

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Leflunomide Zentiva 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de leflunomida.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 78 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película redondos, brancos ou quase brancos gravados com ZBN num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A leflunomida está indicada no tratamento de doentes adultos com:

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

O tratamento recente ou concomitante com MARMD com toxicidade hepática ou hematológica (p.e. metotrexato) pode aumentar o risco de ocorrência de reações adversas graves; consequentemente, o início da terapêutica com leflunomida deve ser ponderado com precaução, tendo em consideração estes aspetos 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 reumatoide 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 reumatoide: a terapêutica com leflunomida é normalmente iniciada com uma dose decarga 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 (atividade) 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.

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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Os comprimidos de Leflunomide Zentiva são tomados oralmente. Os comprimidos devem ser tomados inteiros, com uma quantidade suficiente de líquido. A extensão da absorção de leflunomida não é afetada 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 ativa, ao principal metabolito ativo teriflunomida ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1,
- Doentes com disfunção hepática,
- Doentes com estados de imunodeficiência grave, p.e., com SIDA,
- Doentes com insuficiência medular óssea significativa ou anemia, leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia significativas por outras causas que não as relacionadas com artrite reumatoide 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 hipoproteinemia 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 ativos 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.e. metotrexato).

O metabolito ativo da leflunomida, A771726, tem uma semi-vida longa (habitualmente 1 a 4 semanas). Podem ocorrer acontecimentos adversos graves (p.e., toxicidade hepática, toxicidade hematológica ou reações 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.

Reações 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 ativo 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 hipoproteinemia. O Leflunomide Zentiva está contraindicado em doentes com hipoproteinemia grave ou insuficiência hepática (ver secção 4.3).

Reações hematológicas

Antes do início do tratamento com leflunomida, e simultaneamente com a ALT deve ser efetuado 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, leucopenia e/ou trombocitopenia pré-existent, 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 reação ocorrer, deve ser considerado um período de *washout* (ver a seguir), de modo a reduzir os níveis plasmáticos de A771726.

Nos casos de reações hematológicas graves, incluindo a pancitopenia, o tratamento com Leflunomide Zentiva 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.e., cloroquina e hidroxicloroquina), sais de ouro intramusculares e orais, D-penicilamina, azatioprina e outros agentes imunossupressores (com exceção do metotrexato, ver secção 4.5) não foi ainda estudada. 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.e., metotrexato) não é aconselhável.

Não é recomendada a coadministração 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.e., 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., interação cinética, toxicidade orgânica).

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

Reações 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 reações cutâneas ou nas mucosas suspeitas de qualquer destas graves reações, o tratamento com Leflunomide Zentiva 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 re-exposição à leflunomida está contraindicada (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.

Durante a terapêutica com leflunomida pode ocorrer um comprometimento da cicatrização de feridas nos doentes após cirurgia. Com base numa avaliação individual, pode ser considerada a interrupção do tratamento com leflunomida no período peri-operatório e a implementação de um procedimento de *washout*, conforme descrito abaixo. Em caso de interrupção, a decisão de retomar a leflunomida deve basear-se no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida.

Infeções

Sabe-se que os medicamentos que possuem propriedades imunossupressoras – como a leflunomida – podem provocar um aumento da suscetibilidade às infeções, incluindo infeções oportunistas. A natureza da gravidade das infeções pode ser aumentada e exigir, portanto, um tratamento precoce e enérgico. Na eventualidade de ocorrerem infeções 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") ativa e inativa, de acordo com as recomendações locais. Isso pode incluir o historial médico, possível contato prévio com a bactéria da tuberculose e / ou exames adequados, como o raio x ao pulmão, teste tuberculínico e / ou ensaio de liberação do interferão gama, conforme o caso. Os médicos prescritores devem ser alertados para o risco de resultados falsos negativos do teste tuberculínico, especialmente em doentes que estão gravemente doentes ou imunocomprometidos. Doentes com história de tuberculose devem ser cuidadosamente monitorizados devido à possibilidade de reativação da infeção.

Reações respiratórias

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

Neuropatia Periférica

Foram notificados casos de neuropatia periférica em doentes a receber tratamento com Leflunomide Zentiva. A maioria dos doentes recuperou após a descontinuação do tratamento com Leflunomide Zentiva, 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 Leflunomide Zentiva desenvolva neuropatia periférica deve-se considerar descontinuar o tratamento com Leflunomide Zentiva 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 efetiva 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 efetuados. 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 ativado 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 ativado 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.

Lactose

A Leflunomide Zentiva contém lactose. Os doentes com os raros problemas hereditários de intolerância à galactose, de deficiência da lactase total ou de má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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 (p.e., 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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram efetuados 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 reumatoide não foi demonstrada qualquer interação 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 semivida da leflunomida deve ser considerada quando se encara a administração de uma vacina viva atenuada após interrupção do Leflunomide Zentiva.

Varfarina e outros anticoagulantes cumarínicos

Aquando a coadministração de leflunomida e varfarina, ocorreram notificações de casos de aumento do tempo de protrombina. Uma interação farmacodinâmica com a varfarina foi observada com A771726 num estudo de farmacologia clínica (ver abaixo). Portanto, quando a varfarina ou outros anticoagulantes cumarínicos é coadministrada, o acompanhamento da Razão Normalizada Internacional (RNI) e a monitorização é recomendado.

AINEs / Corticosteroides

Se o doente já estiver medicado com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e / ou corticosteroides, 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 ativado em pó, uma vez que esta associação determina uma baixa rápida e significativa da concentração plasmática do A771726 (o metabolito ativo 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 interação *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:

Contracetivos 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 atividade contraceptiva da pílula e a farmacocinética do A771726 esteve dentro dos limites previsíveis. Uma interação farmacocinética com contracetivos orais foi observada com A771726 (ver abaixo).

Os seguintes estudos de interação farmacocinética e farmacodinâmica foram realizados com o A771726 (principal metabolito ativo da leflunomida). Como interações 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, respetivamente) de repaglinida, após a administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que A771726 é um inibidor do CYP2C8 *in vivo*. Portanto, quando coadministrada 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%, respetivamente, 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, respetivamente) no cefaclor, após a administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que A771726 é um inibidor de TAO3 *in vivo*. Portanto, quando coadministrada 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, respetivamente) 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 atividade 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 (p.e., o metotrexato, o topotecano, a sulfassalazina, a daunorrubicina, a doxorubicina) e da família TAOP, especialmente inibidores da redutase HMG-CoA (p.e., 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 deteção 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, respetivamente) de etinilestradiol e da C_{max} e AUC₀₋₂₄ (1,33- e 1,41 vezes, respetivamente) de levonorgestrel, após a administração de doses repetidas de A771726. Embora não se espere que esta interação 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 coadministração de A771726 com varfarina, em comparação com a varfarina isoladamente. Portanto, quando a varfarina é coadministrada, é recomendado um acompanhamento da RNI e monitorização.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O metabolito ativo da leflunomida, A 771726 é suspeito de causar deficiências graves nos fetos quando administrado durante a gravidez. A Leflunomide Zentiva está contraindicada 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 efetuem 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 ativo, utilizando o método de eliminação do medicamento descrito abaixo, possa diminuir o risco da leflunomida para o feto.

Num pequeno estudo prospetivo realizado em mulheres (n=64) que ficaram inadvertidamente grávidas e continuaram a tomar leflunomida durante o máximo de 3 semanas após a conceção, e que realizaram o procedimento de eliminação do medicamento, não foram observadas diferenças significativas ($p=0,13$) na taxa geral de defeitos estruturais maior (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 ativado 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 ativado em pó podem influenciar a absorção de estrogénios e progestagénios; assim, uma contracepção eficaz com contraceptivos orais pode não estar assegurada durante o procedimento de *washout* com colestiramina e carvão em pó ativado. 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 de 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 reação do doente pode ser afetada. 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) com leflunomida são: aumento moderado da pressão arterial, leucopenia, parestesia, cefaleias, vertigens, diarreia, náusea, vômitos, distúrbios da mucosa oral (p.e., 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, reações 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 ($\geq 1/1000$ 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.

Infeções e infestações

Raros: infecções graves, incluindo sépsis que pode ser fatal

Tal como outros agentes com potencial imunossupressor, a leflunomida pode aumentar a suscetibilidade a infeções, incluindo infeções oportunistas (ver também secção 4.4). Assim, a incidência global de infeções 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: leucopenia (leucócitos > 2 G/l)

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

Raros: pancitopenia (provavelmente por mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucócitos <2 G/l), eosinofilia
 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: reações alérgicas ligeiras
 Muito raros: reações anafiláticas/anafilactóides graves, vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: aumento da CPK
 Pouco frequentes: hipocaliemia, 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, nódulo pulmonar

Doenças gastrointestinais

Frequentes: colite, incluindo colite microscópica, como colite linfocítica, colite colagenosa, diarreia, náuseas, vômitos, perturbações da mucosa oral (p.e. estomatite aftosa, ulceração da boca), dores abdominais
 Pouco frequentes: alterações do paladar
 Muito raros: pancreatite

Afeções 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 raramente: lesões hepáticas graves tais como falência hepática e necrose hepática aguda que pode ser fatal

Afeções 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

Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: tenosinovite
Pouco frequentes: rutura de tendões

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: insuficiência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Desconhecido: diminuição marginal (reversível) na concentração de sémen, contagem total de sémen 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 ativado, 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 ativado (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 ativo A77 1726 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 seletivos, código ATC: L04AK01.

Farmacologia humana

A leflunomida é um agente antirreumático 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/imunossupressoras, atua como agente antiproliferativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias. A leflunomida revela os melhores efeitos protetores 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 ativo *in vitro*, e se presume ser responsável pelo efeito terapêutico.

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

A eficácia da leflunomida no tratamento da artrite reumatoide foi demonstrada em 4 ensaios controlados (1 em fase II e 3 na fase III). No ensaio da fase II, estudo YU 203, foram aleatorizados 402 doentes com artrite reumatoide ativa, 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 reumatoide ativa, 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 reumatoide ativa, 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 reumatoide ativa, 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 YU 303, 20 mg nos estudos MN301 e US301) foi superior ao placebo, com uma diferença estatisticamente significativa, na redução dos sinais e sintomas da artrite reumatoide em todos os 3 ensaios controlados por placebo. As taxas de resposta ACR (American College of Rheumatology) no estudo YU 203 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 ativo, 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 reumatoide juvenil de evolução poliarticular. Os doentes tinham idades entre os 3 e os 17 anos, com artrite reumatoide 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 acontecimentos 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 da leflunomida 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: as respostas ao PsARC (Critério de Resposta ao tratamento da Artrite Psoriática) foi 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 reumatoide 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, tendem 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 ativo A771726, por metabolismo de primeira passagem (abertura do anel) na parede intestinal e no fígado. Num estudo com leflunomida marcada radioativamente com ^{14}C , em três voluntários saudáveis, não foi detetada leflunomida inalterada no plasma, urina ou fezes. Noutros estudos, níveis plasmáticos da ordem de ng/ml de leflunomida inalterada foram raramente detetados. O único metabolito plasmático marcado radioativamente detetado foi o A771726. Este metabolito é responsável por toda a atividade 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 semivida muito longa do A771726 (cerca de 2 semanas), nos estudos clínicos foi usada uma dose de carga de 100 mg durante 3 dias, para facilitar o alcance rápido dos níveis de equilíbrio do A771726. Sem uma dose de carga 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 reumatoide, 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 fração 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 reumatoide 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 interação de ligação às proteínas plasmáticas com varfarina, em concentrações clinicamente relevantes, não mostraram interação. Estudos semelhantes mostraram que o ibuprofeno e o diclofenac não deslocaram o A771726, enquanto que a fração 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 fração 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-trifluorometilamina). A biotransformação da leflunomida em A771726 e o metabolismo subsequente do A771726 não é controlado por uma enzima única e mostrou ocorrer em frações celulares microsomáticas e citosólicas. Estudos de interação 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 semivida de eliminação em doentes é de cerca de 2 semanas. Após administração de uma dose de leflunomida marcada radioativamente, a radioatividade foi excretada igualmente nas fezes (provavelmente por eliminação biliar), e na urina. A A771726 foi ainda detetado 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 oxanílico 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 ativado 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 semivida 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 ativo A771726 apresenta uma ampla ligação às proteínas e é eliminado por metabolismo hepático e por secreção biliar. Estes processos podem ser afetados pela disfunção hepática.

População pediátrica

A farmacocinética de A771726 após a administração oral de leflunomida foi investigada em 73 doentes com artrite reumatoide 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 reumatoide (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, leucopenia, redução do número de plaquetas e panmielopatia, o que reflete o modo de ação 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 infeções 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-trifluorometilanina) 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 atividade 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 acontecimentos 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:

Amido de milho
Povidona (E1201)
Crospovidona (E1202)
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio (E470b)
Lactose mono-hidratada.

Revestimento:

Talco (E553b)
Hipromelose (E 464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 8000

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blister: Manter na embalagem original.

Frasco: Manter o frasco hermeticamente fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister: Blister de alumínio / alumínio. Tamanho das embalagens: 30 e 100 comprimidos revestidos por película.

Frasco: Frasco de 100 ml de boca larga de polietileno de alta densidade, com tampa de rosca integrando o recipiente de exsicante, 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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/09/604/001-004

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

Data da primeira autorização: 08 Janeiro 2010

Data da última renovação: 19 Novembro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Leflunomide Zentiva 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de leflunomida.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 72 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película triangulares amarelados a ocre, gravados com ZBO num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A leflunomida está indicada no tratamento de doentes adultos com:

- artrite reumatoide ativa, como um "medicamento antirreumático modificador da doença" (MARMD),
- artrite psoriática ativa.

O tratamento recente ou concomitante com MARMD com toxicidade hepática ou hematológica (p.e. metotrexato) pode aumentar o risco de ocorrência de reações adversas graves; consequentemente, o início da terapêutica com leflunomida deve ser ponderado com precaução, tendo em consideração estes aspetos 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 reumatoide 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 também secção 4.4)

Posologia

- Na artrite reumatoide: a terapêutica com leflunomida é iniciada normalmente com uma dose de carga de 100 mg, uma vez por dia, durante 3 dias. A omissão da dose inicial 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 (atividade) 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.

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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

Os comprimidos de Leflunomide Zentiva são tomados oralmente. Os comprimidos devem ser tomados inteiros, com uma quantidade suficiente de líquido. A extensão da absorção de leflunomida não é afetada 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 ativa, ao principal metabolito ativo teriflunomida ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com disfunção hepática.
- Doentes com estados de imunodeficiência grave, p.e., com SIDA.
- Doentes com insuficiência medular óssea significativa ou anemia, leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia significativas por outras causas que não as relacionadas com a artrite reumatoide 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 hipoproteinemia grave, por exemplo na síndrome nefrótica.
- 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 ativos 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.e. metotrexato).

O metabolito ativo da leflunomida, A771726, tem uma semivida longa (habitualmente 1 a 4 semanas). Podem ocorrer acontecimentos adversos graves (p.e., toxicidade hepática, toxicidade hematológica ou reações alérgicas - vera 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.

Reações 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 a 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 ativo 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 hipoproteïnemia. O Leflunomide Zentiva está contraindicado em doentes com hipoproteïnemia grave ou insuficiência hepática (ver secção 4.3).

Reações hematológicas

Antes do início do tratamento com leflunomida, e simultaneamente com a ALT deve ser efetuado 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, leucopenia e/ou trombocitopenia pré-existent, 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 reação ocorrer, deve ser considerado um período de *washout* (ver a seguir), de modo a reduzir os níveis plasmáticos de A771726.

Nos casos de reações hematológicas graves, incluindo a pancitopenia, o tratamento com Leflunomide Zentiva 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.e., cloroquina e hidroxicloroquina), sais de ouro intramusculares e orais, D-penicilamina, azatioprina e outros agentes imunossupressores (com exceção do metotrexato, ver secção 4.5) não foi ainda estudada. 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.e., metotrexato) não é aconselhável.

Não é recomendada a coadministração 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.e., 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., interação cinética, toxicidade orgânica).

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

Reações 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 reações cutâneas ou nas mucosas suspeitas de qualquer destas graves reações, o tratamento com Leflunomide Zentiva 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 re-exposição à leflunomida está contraindicada (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.

Durante a terapêutica com leflunomida pode ocorrer um comprometimento da cicatrização de feridas nos doentes. Com base numa avaliação individual, pode ser considerada a interrupção do tratamento com leflunomida no período peri-operatório e a implementação de um procedimento de *washout*, conforme descrito abaixo. Em caso de interrupção, a decisão de retomar a leflunomida deve basear-se no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida.

Infeções

Sabe-se que os medicamentos que possuem propriedades imunossupressoras – como a leflunomida – podem provocar um aumento da suscetibilidade às infeções, incluindo infeções oportunistas. A natureza da gravidade das infeções pode ser aumentada e exigir, portanto, um tratamento precoce e enérgico. Na eventualidade de ocorrerem infeções 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") ativa e inativa, de acordo com as recomendações locais. Isso pode incluir o historial médico, possível contato prévio com a bactéria da tuberculose e / ou exames adequados, como o raio x ao pulmão, teste tuberculínico e / ou ensaio de liberação do interferão gama, conforme o caso. Os médicos prescritores devem ser alertados para o risco de resultados falsos negativos do teste tuberculínico, especialmente em doentes que estão gravemente doentes ou imunocomprometidos. Doentes com história de tuberculose devem ser cuidadosamente monitorizados devido à possibilidade de reativação da infeção.

Reações respiratórias

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

Neuropatia Periférica

Foram notificados casos de neuropatia periférica em doentes a receber tratamento com Leflunomide Zentiva. A maioria dos doentes recuperou após a descontinuação do tratamento com Leflunomide Zentiva, 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 Leflunomide Zentiva desenvolva neuropatia periférica deve-se considerar descontinuar o tratamento com Leflunomide Zentiva 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 efetiva 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 efetuados. 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 ativado 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 ativado 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.

Lactose

A Leflunomide Zentiva contém lactose. Os doentes com os raros problemas hereditários de intolerância à galactose, de deficiência da lactase total ou de má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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 (p.e., 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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram efetuados 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 reumatoide não foi demonstrada qualquer interação 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 semivida da leflunomida deve ser considerada quando se encara a administração de uma vacina viva atenuada após interrupção do Leflunomide Zentiva.

Varfarina e outros anticoagulantes cumarínicos

Aquando a coadministração de leflunomida e varfarina, ocorreram notificações de casos de aumento do tempo de protrombina. Uma interação farmacodinâmica com a varfarina foi observada com A771726 num estudo de farmacologia clínica (ver abaixo). Portanto, quando a varfarina ou outros anticoagulantes cumarínicos é coadministrada, o acompanhamento da Razão Normalizada Internacional (RNI) e a monitorização é recomendado.

AINEs / Corticosteroides

Se o doente já estiver medicado com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e / ou corticosteroides, 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 ativado em pó, uma vez que esta associação determina uma baixa rápida e significativa da concentração plasmática do A771726 (o metabolito ativo 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 interação *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 ASC não se alterou significativamente. O mecanismo deste efeito não está esclarecido.

Efeito da leflunomida noutros medicamentos:

Contracetivos 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 atividade contraceptiva da pílula e a farmacocinética do A771726 esteve dentro dos limites previsíveis. Uma interação farmacocinética com contracetivos orais foi observada com A771726 (ver abaixo).

Os seguintes estudos de interação farmacocinética e farmacodinâmica foram realizados com o A771726 (principal metabolito ativo da leflunomida). Como interações 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, respetivamente) de repaglinida, após a administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que A771726 é um inibidor do CYP2C8 *in vivo*. Portanto, quando coadministrada 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%, respetivamente, 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, respetivamente) no cefaclor, após a administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que A771726 é um inibidor de TAO3 *in vivo*. Portanto, quando coadministrada 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, respetivamente) 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 atividade 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 (p.e., o metotrexato, o topotecano, a sulfassalazina, a daunorrubicina, a doxorubicina) e da família TAOP, especialmente inibidores da redutase HMG-CoA (p.e., 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 deteção 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, respetivamente) de etinilestradiol e da C_{max} e AUC₀₋₂₄ (1,33- e 1,41 vezes, respetivamente) de levonorgestrel, após a administração de doses repetidas de A771726. Embora não se espere que esta interação 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 coadministração de A771726 com varfarina, em comparação com a varfarina isoladamente. Portanto, quando a varfarina é coadministrada, é recomendado um acompanhamento da RNI e monitorização.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O metabolito ativo da leflunomida, A 771726 é suspeito de causar deficiências graves nos fetos quando administrado durante a gravidez. O Leflunomide Zentiva 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 efetuem 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 ativo, utilizando o método de eliminação do medicamento descrito abaixo, possa diminuir o risco da leflunomida para o feto.

Num pequeno estudo prospetivo realizado em mulheres (n=64) que ficaram inadvertidamente grávidas e continuaram a tomar leflunomida durante o máximo de 3 semanas após a conceção, e que realizaram o procedimento de eliminação do medicamento, não foram observadas diferenças significativas ($p=0,13$) na taxa geral de defeitos estruturais maior (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 ativado 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 ativado 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 ativado. 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 de 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 reação do doente pode ser afetada. 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) com leflunomida são: aumento moderado da pressão arterial, leucopenia, parestesia, cefaleias, vertigens, diarreia, náusea, vômitos, distúrbios da mucosa oral (p.e., 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, reações 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 ($\geq 1/1000$ 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.

Infeções e infestações

Raros: infecções graves, incluindo sépsis que pode ser fatal

Tal como outros agentes com potencial imunossupressor, a leflunomida pode aumentar a suscetibilidade a infeções, incluindo infeções oportunistas (ver também secção 4.4). Assim, a incidência global de infeções 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: leucopenia (leucócitos > 2 G/l)

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

Raros:	pancitopenia (provavelmente por mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucócitos <2 G/l), eosinofilia
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:	reações alérgicas ligeiras
Muito raros:	reações anafiláticas/anafilatóides graves, vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes:	aumento da CPK
Pouco frequentes:	hipocaliemia, 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, nódulo pulmonar

Doenças gastrointestinais

Frequentes:	colite, incluindo colite microscópica, como colite linfocítica, colite colagenosa, diarreia, náuseas, vômitos, perturbações da mucosa oral (p.e. estomatite aftosa, ulceração da boca), dores abdominais
Pouco frequentes:	alterações do paladar
Muito raros:	pancreatite

Afeções hepatobiliares

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

Afeções 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

Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: tenosinovite
Pouco frequentes: rutura de tendões

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: insuficiência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Desconhecido: diminuição marginal (reversível) na concentração de sémen, contagem total de sémen 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 ativado, 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 ativado (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 ativo A77 1726 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 seletivos, código ATC: L04AK01.

Farmacologia humana

A leflunomida é um agente antirreumático 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/imunossupressoras, atua como agente antiproliferativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias. A leflunomida revela os melhores efeitos protetores 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 ativo *in vitro*, e se presume ser responsável pelo efeito terapêutico.

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

A eficácia da leflunomida no tratamento da artrite reumatoide foi demonstrada em 4 ensaios controlados (1 em fase II e 3 na fase III). No ensaio da fase II, estudo YU 203, foram aleatorizados 402 doentes com artrite reumatoide ativa, 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 reumatoide ativa, 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 reumatoide ativa, 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 reumatoide ativa, 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 YU 303, 20 mg nos estudos MN301 e US301) foi superior ao placebo, com uma diferença estatisticamente significativa, na redução dos sinais e sintomas da artrite reumatoide em todos os 3 ensaios controlados por placebo. As taxas de resposta ACR (American College of Rheumatology) no estudo YU 203 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 ativo, 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 reumatoide juvenil de evolução poliarticular. Os doentes tinham idades entre os 3 e os 17 anos, com artrite reumatoide juvenil de evolução poliarticular, independentemente do tipo de início ou doentes naïve 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 acontecimentos 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 da leflunomida 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: as respostas ao PsARC (Critério de Resposta ao tratamento da Artrite Psoriática) foi 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 reumatoide 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, tendem 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 ativo A771726, por metabolismo de primeira passagem (abertura do anel) na parede intestinal e no fígado. Num estudo com leflunomida marcada radioativamente com ^{14}C , em três voluntários saudáveis, não foi detetada leflunomida inalterada no plasma, urina ou fezes. Noutros estudos, níveis plasmáticos da ordem de ng/ml de leflunomida inalterada foram raramente detetados. O único metabolito plasmático marcado radioativamente detetado foi o A771726. Este metabolito é responsável por toda a atividade essencial *in vivo* do 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 semivida muito longa do A771726 (cerca de 2 semanas), nos estudos clínicos foi usada uma dose de carga de 100 mg durante 3 dias, para facilitar o alcance rápido dos níveis de equilíbrio do A771726. Sem uma dose de carga 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 reumatoide, 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 fração 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 reumatoide 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 interação de ligação às proteínas plasmáticas com varfarina, em concentrações clinicamente relevantes, não mostraram interação. Estudos semelhantes mostraram que o ibuprofeno e o diclofenac não deslocaram o A771726, enquanto que a fração 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 fração 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 frações celulares microssómicas e citosólicas. Estudos de interação 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 semivida de eliminação em doentes é de cerca de 2 semanas. Após administração de uma dose de leflunomida marcada radioativamente, a radioatividade foi excretada igualmente nas fezes (provavelmente por eliminação biliar), e na urina. A 771726 foi ainda detetado 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 ativado 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 semivida 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 ativo A771726 apresenta uma ampla ligação às proteínas e é eliminado por metabolismo hepático e por secreção biliar. Estes processos podem ser afetados pela disfunção hepática.

População pediátrica

A farmacocinética de A771726 após a administração oral de leflunomida foi investigada em 73 doentes com artrite reumatoide 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 reumatoide (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, leucopenia, redução do número de plaquetas e panmielopatia, o que reflete o modo de ação 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 infeções 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 atividade 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 acontecimentos 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:

Amido de milho

Povidona (E1201)

Crospovidona (E1202)

Silica coloidal anidra

Estearato de magnésio (E470b)

Lactose mono-hidratada.

Revestimento:

Talco (E553b)

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 8000

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Blister: Manter na embalagem original.

Frasco: Manter o frasco hermeticamente fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister: Blister de alumínio / alumínio. Tamanho das embalagens: 30 e 100 comprimidos revestidos por película.

Frasco: Frasco de 100 ml de boca larga de polietileno de alta densidade, com tampa de rosca integrando o recipiente de exsicante, contendo 30, 50 ou 100 comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não há requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

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

EU/1/09/604/005-009

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

Data da primeira autorização: 08 Janeiro 2010

Data da última renovação: 19 Novembro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Leflunomide Zentiva 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 100 mg de leflunomida.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 138,42 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película redondos brancos a quase brancos, gravados com ZBP num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A leflunomida está indicada no tratamento de doentes adultos com:

- artrite reumatoide ativa, como um "medicamento antirreumático modificador da doença" (MARMD),
- artrite psoriática ativa.

O tratamento recente ou concomitante com MARMD com toxicidade hepática ou hematológica (p.e. metotrexato) pode aumentar o risco de ocorrência de reações adversas graves; consequentemente, o início da terapêutica com leflunomida deve ser ponderado com precaução, tendo em consideração estes aspetos 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 reumatoide 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 reumatoide: 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 inicial 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 (atividade) 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.

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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade (sobretudo na presença de antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica ou eritema multiforme) à substância ativa, ao principal metabolito ativo teriflunomida ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com disfunção hepática.
- Doentes com estados de imunodeficiência grave, p.e., com SIDA.
- Doentes com insuficiência medular óssea significativa ou anemia, leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia significativas por outras causas que não as relacionadas com a artrite reumatoide 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 hipoproteinemia grave, por exemplo na síndrome nefrótica.
- 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 ativos 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.e. metotrexato).

O metabolito ativo da leflunomida, A771726, tem uma semivida longa (habitualmente 1 a 4 semanas). Podem ocorrer acontecimentos adversos graves (por exemplo, toxicidade hepática, toxicidade hematológica ou reações 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.

Reações 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 a 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 ativo 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 hipoproteinemia. A Leflunomide Zentiva está contraindicada em doentes com hipoproteinemia grave ou insuficiência hepática (ver secção 4.3).

Reações hematológicas

Antes do início do tratamento com leflunomida, e simultaneamente com a ALT deve ser efetuado 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, leucopenia e/ou trombocitopenia pré-existent, 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 reação ocorrer, deve ser considerado um período de *washout* (ver a seguir), de modo a reduzir os níveis plasmáticos de A771726.

Nos casos de reações hematológicas graves, incluindo a pancitopenia, o tratamento com Leflunomide Zentiva 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.e., cloroquina e hidroxicloroquina), sais de ouro intramusculares e orais, D-penicilamina, azatioprina e outros agentes imunossupressores (com exceção do metotrexato, ver secção 4.5) não foi ainda estudada. 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.e., metotrexato) não é aconselhável.

Não é recomendada a coadministração 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.e., 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., interação cinética, toxicidade orgânica).

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

Reações 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 reações cutâneas ou nas mucosas suspeitas de qualquer destas graves reações, o tratamento com Leflunomid Zentiva 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 re-exposição à leflunomida está contraindicada (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.

Durante a terapêutica com leflunomida pode ocorrer um comprometimento da cicatrização de feridas nos doentes após cirurgia. Com base numa avaliação individual, pode ser considerada a interrupção do tratamento com leflunomida no período peri-operatório e a implementação de um procedimento de *washout*, conforme descrito abaixo. Em caso de interrupção, a decisão de retomar a leflunomida deve basear-se no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida.

Infeções

Sabe-se que os medicamentos que possuem propriedades imunossupressoras – como a leflunomida – podem provocar um aumento da suscetibilidade às infeções, incluindo infeções oportunistas. A natureza da gravidade das infeções pode ser aumentada e exigir, portanto, um tratamento precoce e enérgico. Na eventualidade de ocorrerem infeções 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") ativa e inativa, de acordo com as recomendações locais. Isso pode incluir o historial médico, possível contato prévio com a bactéria da tuberculose e / ou exames adequados, como o raio x ao pulmão, teste tuberculínico e / ou ensaio de liberação do interferão gama, conforme o caso. Os médicos prescritores devem ser alertados para o risco de resultados falsos negativos do teste tuberculínico, especialmente em doentes que estão gravemente doentes ou imunocomprometidos. Doentes com história de tuberculose devem ser cuidadosamente monitorizados devido à possibilidade de reativação da infeção.

Reações respiratórias

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

Neuropatia Periférica

Foram notificados casos de neuropatia periférica em doentes a receber tratamento com Leflunomide Zentiva. A maioria dos doentes recuperou após a descontinuação do tratamento com Leflunomide Zentiva, 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 Leflunomide Zentiva desenvolva neuropatia periférica deve-se considerar descontinuar o tratamento com Leflunomide Zentiva 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 efetiva 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 efetuados. 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 ativado 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 ativado devem ser administrados 4 vezes por dia. A duração do procedimento de *washout* completo é, habitualmente, de 11 dias. A duração do procedimento pode ser modificada, de acordo com variáveis clínicas ou laboratoriais.

Lactose

A Leflunomide Zentiva contém lactose. Os doentes com os raros problemas hereditários de intolerância à galactose, de deficiência da lactase total ou de má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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 (p.e., 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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram efetuados 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 reumatoide não foi demonstrada qualquer interação 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 do Leflunomide Zentiva.

Varfarina e outros anticoagulantes cumarínicos

Aquando a coadministração 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 ou outros anticoagulantes cumarínicos é coadministrada, o acompanhamento da Razão Normalizada Internacional (RNI) e a monitorização é recomendado.

AINEs / Corticosteroides

Se o doente já estiver medicado com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e / ou corticosteroides, 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 ativado em pó, uma vez que esta associação determina uma baixa rápida e significativa da concentração plasmática do A771726 (o metabolito ativo 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:

Contracetivos 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 atividade contraceptiva da pílula e a farmacocinética do A771726 esteve dentro dos limites previsíveis. Uma interacção farmacocinética com contracetivos orais foi observada com A771726 (ver abaixo).

Os seguintes estudos de interacção farmacocinética e farmacodinâmica foram realizados com o A771726 (principal metabolito ativo 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 coadministrada 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 coadministrada 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 atividade 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 (p.e., o metotrexato, o topotecano, a sulfassalazina, a daunorrubicina, a doxorubicina) e da família TAOP, especialmente inibidores da redutase HMG-CoA (p.e., 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 deteção 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 AUC₀₋₂₄ (1,33- e 1,41 vezes, respectivamente) de levonorgestrel, após a administração de doses repetidas de A771726. Embora não se espere que esta interação 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 coadministração de A771726 com varfarina, em comparação com a varfarina isoladamente. Portanto, quando a varfarina é coadministrada, é recomendado um acompanhamento da RNI e monitorização.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O metabolito ativo da leflunomida, A 771726 é suspeito de causar deficiências graves nos fetos quando administrado durante a gravidez. A Leflunomide Zentiva está contraindicada 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 efetuem 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 ativo, utilizando o método de eliminação do medicamento descrito abaixo, possa diminuir o risco da leflunomida para o feto.

Num pequeno estudo prospetivo realizado em mulheres (n=64) que ficaram inadvertidamente grávidas e continuaram a tomar leflunomida durante o máximo de 3 semanas após a conceção, e que realizaram o procedimento de eliminação do medicamento, não foram observadas diferenças significativas ($p=0,13$) na taxa geral de defeitos estruturais maior (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 ativado 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 ativado 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 ativado. 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 de 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 conduzir e utilizar máquinas

Em caso de efeitos indesejáveis, tais como tonturas, a capacidade de concentração e de reação do doente pode ser afetada. 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) 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, reações 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 ($\geq 1/1000$ 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.

Infeções e infestações

Raros: infecções graves, incluindo sépsis que pode ser fatal

Tal como outros agentes com potencial imunossupressor, a leflunomida pode aumentar a suscetibilidade a infeções, incluindo infeções oportunistas (ver também secção 4.4). Assim, a incidência global de infeções 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: leucopenia (leucócitos > 2 G/l)

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

Raros: pancitopenia (provavelmente por mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucócitos <2 G/l), eosinofilia
 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: reações alérgicas ligeiras
 Muito raros: reações anafiláticas/anafilatóides graves, vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: aumento da CPK
 Pouco frequentes: hipocaliemia, 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, nódulo pulmonar

Doenças gastrointestinais

Frequentes: colite, incluindo colite microscópica, como colite linfocítica, colite colagenosa, diarreia, náuseas, vômitos, perturbações da mucosa oral (p.e. estomatite aftosa, ulceração da boca), dores abdominais
 Pouco frequentes: alterações do paladar
 Muito raros: pancreatite

Afeções 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 raramente: lesões hepáticas graves tais como falência hepática e necrose hepática aguda que pode ser fatal

Afeções 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

Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: tenosinovite
Pouco frequentes: rutura de tendões

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: insuficiência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Desconhecido: diminuição marginal (reversível) na concentração de sémen, contagem total de sémen 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 ativado, 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 ativado (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 ativo A77 1726 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 seletivos, código ATC: L04AK01.

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/imunossupressoras, atua como agente antiproliferativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias. A leflunomida revela os melhores efeitos protetores 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 ativo *in vitro*, e se presume ser responsável pelo efeito terapêutico.

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

A eficácia da leflunomida no tratamento da artrite reumatoide foi demonstrada em 4 ensaios controlados (1 em fase II e 3 na fase III). No ensaio da fase II, estudo YU 203, foram aleatorizados 402 doentes com artrite reumatoide ativa, 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 reumatoide ativa, 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 reumatoide ativa, 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 reumatoide ativa, 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 YU 303, 20 mg nos estudos MN301 e US301) foi superior ao placebo, com uma diferença estatisticamente significativa, na redução dos sinais e sintomas da artrite reumatoide em todos os 3 ensaios controlados por placebo. As taxas de resposta ACR (American College of Rheumatology) no estudo YU 203 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 ativo, 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 reumatoide juvenil de evolução poliarticular. Os doentes tinham idades entre os 3 e os 17 anos, com artrite reumatoide 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 acontecimentos 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 da leflunomida 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: as respostas ao PsARC (Critério de Resposta ao tratamento da Artrite Psoriática) foi 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 reumatoide 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, tendem 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 ativo A771726, por metabolismo de primeira passagem (abertura do anel) na parede intestinal e no fígado. Num estudo com leflunomida marcada radioativamente com ^{14}C , em três voluntários saudáveis, não foi detetada leflunomida inalterada no plasma, urina ou fezes. Noutros estudos, níveis plasmáticos da ordem de ng/ml de leflunomida inalterada foram raramente detetados. O único metabolito plasmático marcado radioativamente detetado foi o A771726. Este metabolito é responsável por toda a atividade 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 semivida muito longa do A771726 (cerca de 2 semanas), nos estudos clínicos foi usada uma dose de carga de 100 mg durante 3 dias, para facilitar o alcance rápido dos níveis de equilíbrio do A771726. Sem uma dose de carga 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 reumatoide, 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 $\mu\text{g/ml}$. 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 fração livre de A771726 é de cerca de 0,62%. A ligação do A771726 é linear dentro dos limites das concentrações terapêutica. A ligação do A771726 é ligeiramente diminuída e mais variável no plasma de doentes com artrite reumatoide 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 interação de ligação às proteínas plasmáticas com varfarina, em concentrações clinicamente relevantes, não mostraram interação. Estudos semelhantes mostraram que o ibuprofeno e o diclofenac não deslocaram o A771726, enquanto que a fração 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 fração 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 frações celulares microsomáticas e citosólicas. Estudos de interação 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 semivida de eliminação em doentes é de cerca de 2 semanas. Após administração de uma dose de leflunomida marcada radioativamente, a radioatividade foi excretada igualmente nas fezes (provavelmente por eliminação biliar), e na urina. A A771726 foi ainda detetado 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 oxanílico 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 ativado 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 semivida mais curta. Os parâmetros farmacocinéticos dos 3 doentes submetidos a DPC foram consistentes com os valores obtidos em voluntários sãos.

Compromisso hepático

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

População pediátrica

A farmacocinética de A771726 após a administração oral de leflunomida foi investigada em 73 doentes com artrite reumatoide 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 reumatoide (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 reflete o modo de ação 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 infeções 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 atividade 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:

Amido de milho
Povidona (E1201)
Crospovidona (E1202)
Talco (E553b)
Silica coloidal anidra
Estearato de magnésio (E470b)
Lactose mono-hidratada.

Revestimento:

Talco (E553b)
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 8000.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio / alumínio. Tamanho das embalagens: 3 comprimidos comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/09/604/010

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

Data da primeira autorização: 08 Janeiro 2010

Data da última renovação: 19 Novembro 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL 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. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

- *Leflunomide Zentiva 100 mg comprimidos revestidos por película*

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
França

- *Leflunomide Zentiva 10 mg, 20 mg comprimidos revestidos por película*

LABORMED- PHARMA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 44B, sector 3
code 032266, Bucharest,
Roménia

ZENTIVA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 50, sector 3
code 032266, Bucharest,
Roménia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À 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**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos 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. Esta lista encontra-se publicada 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 acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão de 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 de risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá assegurar que, todos os médicos que venham a prescrever/utilizar Leflunomide Zentiva 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*).
- 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 lefunomida 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 lefunomida
- 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.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Leflunomide Zentiva 10 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (ver o folheto informativo para mais informações).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na embalagem de origem.

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/09/604/003- 30 comprimidos
EU/1/09/604/004- 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Leflunomide Zentiva 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 MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Leflunomide Zentiva 10 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

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

Leflunomide Zentiva 10 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (ver o folheto informativo para mais informações)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/09/604/001 - 30 comprimidos
EU/1/09/604/002 - 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Leflunomide Zentiva 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**RÓTULO/FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leflunomide Zentiva 10 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado

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

Zentiva k.s.

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

EU/1/09/604/001 - 30 comprimidos

EU/1/09/604/002 - 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

Leflunomide Zentiva 20 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (ver o folheto informativo para mais informações)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na embalagem de origem

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/09/604/008 - 30 comprimidos
EU/1/09/604/009 - 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Leflunomide Zentiva 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 MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Leflunomide Zentiva 20 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

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

Leflunomide Zentiva 20 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (ver o folheto informativo para mais informações)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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 e das crianças.

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

VAL (MM/AAAA)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/09/604/005 - 30 comprimidos
EU/1/09/604/006 - 50 comprimidos
EU/1/09/604/007 - 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Leflunomide Zentiva 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 SECUNDÁRIO**RÓTULO/FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leflunomide Zentiva 20 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado

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

Zentiva k.s.

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

EU/1/09/604/005 - 30 comprimidos
EU/1/09/604/006 - 50 comprimidos
EU/1/09/604/007 - 100 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamentos sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR/FITA CONTENTORA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Leflunomide Zentiva 100 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de leflunomida

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (ver o folheto informativo para mais informações)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

3 comprimidos revestidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter na embalagem de origem

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

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

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

EU/1/09/604/010 - 3 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Leflunomide Zentiva 100 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 MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Leflunomide Zentiva 100 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva k.s.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

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

1. O que é o Leflunomide Zentiva e para que é utilizado

A Leflunomide Zentiva pertence a um grupo de medicamentos designados de antirreumáticos. Contém a substância ativa leflunomida.

A Leflunomide Zentiva é usado no tratamento de doentes com artrite reumatoide ativa ou com artrite psoriática ativa.

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

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Leflunomide Zentiva

Não tome Leflunomide Zentiva

- se teve alguma vez uma reação **alérgica** à leflunomida (sobretudo uma reação cutânea grave muitas vezes acompanhada de febre, dores articulares, manchas vermelhas na pele ou vesículas por exemplo o síndrome de Steven-Johnson) 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 afete o seu **sistema imunitário** (p.e.: 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 Leflunomide Zentiva

- se alguma vez teve **inflamação do pulmão** (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 Leflunomide Zentiva passa para o sêmen, meio de contraceção efetivo deverá ser utilizado durante o tratamento com Leflunomide Zentiva . Para minimizar qualquer risco possível, homens que pretendam ser pais de uma criança deverão contactar o seu médico que o poderá aconselhar a parar o tratamento com Leflunomide Zentiva e a tomar certos medicamentos para remover a Leflunomide Zentiva rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo. Necessitará depois de um exame ao sangue para ter a certeza que a Leflunomide Zentiva 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.
- se for submetido ou tiver sido submetido recentemente a uma grande cirurgia, ou se ainda tiver uma ferida não cicatrizada após cirurgia. Leflunomide Zentiva pode comprometer a cicatrização de feridas.

A Leflunomide Zentiva pode ocasionalmente provocar alguns problemas no seu sangue, fígado e pulmões. Pode também causar reações alérgicas graves (incluindo Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de [DRESS]), ou aumentar as hipóteses de infeções 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.

Informe o seu médico imediatamente se tiver problemas com os nervos dos braços e pernas (neuropatia periférica).

O seu médico irá, em intervalos regulares, prescrever-lhe **análises clínicas** antes e durante o tratamento com Leflunomide Zentiva, de forma a monitorizar as suas células sanguíneas e o fígado. O seu médico irá também verificar a sua pressão arterial regularmente, dado que a Leflunomide Zentiva 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 Leflunomide Zentiva (ver também a secção 4).

Crianças e adolescentes

A Leflunomide Zentiva não está recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Leflunomide Zentiva

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 imunossuppressores (por exemplo, metotrexato) uma vez que estas combinações

- não são aconselhadas,- varfarina e outros medicamentos orais (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 infeções
 - indometacina, cetoprofeno para a dor ou inflamação
 - furosemida para a doença cardíaca (diurético)
 - zidovudina para a infeção por HIV
 - rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, para a hipercolesterolemia (colesterol elevado)
 - sulfasalazina para a doença inflamatória do intestino ou artrite reumatoide
 - um medicamento chamado de colesteramina (utilizado para reduzir o colesterol elevado) ou carvão ativado, uma vez que estes medicamentos podem reduzir a quantidade de Leflunomide Zentiva que é absorvido pelo organismo,

Se já estiver a tomar medicamentos **anti-inflamatórios não esteroides** (AINE's) e/ou **corticosteroides**, pode continuar a tomá-los após iniciar a toma de Leflunomide Zentiva.

Vacinações

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

Leflunomide Zentiva com alimentos, bebidas e álcool

A Leflunomide Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

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

Gravidez e amamentação

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

Informe o seu médico se está a planear uma gravidez após parar o tratamento com Leflunomide Zentiva, uma vez que será necessário assegurar que todos os resíduos de Leflunomide Zentiva 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 da Leflunomide Zentiva do seu organismo.

Em qualquer dos casos, deve ser confirmado por um teste sanguíneo que a eliminação da Leflunomide Zentiva 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 Leflunomide Zentiva ou nos dois anos após ter parado o tratamento (p.e., quando o seu período menstrual se atrasar), deve contactar **imediatamente** o seu médico, de modo a efetuar 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 a Leflunomide Zentiva do seu organismo, uma vez que isso poderá reduzir o risco para o seu bebé.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

A Leflunomide Zentiva pode fazê-lo sentir tonto o que pode perturbar a sua capacidade de concentração e reação. Se se sente afetado, não conduza, ou utilize máquinas.

Leflunomide Zentiva contém lactose.

A Leflunomide Zentiva contém **lactose**. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Leflunomide Zentiva

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 Leflunomide Zentiva é de 100 mg uma vez por dia durante os primeiros três dias. Em seguida, a maioria dos doentes necessita de:

- Para a artrite reumatoide: 10 ou 20 mg de Leflunomide Zentiva uma vez ao dia, dependendo da gravidade da doença.
- Para a artrite psoriática: 20 mg de Leflunomide Zentiva 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, a Leflunomide Zentiva é tomado durante longos períodos de tempo.

Se tomar mais Leflunomide Zentiva do que deveria:

Se tomar mais Leflunomide Zentiva 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 Leflunomide Zentiva:

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, exceto 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 Leflunomide Zentiva:

- se se sente **fraco**, com a cabeça leve ou tonto ou se tem **dificuldade em respirar**, uma vez que podem ser sinais de reação alérgica grave,
- se desenvolveu **uma erupção cutânea** ou **feridas na boca**, uma vez que estas podem indicar reações graves, e que podem por vezes ser fatais (p.e., 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 ou nódulo 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 afetar 1 em cada 100 pessoas)

- uma diminuição ligeira do número de glóbulos brancos (leucopenia),
- reações 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, vômitos,
- 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 afetar 1 em cada 1000 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,
- rutura 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 afetar 1 em cada 10.000 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,
- infeções graves designadas de sépsis que podem ser fatais,
- aumento de certas enzimas no sangue (lactato desidrogenase).

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

- uma diminuição marcada de alguns glóbulos brancos (agranulocitose),

- reações alérgicas graves ou potencialmente graves,
- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante),
- problemas nos nervos dos braços e pernas (neuropatia periférica),
- inflamação do pâncreas (pancreatite),
- lesões hepáticas graves, tais como falência hepática ou necrólise que podem por vezes ser fatais,
- reações 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 detetar 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 ou enfermeiro. 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 Leflunomide Zentiva

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

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

Blister: Manter na embalagem exterior.

Frasco: Manter o frasco bem fechado.

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 Leflunomide Zentiva

- A substância ativa é a leflunomida. Um comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida.
- Os outros componentes são: amido de milho, povidona (E1201), crospovidona (E1202), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio (E470b), e lactose mono-hidratada no núcleo do comprimido assim como talco (E553b), hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), e macrogol 8000 no revestimento.

Qual o aspeto de Leflunomide Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Leflunomide Zentiva 10 mg são redondos, brancos. Imprimido num dos lados: ZBN.

Os comprimidos são acondicionados em blisters ou frascos.

Os comprimidos estão disponíveis em embalagens de 30 e 100 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

LABORMED- PHARMA S.A.
B-dul. Theodor Pallady no. 44B, sector 3
code 032266, Bucharest,
Roménia

ZENTIVA S.A.
B-dul Theodor Pallady no. 50, sector 3
code 032266, Bucharest,
Roménia

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Intranet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos web site: <https://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

1. O que é o Leflunomide Zentiva e para que é utilizado

A Leflunomide Zentiva pertence a um de medicamentos designados de antirreumáticos. Contém a substância ativa leflunomida.

A Leflunomide Zentiva é usada no tratamento de doentes com artrite reumatoide ativa ou com artrite psoriática ativa.

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

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Leflunomide Zentiva

Não tome Leflunomide Zentiva

- se teve alguma vez uma reação **alérgica** à leflunomida (sobretudo uma reação cutânea grave, muitas vezes acompanhada de febre, dores articulares, manchas vermelhas na pele ou vesículas por exemplo o síndrome de Steven-Johnson) 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 afete o seu **sistema imunitário** (p.e.: 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 Leflunomide Zentiva

- se alguma vez teve **inflamação do pulmão** (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 Leflunomide Zentiva passa para o sêmen, meio de contraceção efetivo deverá ser utilizado durante o tratamento com Leflunomide Zentiva. Para minimizar qualquer risco possível, homens que pretendam ser pais de uma criança deverão contactar o seu médico que o poderá aconselhar a parar o tratamento com Leflunomide Zentiva e a tomar certos medicamentos para remover a Leflunomide Zentiva rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo. Necessitará depois de um exame ao sangue para ter a certeza que a Leflunomide Zentiva 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.
- se for submetido ou tiver sido submetido recentemente a uma grande cirurgia, ou se ainda tiver uma ferida não cicatrizada após cirurgia. Leflunomide Zentiva pode comprometer a cicatrização de feridas.

A Leflunomide Zentiva pode ocasionalmente provocar alguns problemas no seu sangue, fígado e pulmões. Pode também causar reações alérgicas graves (incluindo Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos [síndrome de DRESS]), ou aumentar as hipóteses de infeções 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.

Informe o seu médico imediatamente se tiver problemas com os nervos dos braços e pernas (neuropatia periférica).

O seu médico irá, em intervalos regulares, prescrever-lhe **análises clínicas** antes e durante o tratamento com Leflunomide Zentiva, de forma a monitorizar as suas células sanguíneas e o fígado. O seu médico irá também verificar a sua pressão arterial regularmente, dado que a Leflunomide Zentiva 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 Leflunomide Zentiva (ver também a secção 4).

Crianças e adolescentes

A Leflunomide Zentiva não está recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Leflunomide Zentiva

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 (p.e., metotrexato) uma vez que estas combinações não são aconselhadas,

- varfarina e outros medicamentos orais (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 infeções
- indometacina, cetoprofeno para a dor ou inflamação
- furosemida para a doença cardíaca (diurético)
- zidovudina para a infeção por HIV
- rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, para a hipercolesterolemia (colesterol elevado)
- sulfassalazina para a doença inflamatória do intestino ou artrite reumatoide
- um medicamento chamado de colesteramina (utilizado para reduzir o colesterol elevado) ou carvão ativado, uma vez que estes medicamentos podem reduzir a quantidade de Leflunomide Zentiva que é absorvido pelo organismo,

Se já estiver a tomar medicamentos **anti-inflamatórios não esteroides** (AINE's) e/ou **corticosteroides**, pode continuar a tomá-los após iniciar a toma de Leflunomide Zentiva.

Vacinações

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

Leflunomide Zentiva com alimentos, bebidas e álcool

A Leflunomide Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

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

Gravidez e amamentação

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

Informe o seu médico se está a planear uma gravidez após parar o tratamento com Leflunomide Zentiva, uma vez que será necessário assegurar que todos os resíduos de Leflunomide Zentiva 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 da Leflunomide Zentiva do seu organismo.

Em qualquer dos casos, deve ser confirmado por um teste sanguíneo que a eliminação da Leflunomide Zentiva 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 a Leflunomide Zentiva ou nos dois anos após ter parado o tratamento (p.e., quando o seu período menstrual se atrasar), deve contactar **imediatamente** o seu médico, de modo a efetuar um teste de gravidez. Se o teste confirmar que está grávida, o seu médico poderá sugerir tratamento com certos medicamentos para remover a Leflunomide Zentiva rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo, uma vez que isso poderá reduzir o risco para o seu bebé.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

A Leflunomide Zentiva pode fazê-lo sentir tonto o que pode perturbar a sua capacidade de concentração e reação. Se se sente afetado, não conduza, ou utilize máquinas.

Leflunomide Zentiva contém lactose:

A Leflunomide Zentiva contém **lactose**. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Leflunomide Zentiva

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 Leflunomide Zentiva é de 100 mg uma vez por dia durante os primeiros três dias. Em seguida, a maioria dos doentes necessita de:

- Para a artrite reumatoide: 10 ou 20 mg de Leflunomide Zentiva uma vez ao dia dependendo da gravidade da doença.
- Para a artrite psoriática ativa: 20 mg de Leflunomide Zentiva 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, a Leflunomide Zentiva é tomado durante longos períodos de tempo.

Se tomar mais Leflunomide Zentiva do que deveria:

Se tomar mais Leflunomide Zentiva 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 Leflunomide Zentiva:

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, exceto 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 Leflunomide Zentiva:

- se se sente **fraco**, com a cabeça leve ou tonto ou se tem **dificuldade em respirar**, uma vez que podem ser sinais de reação alérgica grave,
- se desenvolveu **uma erupção cutânea** ou **feridas na boca**, uma vez que estas podem indicar reações graves, e que podem por vezes ser fatais (p.e., 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 ou nódulo pulmonar),
- formigueiros anormais, fraqueza ou dor nas mãos ou pés, uma vez que estes podem indicar problemas nos nervos (neuropatia periférica).

Efeitos indesejáveis frequentes da Leflunomide Zentiva (podem afetar 1 em cada 100 pessoas):

- uma diminuição ligeira do número de glóbulos brancos (leucopenia),
- reações alérgicas ligeiras,
- perda de apetite, perda de peso (normalmente insignificante),
- cansaço (astenia),
- cefaleias, tonturas,
- sensações anormais da pele como formigueiro (parestesia),
- ligeiro aumento da pressão arterial,
- colite,
- diarreia,
- náuseas, vômitos,
- 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 pernas (neuropatia periférica).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes da Leflunomide Zentiva (podem afetar 1 em cada 1000 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,
- rutura de tendões,
- um aumento nos níveis de gordura no sangue (colesterol e triglicéridos),
- uma diminuição dos níveis de fosfato na sangue.

Efeitos indesejáveis raros da Leflunomide Zentiva (podem afetar 1 em cada 1000 pessoas)

- um aumento do número de células sanguíneas chamados eosinofílicos (eosinofilia); diminuição ligeira do número de glóbulos brancos (leucopenia); diminuição do número de todas as 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,
- infeções graves designadas de sépsis que podem ser fatais,
- um 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),
- reações alérgicas graves ou potencialmente graves.
- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante),
- problemas nos nervos dos braços e pernas (neuropatia periférica),
- inflamação do pâncreas (pancreatite),
- lesões hepáticas graves, tais como falência hepática ou necrólise que podem por vezes ser fatais,
- reações 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 gravar ou se detetar 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 ou enfermeiro. 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 Leflunomide Zentiva

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

Blister: Manter na embalagem exterior.

Frasco: Manter o frasco bem fechado.

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 Leflunomide Zentiva**

- A substância ativa é a leflunomida. Um comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida.
- Os outros componentes são: amido de milho, povidona (E1201), crospovidona (E1202), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio (E470b), e lactose mono-hidratada no núcleo do comprimido, assim como talco (E553b), hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), macrogol 8000 e óxido de ferro amarelo (E172) no revestimento.

Qual o aspeto de Leflunomide Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Leflunomide Zentiva 20 mg são amarelados ou ocre e triangulares. Imprimido num dos lados: ZBO.

Os comprimidos são acondicionados em blisters ou frascos.

Os comprimidos estão disponíveis em embalagens de 30, 50 e 100 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

Fabricante

LABORMED- PHARMA S.A.

B-dul. Theodor Pallady no. 44B, sector 3

code 032266, Bucharest,

Roménia

ZENTIVA S.A.

B-dul. Theodor Pallady no. 50, sector 3

code 032266, Bucharest,

Roménia

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: +35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2034 1796

PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Intranet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos web site: <https://www.ema.europa.eu/>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Leflunomide Zentiva 100 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 Leflunomide Zentiva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Leflunomide Zentiva
3. Como tomar Leflunomide Zentiva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Leflunomide Zentiva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é o Leflunomide Zentiva e para que é utilizado

A Leflunomide Zentiva pertence a um grupo de medicamentos designados de antirreumáticos. Contém a substância ativa leflunomida.

A Leflunomide Zentiva é usado no tratamento de doentes com artrite reumatoide ativa ou artrite psoriática ativa.

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

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Leflunomide Zentiva

Não tome Leflunomide Zentiva

- se teve alguma vez uma reação **alérgica** à leflunomida (sobretudo uma reação cutânea grave, muitas vezes acompanhada de febre, dores articulares, manchas vermelhas na pele ou vesículas por exemplo o síndrome de Steven-Johnson) 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** (hipoproteinemia),
- se sofre de uma doença que afete o seu **sistema imunitário** (p.e.: 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 tiver **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 Leflunomide Zentiva

- se alguma vez teve **inflamação do pulmão** (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 Leflunomide Zentiva passa para o sêmen, meio de contraceção efetivo deverá ser utilizado durante o tratamento com Leflunomide Zentiva. Para minimizar qualquer risco possível, homens que pretendam ser pais de uma criança deverão contactar o seu médico que o poderá aconselhar a parar o tratamento com Leflunomide Zentiva e a tomar certos medicamentos para remover a Leflunomide Zentiva rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo. Necessitará depois de um exame ao sangue para ter a certeza que a Leflunomide Zentiva 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.
- se for submetido ou tiver sido submetido recentemente a uma grande cirurgia, ou se ainda tiver uma ferida não cicatrizada após cirurgia. Leflunomide Zentiva pode comprometer a cicatrização de feridas.

A Leflunomide Zentiva pode ocasionalmente provocar alguns problemas no seu sangue, fígado e pulmões. Pode também causar reações alérgicas graves (incluindo Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos [síndrome de DRESS]), ou aumentar as hipóteses de infeções 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.

Informe o seu médico imediatamente se tiver problemas com os nervos dos braços e pernas (neuropatia periférica).

O seu médico irá, em intervalos regulares, prescrever-lhe **análises clínicas** antes e durante o tratamento com Leflunomide Zentiva, de forma a monitorizar as suas células sanguíneas e o fígado. O seu médico irá também verificar a sua pressão arterial regularmente, dado que a Leflunomide Zentiva 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 Leflunomide Zentiva (ver também a secção 4).

Crianças e adolescentes

A Leflunomide Zentiva não está recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Leflunomide Zentiva

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou 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 (p.e., metotrexato) uma vez que estas combinações não são aconselhadas,

- varfarina e outros medicamentos orais (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 infeções
- indometacina, cetoprofeno para a dor ou inflamação
- furosemida para a doença cardíaca (diurético)
- zidovudina para a infeção por HIV
- rosuvastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, para a hipercolesterolemia (colesterol elevado)
- sulfassalazina para a doença inflamatória do intestino ou artrite reumatoide
- um medicamento chamado de colesteramina (utilizado para reduzir o colesterol elevado) ou carvão ativado, uma vez que estes medicamentos podem reduzir a quantidade de Leflunomide Zentiva que é absorvido pelo organismo,

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

Vacinações

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

Leflunomide Zentiva com alimentos, bebidas e álcool

A Leflunomide Zentiva pode ser tomado com ou sem alimentos.

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

Gravidez e amamentação

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

Informe o seu médico se está a planear uma gravidez após parar o tratamento com Leflunomide Zentiva, uma vez que será necessário assegurar que todos os resíduos de Leflunomide Zentiva 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 da Leflunomide Zentiva do seu organismo.

Em qualquer dos casos, deve ser confirmado por um teste sanguíneo que a eliminação da Leflunomide Zentiva 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 a Leflunomide Zentiva ou nos dois anos após ter parado o tratamento (p.e., quando o seu período menstrual se atrasar), deve contactar **imediatamente** o seu médico, de modo a efetuar um teste de gravidez. Se o teste confirmar que está grávida, o seu médico poderá sugerir tratamento com certos medicamentos para remover a Leflunomide Zentiva rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo, uma vez que isso poderá reduzir o risco para o seu bebé.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

A Leflunomide Zentiva pode fazê-lo sentir tonto, o que pode perturbar a sua capacidade de concentração e reação. Se se sente afetado, não conduza ou utilize máquinas.

Leflunomide Zentiva contém lactose:

A Leflunomide Zentiva contém **lactose**. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Leflunomide Zentiva

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 Leflunomide Zentiva é de 100 mg uma vez por dia durante os primeiros três dias. Em seguida, a maioria dos doentes necessita de:

- Para a artrite reumatoide: 10 ou 20 mg de Leflunomide Zentiva uma vez ao dia dependendo da gravidade da doença.
- Para a artrite psoriática ativa: 20 mg de Leflunomide Zentiva 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, a Leflunomide Zentiva é tomado durante longos períodos de tempo.

Se tomar mais Leflunomide Zentiva do que deveria:

Se tomar mais Leflunomide Zentiva 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 Leflunomide Zentiva:

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, exceto 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 Leflunomide Zentiva:

- se se sente **fraco**, com a cabeça leve ou tonto ou se tem **dificuldade em respirar**, uma vez que podem ser sinais de reação alérgica grave,
- se desenvolveu **erupção cutânea** ou **feridas na boca**, uma vez que estas podem indicar reações graves, e que podem por vezes ser fatais (p.e., 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 ou nódulo 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 afetar 1 em cada 100 pessoas)

- uma diminuição ligeira do número de glóbulos brancos (leucopenia),
- reações alérgicas ligeiras,
- perda de apetite, perda de peso (normalmente insignificante),
- cansaço (astenia),
- cefaleias, tonturas,
- sensações anormais da 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 ou pernas (neuropatia periférica).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 1000 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,
- rutura 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 afetar 1 em cada 1000 pessoas)

- um aumento do número de células sanguíneas chamados eosinófilos (eosinofilia); diminuição ligeira do número de glóbulos brancos (leucopenia); diminuição do número de todas as 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,
- infeções graves designadas de sépsis que podem ser fatais,
- aumento de certas enzimas no sangue (lactato desidrogenase).

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar menos de 1 em cada 10.000 pessoas 000)

- uma diminuição marcada de alguns glóbulos brancos (agranulocitose),
- reações alérgicas graves ou potencialmente graves,
- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante),
- problemas nos nervos dos braços e pernas (neuropatia periférica),
- inflamação do pâncreas (pancreatite),
- lesões hepáticas graves, tais como falência hepática ou necrólise que podem por vezes ser fatais,
- reações 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 gravar ou se detetar 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 ou enfermeiro. 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 Leflunomide Zentiva

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

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

Manter o recipiente dentro da embalagem exterior.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações**Qual a composição de Leflunomide Zentiva**

- A substância ativa é a leflunomida. Um comprimido revestido por película contém 100 mg de leflunomida.
- Os outros componentes são: amido de milho, povidona (E1201), crospovidona (E1202), talco (E553b), sílica coloidal anidra, estearato de magnésio (E470b), e lactose mono-hidratada, no núcleo do comprimido assim como talco (E553b), hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171) e macrogol 8000 no revestimento.

Qual o aspeto de Leflunomide Zentiva e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos de 100 mg de Leflunomide Zentiva são brancos a quase brancos e redondos. Imprimido num dos lados: ZBP.

Os comprimidos são acondicionados em blisters.

Os comprimidos estão disponíveis em embalagens de 3 unidades.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

República Checa

Fabricante:

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

França

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: +35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2034 1796

PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.

Tel: +372 52 70308

PV-Estonia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Intranet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos web site: <https://www.ema.europa.eu/>.