com o perfil de segurança conhecido da leflunomida, contudo, a incidência de acontecimentos adversos gastrointestinais e do aumento das enzimas hepáticas, tende a ser maior nos doentes que receberam a dose de carga de 100 mg de leflunomida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A leflunomida é rapidamente convertida no metabolito activo A771726, por metabolismo de primeira passagem (abertura do anel) na parede intestinal e no fígado. Num estudo com leflunomida marcada radioactivamente com ^{14}C , em três voluntários saudáveis, não foi detectada leflunomida inalterada no plasma, urina ou fezes. Noutros estudos, níveis plasmáticos da ordem de ng/ml de leflunomida inalterada foram raramente detectados.

O único metabolito plasmático marcado radioactivamente detectado foi o A771726. Este metabolito é responsável por toda a actividade essencial *in vivo* da leflunomida.

Absorção

Os dados da excreção do estudo com ^{14}C indicam que pelo menos cerca de 82 a 95% da dose é absorvida. O tempo para alcançar as concentrações máximas de A771726 é muito variável, podendo ocorrer entre 1 e 24 horas após administração única. A leflunomida pode ser administrada com alimentos, dado que a extensão da absorção é comparável em jejum ou após as refeições. Devido à semi-vida muito longa do A771726 (cerca de 2 semanas), nos estudos clínicos foi usada uma dose de indução de 100 mg durante 3 dias, para facilitar o alcance rápido dos níveis de equilíbrio do A771726. Sem uma dose de indução estima-se que seriam necessários quase 2 meses de administração para atingir as concentrações plasmáticas de equilíbrio. Em estudos de doses múltiplas realizados em doentes com artrite reumatóide, os parâmetros farmacocinéticos foram lineares para um espectro de doses entre 5 e 25 mg. Nestes estudos, o efeito clínico esteve estreitamente associado com as concentrações plasmáticas de A771726 e com a dose diária de leflunomida. Para a dose de 20 mg/dia, a concentração plasmática média do A771726 no estado de equilíbrio foi cerca de 35 µg/ml. No estado de equilíbrio, os níveis plasmáticos acumulam-se cerca de 33 a 35 vezes, quando comparados com os da dose única.

Distribuição

No plasma humano, A771726 é largamente ligado às proteínas (albumina). A fracção livre de A771726 é de cerca de 0,62%. A ligação do A771726 é linear dentro dos limites das concentrações terapêuticas. A ligação do A771726 é ligeiramente diminuída e mais variável no plasma de doentes com artrite reumatóide ou insuficiência renal crónica. A extensa ligação do A771726 às proteínas poderia levar ao deslocamento de outros medicamentos altamente ligados. Contudo, estudos *in vitro* de interacção de ligação às proteínas plasmáticas com varfarina, em concentrações clinicamente relevantes, não mostraram interacção. Estudos semelhantes mostraram que o ibuprofeno e o diclofenac não deslocaram o A771726, enquanto que a fracção livre do A771726 aumenta de 2 a 3 vezes na presença de tolbutamida. O A771726 deslocou o ibuprofeno, o diclofenac e a tolbutamida, mas a fracção livre destes medicamentos só aumentou 10 a 50%. Não há indicação que estes efeitos apresentem relevância clínica. Em conformidade com a extensa ligação às proteínas, o A771726 tem um baixo volume aparente de distribuição (cerca de 11 litros). Não há captação preferencial pelos eritrócitos.

Biotransformação

A leflunomida é metabolizada num metabolito importante (A771726) e muitos metabolitos menores, incluindo o TFMA (4-trifluorometilanina). A biotransformação da leflunomida em A771726 e o metabolismo subsequente do A771726 não é controlado por uma enzima única e mostrou ocorrer em fracções celulares microsómicas e citosólicas. Estudos de interacção com cimetidina (inibidor não específico do citocromo P450) e rifampicina (indutor não específico do citocromo P450) indicam que *in vivo* as enzimas CYP só estão envolvidas no metabolismo da leflunomida em pequena escala.

Eliminação

A eliminação do A771726 é lenta e caracterizada por uma *clearance* aparente de cerca de 31 ml/h. A semi-vida de eliminação em doentes é de cerca de 2 semanas. Após administração de uma dose de leflunomida marcada radioactivamente, a radioactividade foi excretada igualmente nas fezes (provavelmente por eliminação biliar), e na urina. A 771726 foi ainda detectado na urina e nas fezes 36 dias após a administração única. Os metabolitos urinários principais foram produtos glucorónicos derivados da leflunomida (principalmente em amostras de 0 a 24 horas) e um ácido oxanfílico derivado do A771726. O componente fecal principal foi o A771726.

Foi demonstrado no homem que a administração de uma suspensão oral de pó de carvão activado ou de colestiramina leva a um aumento rápido e significativo da taxa de eliminação e a uma redução das concentrações plasmáticas do A771726 (ver secção 4.9). Supõe-se que isto seja alcançado por mecanismos de diálise gastrointestinal e/ou interrupção da reciclagem entero-hepática.

Compromisso renal

A leflunomida foi administrada numa dose oral única de 100 mg a 3 doentes hemodialisados e a 3 doentes submetidos a diálise peritoneal contínua (DPC). Com a hemodiálise, a eliminação do A771726 foi mais rápida e a sua semi vida mais curta. Os parâmetros farmacocinéticos dos 3 doentes submetidos a DPC foram consistentes com os valores obtidos em voluntários saudáveis.

Compromisso hepático

Não se dispõe de dados sobre o tratamento de doentes com insuficiência hepática. O metabolito activo A771726 apresenta uma ampla ligação às proteínas e é eliminado por metabolismo hepático e por secreção biliar. Estes processos podem ser afectados pela disfunção hepática.

População pediátrica

A farmacocinética de A771726 após a administração oral de leflunomida foi investigada em 73 doentes pediátricos com artrite reumatóide juvenil de evolução poliarticular (ARJ) num intervalo de idades dos 3 aos 17 anos. O resultado da análise da farmacocinética da população nestes 3 ensaios demonstrou que doentes pediátricos com peso corporal ≤ 40 kg apresentam uma exposição sistémica reduzida (medida por C_{ss}) de A771726 relativamente aos doentes adultos com artrite reumatóide (ver secção 4.2).

Idosos

Os dados farmacocinéticos nos idosos (>65 anos) são limitados mas consistentes com a farmacocinética de adultos mais jovens.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A leflunomida, administrada por via oral e intraperitoneal, foi estudada em estudos de toxicidade aguda em ratinhos e ratos. A administração oral repetida de leflunomida a ratinhos durante um período até 3 meses, a ratos e cães até 6 meses, e a macacos até 1 mês, revelou que os órgãos alvo principais para a toxicidade eram a medula óssea, o sangue, o aparelho gastrointestinal, a pele, o baço, o timo e os gânglios linfáticos.

Os efeitos principais foram anemia, leucopénia, redução do número de plaquetas e panmielopatia, o que reflecte o modo de acção básico do composto (inibição de síntese do ADN). Em ratos e cães, foram encontrados corpos de Heinz e/ou Howell-Jolly. Outros efeitos encontrados no coração, fígado, córnea e aparelho respiratório podem ser explicados por infecções devido a imunossupressão. A toxicidade em animais foi observada para doses equivalentes às doses terapêuticas humanas.

A leflunomida não foi mutagénica. Contudo, o metabolito menor TFMA (4-trifluorometilamina) provocou clastogenicidade e mutações pontuais *in vitro*, sendo insuficiente a informação disponível sobre o seu potencial para exercer este efeito *in vivo*.

Num estudo de carcinogenicidade realizado no rato, não foi comprovado qualquer potencial carcinogénico da leflunomida. Num estudo de carcinogenicidade no ratinho, registou-se um aumento da incidência de linfomas malignos nos machos do grupo submetido à dose mais alta, o qual foi atribuível à actividade imunossupressora da leflunomida. No ratinho fêmea, contudo, observou-se um aumento da incidência dependente da dose de adenomas bronquíolo-alveolares e de carcinomas do pulmão. A relevância dos achados em ratinhos relativamente ao uso clínico de leflunomida é incerta.

A leflunomida não foi antigénica em modelos animais.

A leflunomida foi embriotóxica e teratogénica em ratos e coelhos em doses dentro do espectro posológico utilizado na terapêutica humana, e exerceu efeitos adversos nos órgãos reprodutores dos machos em estudos de toxicidade com doses múltiplas.

A fertilidade não foi reduzida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada

Hidroxipropilcelulose de baixa substituição

Ácido tartárico

Laurilsulfato de sódio

Estearato de magnésio

Revestimento por película

Lecitina (soja)

Álcool (poli)vinílico

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Goma xantana

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco hermeticamente fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco com gargalo largo de 40 ml em polietileno de alta densidade, com tampa de fecho com rosca em polipropileno com recipiente dissecante integrado (sílica gel branca), contendo 30 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/654/001

EU/1/10/654/002

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/654/003

EU/1/10/654/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 Novembro 2010

Data da última renovação: 19 Junho 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
DE-48159 Münster
Alemanha

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, ver secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá assegurar que, todos os médicos que venham a prescrever/utilizar Leflunomida ratiopharm estejam na posse de um conjunto educacional com os seguintes elementos:

- O Resumo das Características do Medicamento

- Folheto do Médico

O Folheto do Clínico deverá conter as seguintes mensagens chave:

- Que existe um risco grave de lesão hepática e como tal, a medição regular dos níveis de ALT (SGPT) para monitorização esta função é importante. A informação fornecida no Folheto do Clínico deve conter informação sobre a redução de dose, descontinuação e procedimento de depuração do organismo (*wash out*) em caso de ALT elevada.
- O risco identificado de sinergias hepato- e hematotóxicas associadas à combinação com terapêutica com outro medicamento Anti-Reumático Modificador da Doença (por ex., metotrexato)
- Que existe um risco de teratogenicidade, e como tal, deverá ser evitada uma gravidez até que os níveis plasmáticos de leflunomida estejam em níveis apropriados. Médicos e doentes deverão ter conhecimento sobre a existência de um serviço de aconselhamento *ad hoc* que presta informação sobre os laboratórios que analisam os níveis plasmáticos de leflunomida
- O risco de infeções, incluindo as oportunistas, e a contra-indicação na sua utilização em doentes imuno-comprometidos.
- A necessidade de aconselhar doentes nos importantes riscos associados à terapêutica com leflunomida e precauções apropriadas quando se utiliza o medicamento.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que quaisquer mudanças no perfil de segurança do medicamento de referência que requeiram mudanças no Plano de Gestão do Risco ou na Informação sobre o Produto serão implementadas imediatamente para o medicamento Leflunomida ratiopharm.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR/FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e lecitina de soja. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/654/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/654/002 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Leflunomida ratiopharm 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e lecitina de soja. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido
30 comprimidos
100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/654/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/654/002 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR/FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e lecitina de soja. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película
30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/654/003 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/654/004 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Leflunomida ratiopharm 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e lecitina de soja. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido
30 comprimidos
100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ratiopharm GmbH

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/654/003 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/654/004 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película leflunomida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é o Leflunomida ratiopharm e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Leflunomida ratiopharm
3. Como tomar Leflunomida ratiopharm
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Leflunomida ratiopharm
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Leflunomida ratiopharm e para que é utilizado

O Leflunomida ratiopharm contém a substância activa leflunomida que pertence a um grupo de medicamentos designados de anti-reumáticos.

O Leflunomida ratiopharm é usado no tratamento de doentes com artrite reumatóide activa ou com artrite psoriática activa.

Os sintomas da artrite reumatóide incluem inflamação das articulações, tumefacção, dificuldade de movimentação e dores. Outros sintomas que afectam todo o corpo incluem perda de apetite, febre, perda de energia e anemia (falta de glóbulos vermelhos).

Os sintomas da artrite psoriática activa incluem inflamação das articulações, tumefacção, dificuldade de movimentação, dores e manchas vermelhas, pele escamosa (lesões na pele).

2. O que precisa de saber antes de tomar Leflunomida ratiopharm

Não tome Leflunomida ratiopharm

- se teve alguma vez uma reacção **alérgica** à leflunomida (sobretudo uma reacção cutânea grave muitas vezes acompanhada de febre, dores articulares, manchas vermelhas na pele ou vesículas por exemplo o síndrome de Stevens-Johnson), ao amendoim ou a soja ou a qualquer dos outros ingredientes deste medicamento (ver secção 6), ou se é alérgico à teriflunomida (usada para tratar a esclerose múltipla),
- se tem **problemas hepáticos**,
- se tem **problemas renais** de moderados a graves,
- se tem um nível baixo de **proteínas no seu sangue** (hipoproteïnemia),
- se sofre de uma doença que afecte o seu **sistema imunitário** (p.ex.: SIDA),
- se tem algum problema na sua **medula óssea** ou se o número de glóbulos vermelhos ou brancos do seu sangue ou o número de plaquetas sanguíneas estiver diminuído,
- se sofre de uma **infecção grave**,
- se estiver **grávida**, se pensa que está grávida ou se está a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Leflunomida ratiopharm

- se alguma vez teve **inflamação pulmonar** (doença pulmonar intersticial).
- se alguma vez teve **tuberculose** ou se esteve em contacto próximo com alguém que tem ou teve tuberculose. O seu médico poderá realizar testes para ver se tem tuberculose.
- se é do **sexo masculino** e pretende ser pai de uma criança. Como não se pode excluir se o Leflunomida ratiopharm passa para o sêmen, meio de contraceção efectivo deverá ser utilizado durante o tratamento com Leflunomida ratiopharm. Os homens que pretendam ser pais de uma criança deverão contactar o seu médico que os poderá aconselhar a parar o tratamento com Leflunomida ratiopharm e a tomarem certos medicamentos para remover o Leflunomida ratiopharm rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo. Necessitará depois de um exame ao sangue para ter a certeza que o Leflunomida ratiopharm foi suficientemente removido do seu organismo, e deverá então esperar durante pelo menos 3 meses adicionais antes de tentar ser pai de uma criança.
- se está prestes a fazer uma **análise específica ao sangue (nível de cálcio)**. Podem ser detetados níveis de cálcio falsamente baixos.

O Leflunomida ratiopharm pode ocasionalmente provocar alguns problemas no seu sangue, fígado, pulmões ou nos nervos dos braços e das pernas. Pode também causar reacções alérgicas graves (incluindo Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de [DRESS]), ou aumentar as hipóteses de infecções graves. Para mais informações sobre estes, consulte por favor a secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis).

O síndrome de DRESS aparece inicialmente com sintomas semelhantes aos da gripe e uma erupção na face, seguindo-se uma propagação da erupção com temperaturas elevadas, aumento dos níveis das enzimas do fígado nas análises sanguíneas e um aumento de um tipo de glóbulos brancos no sangue (eosinofilia) e aumento dos gânglios linfáticos.

O seu médico irá, em intervalos regulares, prescrever-lhe **análises clínicas** antes e durante o tratamento com Leflunomida ratiopharm, de forma a monitorizar as suas células sanguíneas e o fígado. O seu médico irá também verificar a sua pressão arterial regularmente, dado que o Leflunomida ratiopharm pode provocar um aumento na pressão arterial.

Informe o seu médico se sofre de diarreia crónica de causa desconhecida. O seu médico pode realizar exames adicionais para obter um diagnóstico diferencial.

Informe o seu médico se desenvolver uma úlcera cutânea durante o tratamento com Leflunomida ratiopharm (ver também a secção 4).

Crianças e adolescentes

O Leflunomida ratiopharm não está recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Leflunomida ratiopharm

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- outros medicamentos para a **artrite reumatóide** tais como anti-maláricos (por exemplo, cloroquina e hidrocloroquina), ouro oral ou intramuscular, D-penicilamina, azatioprina e outros medicamentos imunossupressores (por exemplo, metotrexato) uma vez que estas combinações não são aconselhadas,
- varfarina (usado para diluir o sangue), a monitorização é necessária para reduzir o risco de efeitos indesejáveis deste medicamento
- teriflunomida para a esclerose múltipla
- repaglinida, pioglitazona, nateglinida ou rosiglitazona para a diabetes

- daunorrubicina, doxorrubicina, paclitaxel ou topotecano para o cancro
- duloxetina para a depressão, incontinência urinária ou doença renal em diabéticos
- alosetron para o controlo da diarreia grave
- teofilina para a asma
- tizanidina, um relaxante muscular
- contraceptivos orais (contendo etinilestradiol e levonorgestrel)
- cefaclor, benzilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacina para infecções
- indometacina, cetoprofeno para a dor ou inflamação
- furosemida para a doença cardíaca (diurético)
- zidovudina para a infecção por HIV
- rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina para a hipercolesterolemia (colesterol elevado)
- sulfasalazina para a doença inflamatória do intestino ou para a artrite reumatóide
- **um medicamento chamado de colesteramina (utilizado para reduzir o colesterol elevado) ou carvão activado**, uma vez que estes medicamentos podem reduzir a quantidade de Leflunomida ratiopharm que é absorvido pelo organismo.

Se já estiver a tomar medicamentos **anti-inflamatórios não esteróides** (AINE's) e/ou corticosteróides, pode continuar a tomá-los após iniciar a toma de Leflunomida ratiopharm.

Vacinações

Caso tenha de ser vacinado, peça aconselhamento ao seu médico. Algumas vacinas não deverão ser administradas enquanto estiver a tomar Leflunomida ratiopharm, e durante algum tempo após parar o tratamento.

Leflunomida ratiopharm com alimentos, bebidas e álcool

O Leflunomida ratiopharm pode ser tomado com ou sem alimentos.

Não é recomendável beber álcool durante o tratamento com Leflunomida ratiopharm. Beber álcool enquanto toma Leflunomida ratiopharm pode aumentar as hipóteses de ocorrência de lesões no fígado.

Gravidez e amamentação

Não tome Leflunomida ratiopharm se está ou se pensa que pode estar grávida. Se está grávida ou se ficar grávida enquanto toma Leflunomida ratiopharm, o risco de ter um bebé com malformações congénitas graves está aumentado. Mulheres em idade fértil não deverão tomar Leflunomida ratiopharm sem usar medidas contraceptivas de confiança.

Informe o seu médico se está a planear uma gravidez após parar o tratamento com Leflunomida ratiopharm, uma vez que será necessário assegurar que todos os resíduos de Leflunomida ratiopharm já não se encontram no seu organismo antes de tentar engravidar. Isto poderá levar até 2 anos. Este período pode ser encurtado para algumas semanas se tomar certos medicamentos que aceleram a remoção do Leflunomida ratiopharm do seu organismo.

Em qualquer dos casos, deve ser confirmado por um teste sanguíneo que a eliminação do Leflunomida ratiopharm do seu corpo foi suficiente e deve esperar pelo menos mais um mês antes de ficar grávida.

Para mais informação sobre o teste laboratorial, por favor contacte com o seu médico.

Se suspeita de uma gravidez enquanto toma Leflunomida ratiopharm ou nos dois anos após ter parado o tratamento (p.ex., quando o seu período menstrual se atrasar), deve contactar **imediatamente** o seu médico, de modo a efectuar um teste de gravidez. Se o teste confirmar que está grávida, o seu médico poderá sugerir tratamento com certos medicamentos para remover o Leflunomida ratiopharm rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo, uma vez que isso poderá reduzir o risco para o seu bebé.

Não tome Leflunomida ratiopharm se estiver a **amamentar**, uma vez que a leflunomida passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Leflunomida ratiopharm pode fazê-lo sentir tonto o que pode perturbar a sua capacidade de concentração e reacção. Se se sente afectado, não conduza, ou utilize máquinas.

Leflunomida ratiopharm contém lactose

Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Leflunomida ratiopharm contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Leflunomida ratiopharm contém lecitina de soja

Se for alérgico ao amendoim ou à soja não utilize este medicamento.

3. Como tomar Leflunomida ratiopharm

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose de início habitual de Leflunomida ratiopharm é de um comprimido de 100 mg uma vez por dia durante os primeiros três dias. Em seguida, a maioria dos doentes necessita de:

- Para a artrite reumatóide: 10 ou 20 mg de Leflunomida ratiopharm uma vez ao dia, dependendo da gravidade da doença.
- Para a artrite psoriática activa: 20 mg de Leflunomida ratiopharm uma vez ao dia.

Engula os comprimidos **inteiros**, com água suficiente.

Pode levar cerca de 4 semanas ou mais até começar a sentir uma melhoria do seu estado. Alguns doentes podem ainda continuar a sentir uma acentuação das melhorias após 4 a 6 meses de tratamento. Normalmente, o Leflunomida ratiopharm é tomado durante longos períodos de tempo.

Se tomar mais Leflunomida ratiopharm do que deveria

Se tomar mais Leflunomida ratiopharm do que deveria, contacte o seu médico ou procure conselho médico. Se possível, leve consigo os seus comprimidos ou a caixa de embalagem para mostrar ao médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Leflunomida ratiopharm

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, excepto se for já próximo da dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico **imediatamente** e pare de tomar Leflunomida ratiopharm:

- se se sente **fraco**, com a cabeça leve ou tonto ou se tem **difficuldade em respirar**, uma vez que podem ser sinais de reacção alérgica grave,
- se desenvolveu **uma erupção cutânea** ou **feridas na boca**, uma vez que estas podem indicar reacções graves, e que podem por vezes ser fatais (p.ex., síndrome de Stevens-Johnson,

necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos [síndrome de DRESS]), ver secção 2.

Informe o seu médico **imediatamente** caso tenha sentido os seguintes efeitos indesejáveis:

- **palidez, cansaço, ou nódoas negras**, uma vez que podem indicar problemas no sangue provocados por um desequilíbrio nos diferentes tipos de células envolvidas no fabrico do sangue;
- **cansaço, dor abdominal ou icterícia** (coloração amarela dos olhos ou da pele), uma vez que estes podem indicar problemas graves tais como falência hepática, que pode ser fatal,
- qualquer sintoma de **infecção** tais como **febre, anginas ou tosse**, uma vez que este medicamento pode aumentar as hipóteses de uma infecção grave que pode ser potencialmente fatal,
- **tosse ou problemas respiratórios**, dado que estes podem indicar problemas dos pulmões (doença pulmonar intersticial ou hipertensão pulmonar).
- formigueiros anormais, fraqueza ou dor nas mãos ou pés, uma vez que estes podem indicar problemas nos nervos (neuropatia periférica).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afectar até 1 em cada 10 pessoas)

- uma diminuição ligeira do número de glóbulos brancos (leucopenia),
- reacções alérgicas ligeiras,
- perda de apetite, perda de peso (normalmente insignificante),
- cansaço (astenia),
- cefaleias, tonturas,
- sensações anormais na pele como formigueiro (parestesia),
- ligeiro aumento da pressão arterial,
- colite,
- diarreia,
- náuseas, vómitos,
- inflamação da boca ou ulceração da boca,
- dores abdominais,
- aumento dos valores de alguns testes hepáticos,
- aumento da perda de cabelo,
- eczema, pele seca, erupção cutânea, comichão,
- tendinite (dor provocada pela inflamação da membrana que envolve os tendões, normalmente nos pés e nas mãos),
- um aumento de algumas enzimas no sangue (creatinina fosfoquinase),
- Problemas nos nervos das mãos ou pernas (neuropatia periférica).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afectar até 1 em cada 100 pessoas)

- uma diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) e uma diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia),
- uma diminuição dos níveis de potássio no sangue,
- ansiedade,
- alterações do paladar,
- urticária,
- ruptura de tendões,
- um aumento nos níveis de gordura no sangue (colesterol e triglicéridos),
- uma diminuição dos níveis de fosfato no sangue.

Efeitos indesejáveis raros (podem afectar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- um aumento do número de células sanguíneas chamados eosinófilos (eosinofilia); diminuição ligeira do número de glóbulos brancos (leucopenia); diminuição do número de todas células sanguíneas (pancitopenia),
- aumento acentuado da pressão arterial,
- inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial),

- um aumento dos valores de alguns testes do fígado, que pode evoluir para situações graves como hepatite e icterícia,
- infecções graves designadas de sepsis que podem ser fatais,
- aumento de certas enzimas no sangue (lactato desidrogenase).

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afectar menos de 1 em cada 10.000 pessoas)

- uma diminuição marcada de alguns glóbulos brancos (agranulocitose),
- reacções alérgicas graves ou potencialmente graves,
- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante),
- inflamação do pâncreas (pancreatite),
- lesões hepáticas graves, tais como falência hepática ou necrólise que podem por vezes ser fatais,
- reacções graves que podem por vezes ser fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme).

Outros efeitos indesejáveis tais como falência renal, diminuição dos níveis de ácido úrico no seu sangue, hipertensão pulmonar, infertilidade masculina (que é reversível assim que o tratamento com este medicamento é parado), lúpus cutâneo (caracterizado por erupção cutânea/eritema nas áreas da pele que estão expostas à luz), psoríase (aparecimento ou agravamento), síndrome de DRESS e úlcera cutânea (ferida aberta na pele de forma circular, através da qual os tecidos subjacentes podem ser vistos), podem também ocorrer com uma frequência desconhecida.

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detectar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Leflunomida ratiopharm

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior do frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Leflunomida ratiopharm

- A substância activa é a leflunomida.
Um comprimido de Leflunomida ratiopharm 10 mg comprimidos revestidos por película contém 10 mg de leflunomida.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, ácido tartárico, laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio no núcleo do comprimido, assim como lecitina (soja), álcool (poli(vinílico)), talco, dióxido de titânio (E171) e goma de xantato no revestimento por película.

Qual o aspecto de Leflunomida ratiopharm e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Leflunomida ratiopharm 10 mg são redondos, brancos ou quase brancos com um diâmetro de cerca de 6 mm.

Os comprimidos são acondicionados em frascos.

Eestão disponíveis apresentações de 30 ou 100 comprimidos revestidos por película por frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Alemanha

Fabricante

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Alemanha

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα**Österreich**

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Τέλ: +34 913873280

France

Teva Santé
Τέλ: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

ratiopharm - Comércio e Industria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos revestidos por película leflunomida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é o Leflunomida ratiopharm e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Leflunomida ratiopharm
3. Como tomar Leflunomida ratiopharm
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Leflunomida ratiopharm
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Leflunomida ratiopharm e para que é utilizado

O Leflunomida ratiopharm contém a substância activa leflunomida que pertence a um grupo de medicamentos designados de anti-reumáticos.

O Leflunomida ratiopharm é usado no tratamento de doentes com artrite reumatóide activa ou com artrite psoriática activa.

Os sintomas da artrite reumatóide incluem inflamação das articulações, tumefacção, dificuldade de movimentação e dores. Outros sintomas que afectam todo o corpo incluem perda de apetite, febre, perda de energia e anemia (falta de glóbulos vermelhos).

Os sintomas da artrite psoriática activa incluem inflamação das articulações, tumefacção, dificuldade de movimentação, dores e manchas vermelhas, pele escamosa (lesões na pele).

2. O que precisa de saber antes de tomar Leflunomida ratiopharm

Não tome Leflunomida ratiopharm

- se teve alguma vez uma reacção **alérgica** à leflunomida (sobretudo uma reacção cutânea grave muitas vezes acompanhada de febre, dores articulares, manchas vermelhas na pele ou vesículas por exemplo o síndrome de Stevens-Johnson), ao amendoim ou a soja ou a qualquer dos outros ingredientes deste medicamento (ver secção 6), ou se é alérgico à teriflunomida (usada para tratar a esclerose múltipla),
- se tem **problemas hepáticos**,
- se tem **problemas renais** de moderados a graves,
- se tem um nível baixo de **proteínas no seu sangue** (hipoproteïnemia),
- se sofre de uma doença que afecte o seu **sistema imunitário** (p.ex.: SIDA),
- se tem algum problema na sua **medula óssea** ou se o número de glóbulos vermelhos ou brancos do seu sangue ou o número de plaquetas sanguíneas estiver diminuído,
- se sofre de uma **infecção grave**,

- se estiver **grávida**, se pensa que está grávida ou se está a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Leflunomida ratiopharm

- se alguma vez teve **inflamação pulmonar** (doença pulmonar intersticial).
- se alguma vez teve **tuberculose** ou se esteve em contacto próximo com alguém que tem ou teve tuberculose. O seu médico poderá realizar testes para ver se tem tuberculose.
- se é do **sexo masculino** e pretende ser pai de uma criança. Como não se pode excluir se o Leflunomida ratiopharm passa para o sémen, meio de contraceção efectivo deverá ser utilizado durante o tratamento com Leflunomida ratiopharm. Os homens que pretendam ser pais de uma criança deverão contactar o seu médico que o poderá aconselhar a parar o tratamento com Leflunomida ratiopharm e a tomar certos medicamentos para remover o Leflunomida ratiopharm rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo. Necessitará depois de um exame ao sangue para ter a certeza que o Leflunomida ratiopharm foi suficientemente removido do seu organismo, e deverá então esperar durante pelo menos 3 meses adicionais, antes de tentar ser pai de uma criança.
- se está prestes a fazer uma **análise específica ao sangue (nível de cálcio)**. Podem ser detetados níveis de cálcio falsamente baixos.

O Leflunomida ratiopharm pode ocasionalmente provocar alguns problemas no seu sangue, fígado, pulmões ou nervos dos braços ou das pernas. Pode também causar reacções alérgicas graves (incluindo Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de [DRESS]), ou aumentar as hipóteses de infecções graves. Para mais informações sobre estes, consulte por favor a secção 4 (Efeitos indesejáveis possíveis).

O síndrome de DRESS aparece inicialmente com sintomas semelhantes aos da gripe e uma erupção na face, seguindo-se uma propagação da erupção com temperaturas elevadas, aumento dos níveis das enzimas do fígado nas análises sanguíneas e um aumento de um tipo de glóbulos brancos no sangue (eosinofilia) e aumento dos gânglios linfáticos.

O seu médico irá, em intervalos regulares, prescrever-lhe **análises clínicas** antes e durante o tratamento com Leflunomida ratiopharm, de forma a monitorizar as suas células sanguíneas e o fígado. O seu médico irá também verificar a sua pressão arterial regularmente, dado que o Leflunomida ratiopharm pode provocar um aumento na pressão arterial.

Informe o seu médico se sofre de diarreia crónica de causa desconhecida. O seu médico pode realizar exames adicionais para obter um diagnóstico diferencial.

Informe o seu médico se desenvolver uma úlcera cutânea durante o tratamento com Leflunomida ratiopharm (ver também a secção 4).

Crianças e adolescentes

O Leflunomida ratiopharm não está recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Leflunomida ratiopharm

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica.

Isto é especialmente importante se estiver a tomar:

- outros medicamentos para a **artrite reumatóide** tais como anti-maláricos (por exemplo, cloroquina e hidrocloroquina), ouro oral ou intramuscular, D-penicilamina, azatioprina e outros medicamentos imunossupressores (por exemplo, metotrexato) uma vez que estas combinações não são aconselhadas,
- varfarina (usado para diluir o sangue), a monitorização é necessária para reduzir o risco de efeitos indesejáveis deste medicamento
- teriflunomida para a esclerose múltipla

- repaglinida, pioglitazona, nateglinida ou rosiglitazona para a diabetes
- daunorrubicina, doxorrubicina, paclitaxel ou topotecano para o cancro
- duloxetine para a depressão, incontinência urinária ou doença renal em diabéticos
- alosetron para o controlo da diarreia grave
- teofilina para a asma
- tizanidina, um relaxante muscular
- contraceptivos orais (contendo etinilestradiol e levonorgestrel)
- cefaclor, benzilpenicilina (penicilina G), ciprofloxacina para infecções
- indometacina, cetoprofeno para a dor ou inflamação
- furosemida para a doença cardíaca (diurético)
- zidovudina para a infecção por HIV
- rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina para a hipercolesterolemia (colesterol elevado)
- sulfasalazina para a doença inflamatória do intestino ou para a artrite reumatóide
- **um medicamento chamado de colesteramina (utilizado para reduzir o colesterol elevado) ou carvão activado**, uma vez que estes medicamentos podem reduzir a quantidade de Leflunomida ratiopharm que é absorvido pelo organismo.

Se já estiver a tomar medicamentos **anti-inflamatórios não esteróides** (AINE's) e/ou corticosteróides, pode continuar a tomá-los após iniciar a toma de Leflunomida ratiopharm.

Vacinações

Caso tenha de ser vacinado, peça aconselhamento ao seu médico. Algumas vacinas não deverão ser administradas enquanto estiver a tomar Leflunomida ratiopharm, e durante algum tempo após parar o tratamento.

Leflunomida ratiopharm com alimentos, bebidas e álcool

O Leflunomida ratiopharm pode ser tomado com ou sem alimentos.

Não é recomendável beber álcool durante o tratamento com Leflunomida ratiopharm. Beber álcool enquanto toma Leflunomida ratiopharm pode aumentar as hipóteses de ocorrência de lesões no fígado.

Gravidez e amamentação

Não tome Leflunomida ratiopharm se está ou se pensa que pode estar grávida. Se está grávida ou se ficar grávida enquanto toma Leflunomida ratiopharm, o risco de ter um bebé com malformações congénitas graves está aumentado. Mulheres em idade fértil não deverão tomar Leflunomida ratiopharm sem usar medidas contraceptivas de confiança.

Informe o seu médico se está a planear uma gravidez após parar o tratamento com Leflunomida ratiopharm, uma vez que será necessário assegurar que todos os resíduos de Leflunomida ratiopharm já não se encontram no seu organismo antes de tentar engravidar. Isto poderá levar até 2 anos. Este período pode ser encurtado para algumas semanas se tomar certos medicamentos que aceleram a remoção do Leflunomida ratiopharm do seu organismo.

Em qualquer dos casos, deve ser confirmado por um teste sanguíneo que a eliminação do Leflunomida ratiopharm do seu corpo foi suficiente e deve esperar pelo menos mais um mês antes de ficar grávida.

Para mais informação sobre o teste laboratorial, por favor contacte com o seu médico.

Se suspeita de uma gravidez enquanto toma Leflunomida ratiopharm ou nos dois anos após ter parado o tratamento (p.ex., quando o seu período menstrual se atrasar), deve contactar **imediatamente** o seu médico, de modo a efectuar um teste de gravidez. Se o teste confirmar que está grávida, o seu médico poderá sugerir tratamento com certos medicamentos para remover rapidamente e em quantidade suficiente o Leflunomida ratiopharm do seu organismo, uma vez que isso poderá reduzir o risco para o seu bebé.

Não tome Leflunomida ratiopharm se estiver a **amamentar**, uma vez que a leflunomida passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Leflunomida ratiopharm pode fazê-lo sentir tonto o que pode perturbar a sua capacidade de concentração e reacção. Se se sente afectado, não conduza, ou utilize máquinas.

Leflunomida ratiopharm contém lactose

Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Leflunomida ratiopharm contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Leflunomida ratiopharm contém lecitina de soja

Se for alérgico ao amendoim ou à soja não utilize este medicamento.

3. Como tomar Leflunomida ratiopharm

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose de início habitual de Leflunomida ratiopharm é de um comprimido de 100 mg uma vez por dia durante os primeiros três dias. Em seguida, a maioria dos doentes necessita de:

- Para a artrite reumatóide: 10 ou 20 mg de Leflunomida ratiopharm uma vez ao dia, dependendo da gravidade da doença.
- Para a artrite psoriática activa: 20 mg de Leflunomida ratiopharm uma vez ao dia.

Tome o comprimido com bastante **água**.

Pode levar cerca de 4 semanas ou mais até começar a sentir uma melhoria do seu estado. Alguns doentes podem ainda continuar a sentir uma acentuação das melhorias após 4 a 6 meses de tratamento. Normalmente, o Leflunomida ratiopharm é tomado durante longos períodos de tempo.

Se tomar mais Leflunomida ratiopharm do que deveria

Se tomar mais Leflunomida ratiopharm do que deveria, contacte o seu médico ou procure conselho médico. Se possível, leve consigo os seus comprimidos ou a caixa de embalagem para mostrar ao médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Leflunomida ratiopharm

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, excepto se for já próximo da dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico **imediatamente** e pare de tomar Leflunomida ratiopharm:

- se se sente **fraco**, com a cabeça leve ou tonto ou se tem **difficuldade em respirar**, uma vez que podem ser sinais de reacção alérgica grave,
- se desenvolveu **uma erupção cutânea** ou **feridas na boca**, uma vez que estas podem indicar reacções graves, e que podem por vezes ser fatais (p.ex., síndrome de Stevens-Johnson,

necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos [síndrome de DRESS]), ver secção 2.

Informe o seu médico **imediatamente** caso tenha sentido os seguintes efeitos indesejáveis:

- **palidez, cansaço, ou nódoas negras**, uma vez que podem indicar problemas no sangue provocados por um desequilíbrio nos diferentes tipos de células envolvidas no fabrico do sangue;
- **cansaço, dor abdominal ou icterícia** (coloração amarela dos olhos ou da pele), uma vez que estes podem indicar problemas graves tais como falência hepática, que pode ser fatal,
- qualquer sintoma de **infecção** tais como **febre, anginas ou tosse**, uma vez que este medicamento pode aumentar as hipóteses de uma infecção grave que pode ser potencialmente fatal,
- **tosse ou problemas respiratórios**, dado que estes podem indicar problemas dos pulmões (doença pulmonar intersticial ou hipertensão pulmonar).
- formigueiros anormais, fraqueza ou dor nas mãos ou pés, uma vez que estes podem indicar problemas nos nervos (neuropatia periférica).

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afectar até 1 em cada 10 pessoas)

- uma diminuição ligeira do número de glóbulos brancos (leucopenia),
- reacções alérgicas ligeiras,
- perda de apetite, perda de peso (normalmente insignificante),
- cansaço (astenia),
- cefaleias, tonturas,
- sensações anormais na pele como formigueiro (parestesia),
- ligeiro aumento da pressão arterial,
- colite,
- diarreia,
- náuseas, vómitos,
- inflamação da boca ou ulceração da boca,
- dores abdominais,
- aumento dos valores de alguns testes hepáticos,
- aumento da perda de cabelo,
- eczema, pele seca, erupção cutânea, comichão,
- tendinite (dor provocada pela inflamação da membrana que envolve os tendões, normalmente nos pés e nas mãos),
- um aumento de algumas enzimas no sangue (creatinina fosfoquinase),
- problemas nos nervos dos braços e das pernas (neuropatia periférica).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afectar até 1 em cada 10 pessoas)

- uma diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia) e uma diminuição do número de plaquetas (trombocitopenia),
- uma diminuição dos níveis de potássio no sangue,
- ansiedade,
- alterações do paladar,
- urticária,
- ruptura de tendões,
- um aumento nos níveis de gordura no sangue (colesterol e triglicéridos),
- uma diminuição dos níveis de fosfato no sangue.

Efeitos indesejáveis raros (podem afectar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- um aumento do número de células sanguíneas chamados eosinófilos (eosinofilia); diminuição ligeira do número de glóbulos brancos (leucopenia); diminuição do número de todas células sanguíneas (pancitopenia),
- aumento acentuado da pressão arterial,
- inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial),

- um aumento dos valores de alguns testes do fígado, que pode evoluir para situações graves como hepatite e icterícia,
- infecções graves designadas de sepsis que podem ser fatais,
- aumento de certas enzimas no sangue (lactato desidrogenase).

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afectar menos de 1 em cada 10.000 pessoas)

- uma diminuição marcada de alguns glóbulos brancos (agranulocitose),
- reacções alérgicas graves ou potencialmente graves,
- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante),
- inflamação do pâncreas (pancreatite),
- lesões hepáticas graves, tais como falência hepática ou necrólise que podem por vezes ser fatais,
- reacções graves que podem por vezes ser fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme).

Outros efeitos indesejáveis tais como falência renal, diminuição dos níveis de ácido úrico no seu sangue, hipertensão pulmonar, infertilidade masculina (que é reversível assim que o tratamento com este medicamento é parado), lúpus cutâneo (caracterizado por erupção cutânea/eritema nas áreas da pele que estão expostas à luz), psoríase (aparecimento ou agravamento), síndrome de DRESS e úlcera cutânea (ferida aberta na pele de forma circular, através da qual os tecidos subjacentes podem ser vistos), podem também ocorrer com uma frequência desconhecida.

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detectar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, por favor informe o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Leflunomida ratiopharm

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior do frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Leflunomida ratiopharm

- A substância activa é a leflunomida.
Um comprimido de Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos revestidos por película contém 20 mg de leflunomida.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, ácido tartárico, laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio no núcleo do comprimido, assim como lecitina (soja), álcool (poli(vinílico)), talco, dióxido de titânio (E171) e goma de xantato no revestimento por película.

Qual o aspecto de Leflunomida ratiopharm e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Leflunomida ratiopharm 20 mg são redondos, brancos ou quase brancos com um diâmetro de cerca de 8 mm e uma ranhura para divisão de um dos lados do comprimido. Os comprimidos podem ser divididos em metades iguais.

Os comprimidos são acondicionados em frascos.

Leflunomida ratiopharm 20 mg comprimidos revestidos por película: estão disponíveis apresentações de 30 ou 100 comprimidos revestidos por película por frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Alemanha

Fabricante

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Alemanha

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal

Norge

Teva Norway AS

Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

ratiopharm - Comércio e Industria de Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>