

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repo 10 mg comprimidos revestidos por película
Repo 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Repo 10 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 97,25 mg de lactose monohidratada e 3,125 mg de lactose anidra.

Repo 20 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 194,5 mg de lactose monohidratada e 6,25 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Repo 10 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película branco, redondo gravado com “10” de um lado e “L” do outro.

Repo 20 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película bege escuro, na forma de um triângulo, gravado com “20” de um lado e “L” do outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A leflunomida está indicada no tratamento de doentes adultos

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Posologia

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

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

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

Modo de administração

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

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, por exemplo, com SIDA.
- Doentes com insuficiência medular óssea significativa ou anemia, leucopénia, neutropenia ou trombocitopénia significativas por outras causas que não as relacionadas com a artrite reumatóide ou artrite psoriática.
- Doentes com infecções graves (ver secção 4.4).

- Doentes com insuficiência renal moderada a grave, dado não haver experiência clínica suficiente neste grupo de doentes.
- Doentes com hipoproteinémia grave, por exemplo 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 activos estiverem acima de 0.02 mg/l (ver secção 4.6). Deve-se verificar se já existe gravidez antes da administração de leflunomida.
- Mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

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

Reacções hepáticas

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

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

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

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

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

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.

Reacções hematológicas

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

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

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

Associação com outras terapêuticas

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

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

Alteração da terapêutica para outros medicamentos

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

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

Reacções cutâneas

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

Foram descritos casos muito raros de síndrome de Stevens-Johnson ou necrose epidérmica tóxica e Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS) em doentes medicados com leflunomida. Logo que sejam observadas reacções cutâneas ou nas mucosas suspeitas de qualquer destas graves reacções, o tratamento com Repso ou com quaisquer outros fármacos possivelmente associados deve ser interrompido, dando-se de imediato início a um procedimento de

washout da leflunomida. Nestes casos, é essencial um *washout* completo e a reexposição à leflunomida está 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.

Infecções

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

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

Antes de iniciar o tratamento, todos os doentes devem ser avaliados para tuberculose ("latente") 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 a possibilidade de reativação da infecção.

Reacções respiratórias

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

Neuropatia periférica

Foram notificados casos de neuropatia periférica em doentes a receber tratamento com Repso. A maioria dos doentes recuperou após a descontinuação do tratamento com Repso, 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 Repso desenvolva neuropatia periférica deve-se considerar descontinuar o tratamento com Repso e realizar o procedimento de eliminação do medicamento (ver secção 4.4).

Pressão arterial

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

Reprodução (recomendações para os homens)

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

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

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

Procedimento de washout

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

Lactose

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção só foram efectuados em adultos.

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

Metotrexato

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

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

Vacinações

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

Varfarina

Aquando a co-administração 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 é co-administrada, o acompanhamento da Razão Normalizada Internacional (RNI) e a monitorização é recomendado.

AINEs / Corticosteróides

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

Efeito de outros medicamentos sobre leflunomida

Colestiramina ou carvão ativado

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

Inibidores e indutores do CYP450

Estudos de inibição *in vitro* em microsomas de fígado humano sugerem que o citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 estão envolvidos no metabolismo da leflunomida

Um estudo de interacção *in vivo* com a leflunomida e a cimetidina (inibidor fraco não específico do citocromo P450 (CYP)) demonstrou uma ausência significativa de impacto na exposição de A771726.. Após uma administração concomitante de uma dose única de leflunomida a indivíduos medicados com doses múltiplas de rifampicina (indutor não específico do citocromo P450), os níveis máximos do A771726 aumentaram cerca de 40%, enquanto que a AUC não se alterou significativamente. O mecanismo deste efeito não está esclarecido.

Efeito da leflunomida noutros medicamentos

Contraceptivos orais

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

Os seguintes estudos de interacção farmacocinética e farmacodinâmica foram realizados com o A771726 (principal metabolito 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 co-administrada com medicamentos metabolizados pelo CYP2C8, tais como a repaglinida, o paclitaxel, a pioglitazona ou a rosiglitazona, a monitorização é recomendada uma vez que podem ter maior exposição.

Efeito sobre a cafeína (substrato CYP1A2)

Após a administração de doses repetidas de A771726, houve uma diminuição da média da C_{max} e da AUC da cafeína (substrato CYP1A2) em 18% e 55%, 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 co-administrada com substratos de OAT3, tais como o cefaclor, a benzilpenicilina, a ciprofloxacina, a indometacina, o cetoprofeno, a furosemida, a cimetidina, o metotrexato e a zidovudina, é recomendada precaução.

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

Houve um aumento na média da C_{max} e AUC (2,65- e 2,51 vezes, 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 (por exemplo, o metotrexato, o topotecano, a sulfasalazina, a daunorrubicina, a doxorrubicina) e da família TAOP, especialmente inibidores da redutase HMG-CoA (por exemplo, a simvastatina, 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 co-administração de A771726 com varfarina, em comparação com a varfarina isoladamente. Portanto, quando a varfarina é co-administrada, é recomendado um acompanhamento da RNI e monitorização.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

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

Para mulheres tratadas com leflunomida e que desejam engravidar, recomenda-se um dos procedimentos seguintes, a fim de assegurar que o feto não é exposto a concentrações tóxicas de A771726 (concentrações pretendidas abaixo de 0.02 mg/l).

Período de espera:

É de esperar que níveis plasmáticos de A771726 estejam acima de 0.02 mg/l por um período prolongado. Previsivelmente, a concentração desce para valores inferiores a 0.02 mg/l cerca de 2 anos após a interrupção do tratamento com leflunomida.

Após um período de espera de 2 anos, a concentração plasmática de A771726 é medida pela primeira vez. Em seguida, a concentração plasmática de 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, não é de esperar risco teratogénico.

Para mais informação sobre o teste da amostra, por favor contacte o Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou o seu representante local (ver secção 7).

Procedimento de washout

Após suspender o tratamento com leflunomida:

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

Contudo, também após qualquer dos procedimentos de *washout*, é necessária uma confirmação, através de 2 testes separados por um intervalo de pelo menos 14 dias, e um período de espera de um mês e meio entre a primeira ocorrência de uma concentração plasmática inferior a 0.02 mg/l e a fertilização.

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

Os resultados de estudos de fertilidade em animais não revelaram efeitos na fertilidade de machos ou fêmeas, mas observaram-se efeitos adversos a nível dos órgãos de reprodução de machos em estudos de toxicidade de dose repetida (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Lista tabelada de reacções adversas

As classes de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: 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.

Infecções e infestações

Raros: infecções graves, incluindo sepsis que pode ser fatal

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

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

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

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: leucopénia (leucócitos >2 g/l)
Pouco frequentes: anemia, trombocitopénia ligeira (plaquetas <100 g/l)
Raros: pancitopénia (provavelmente por mecanismo antiproliferativo), leucopénia (leucócitos <2 g/l), eosinófilia
Muito raros: agranulocitos

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

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reacções alérgicas ligeiras
Muito raros: reacções anafilácticas/anafilactóides graves, vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: aumento da CPK
Pouco frequentes: hipocaliémia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
Raros: aumento das LDH
Desconhecido: hipouricemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: ansiedade

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: parestesia, cefaleia, tonturas, neuropatia periférica

Cardiopatias

Frequentes: ligeiro aumento da pressão arterial
Raros: grave aumento da pressão arterial

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

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

Doenças gastrointestinais

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

Afecções hepatobiliares

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

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

Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: tenosinovite
Pouco frequentes: ruptura de tendões

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: insuficiência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama

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

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

Tratamento

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

A administração de carvão activado (pó para suspensão) por via oral ou sonda nasogástrica (50 g em intervalos de 6 horas durante 24 horas), demonstrou reduzir as concentrações plasmáticas do metabolito activo 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 selectivos, código ATC: L04AA13.

Farmacologia humana

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

Farmacologia Animal

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

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

Mecanismo de acção

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatóide

A eficácia da leflunomida no tratamento da artrite reumatóide foi demonstrada em 4 ensaios controlados (1 em fase II e 3 na fase III). No ensaio da fase II, estudo YU 203, foram aleatorizados 402 doentes com artrite reumatóide activa, para terapêutica com placebo (n=102), leflunomida 5 mg (n=95), 10 mg (n=101) ou 25 mg por dia (n=104). A duração do tratamento foi de 6 meses.

Todos os doentes medicados com leflunomida nos ensaios da fase III receberam uma dose inicial de 100 mg durante 3 dias.

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

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

No estudo US301 foram aleatorizados 482 doentes com artrite reumatóide activa, para terapêutica com leflunomida 20 mg/dia (n=182), metotrexato 7,5 mg/semana, aumentando para 15 mg/semana

(n=182), ou placebo (n=118). Todos os doentes foram medicados com 1 mg de ácido fólico, duas vezes por dia. A duração do tratamento foi de 12 meses.

A leflunomida, numa dose diária de pelo menos 10 mg (10 a 25 mg no estudo 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 reumatóide 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 activo, as taxas de resposta ACR nos doentes medicados com leflunomida foram de 52,3% (estudos MN301/303), 50,5% (estudo MN302) e 49,4% (estudo US301), comparados com 53,8% nos doentes com sulfasalazina (estudos MN301/303), e 64,8% (estudo MN302) e 43,9% nos doentes medicados com metotrexato. No estudo MN302, a leflunomida foi significativamente menos eficaz do que o metotrexato. Contudo, no estudo US301, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de eficácia primária entre a leflunomida e o metotrexato. Não foi observada diferença entre a leflunomida e a sulfasalazina (estudo MN301). O efeito do tratamento com leflunomida foi evidente após 1 mês, estabilizou entre os 3 e os 6 meses e continuou durante todo o decurso do tratamento.

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

População pediátrica

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

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

Artrite psoriática

A eficácia 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 reumatóide precoce, e que receberam 20 mg ou 100 mg de leflunomida em dois grupos paralelos durante os três dias iniciais do período duplamente cego. O período inicial foi seguido de período de manutenção de 3 meses sem ocultação, durante o qual ambos

os grupos receberam diariamente leflunomida a 20 mg. Não foi observado nenhum benefício adicional na população avaliada com a dose terapêutica inicial de indução. Os dados de segurança obtidos em ambos os grupos foi consistente com o perfil de segurança conhecido da leflunomida, contudo, a incidência de acontecimentos adversos gastrointestinais e do aumento das enzimas hepáticas, 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 activo 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 detectada leflunomida inalterada no plasma, urina ou fezes. Noutros estudos, níveis plasmáticos da ordem de ng/ml de leflunomida inalterada foram raramente detectados. O único metabolito plasmático marcado radioativamente detectado foi o A771726. Este metabolito é responsável por toda a actividade essencial *in vivo* da leflunomida.

Absorção

Os dados da excreção do estudo com ^{14}C indicam que pelo menos cerca de 82 a 95% da dose é absorvida. O tempo para alcançar as concentrações máximas de A771726 é muito variável, podendo ocorrer entre 1 e 24 horas após administração única. A leflunomida pode ser administrada com alimentos, dado que a extensão da absorção é comparável em jejum ou após as refeições. Devido à semi-vida muito longa do A771726 (cerca de 2 semanas), nos estudos clínicos foi usada uma dose de indução de 100 mg durante 3 dias, para facilitar o alcance rápido dos níveis de equilíbrio do A771726. Sem uma dose de indução estima-se que seriam necessários quase 2 meses de administração para atingir as concentrações plasmáticas de equilíbrio. Em estudos de doses múltiplas realizados em doentes com artrite reumatóide, os parâmetros farmacocinéticos foram lineares para um espectro de doses entre 5 e 25 mg. Nestes estudos, o efeito clínico esteve estreitamente associado com as concentrações plasmáticas de A771726 e com a dose diária de leflunomida. Para a dose de 20 mg/dia, a concentração plasmática média do A771726 no estado de equilíbrio foi cerca de 35 $\mu\text{g/ml}$. 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 fracção livre de A771726 é de cerca de 0,62%. A ligação do A771726 é linear dentro dos limites das concentrações terapêuticas. A ligação do A771726 é ligeiramente diminuída e mais variável no plasma de doentes com artrite reumatóide ou insuficiência renal crónica. A extensa ligação do A771726 às proteínas poderia levar ao deslocamento de outros medicamentos altamente ligados. Contudo, estudos *in vitro* de interacção de ligação às proteínas plasmáticas com varfarina, em concentrações clinicamente relevantes, não mostraram interacção. Estudos semelhantes mostraram que o ibuprofeno e o diclofenac não deslocaram o A771726, enquanto que a fracção livre do A771726 aumenta de 2 a 3 vezes na presença de tolbutamida. O A771726 deslocou o ibuprofeno, o diclofenac e a tolbutamida, mas a fracção livre destes medicamentos só aumentou 10 a 50%. Não há indicação que estes efeitos apresentem relevância clínica. Em conformidade com a extensa ligação às proteínas, o A771726 tem um baixo volume aparente de distribuição (cerca de 11 litros). Não há captação preferencial pelos eritrócitos.

Biotransformação

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

Eliminação

A eliminação do A771726 é lenta e caracterizada por uma *clearance* aparente de cerca de 31 ml/h. A semi-vida de eliminação em doentes é de cerca de 2 semanas. Após administração de uma dose de leflunomida marcada radioactivamente, a radioactividade foi excretada igualmente nas fezes (provavelmente por eliminação biliar), e na urina. A 771726 foi ainda detectado na urina e nas fezes 36 dias após a administração única. Os metabolitos urinários principais foram produtos glucorónicos derivados da leflunomida (principalmente em amostras de 0 a 24 horas) e um ácido 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 activado ou de colestiramina leva a um aumento rápido e significativo da taxa de eliminação e a uma redução das concentrações plasmáticas do A771726 (ver secção 4.9). Supõe-se que isto seja alcançado por mecanismos de diálise gastrointestinal e/ou interrupção da reciclagem entero-hepática.

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Idosos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A leflunomida, administrada por via oral e intraperitoneal, foi estudada em estudos de toxicidade aguda em ratinhos e ratos. A administração oral repetida de leflunomida a ratinhos durante um período até 3 meses, a ratos e cães até 6 meses, e a macacos até 1 mês, revelou que os órgãos alvo principais para a toxicidade eram a medula óssea, o sangue, o aparelho gastrointestinal, a pele, o baço, o timo e os gânglios linfáticos. Os efeitos principais foram anemia, leucopénia, redução do número de plaquetas e panmielopatia, o que reflecte o modo de acção básico do composto (inibição de síntese do ADN). Em ratos e cães, foram encontrados corpos de Heinz e/ou Howell-Jolly. Outros efeitos encontrados no coração, fígado, córnea e aparelho respiratório podem ser explicados por infecções devido a imunossupressão. A toxicidade em animais foi observada para doses equivalentes às doses terapêuticas humanas.

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

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

A leflunomida não foi antigénica em modelos animais.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Repo 10 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo dos comprimidos

Lactose monohidratada
Povidona
Crospovidona tipo A
Amido de milho pré-gelificado
Talco
Sílica coloidal anidra
Lactose anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Dióxido de titânio (E171)
Polidextrose (E1200)
Hipromelose (E464)
Citrato de trietilo (E1505)
Macrogol 8000

Repo 20 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo dos comprimidos

Lactose monohidratada
Povidona
Crospovidona tipo A
Amido milho pré-gelatinizado (milho)
Talco
Sílica coloidal anidra
Lactose anidra
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Dióxido de titânio (E171)
Hipromelose (E464)
Macrogol 400

Óxido de ferro amarelo (E172)
Polissorbato (E433)
Laca de alumínio Amarelo quinolina (E104)
Laca de alumínio Indigotina (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Repo 10 mg comprimidos revestidos por película
Recipientes para comprimidos de PEAD: 2 anos
Blister: 2 anos

Repo 20 mg comprimidos revestidos por película
Recipientes para comprimidos de PEAD: 2 anos
Blister: 18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Recipiente PEAD: Não conservar acima de 30°C.
Blister: Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de PEAD para comprimidos com cápsula de fecho de polipropileno. Embalagem de 30 ou 100 comprimidos revestidos por película.

Blister OPA/Alu/PVC-Alumínio. Embalagem de 28, 30 e 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 eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/11/674/001-010

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

Data da primeira autorização: 14 Março 2011
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE (S) RESPONSÁVEL (VEIS) 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hungria

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park
Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Reino Unido

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

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

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá assegurar que, todos os médicos que venham a prescrever/utilizar Repso 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 leflunomida estejam em níveis apropriados. Médicos e doentes deverão ter conhecimento sobre a existência de um serviço de aconselhamento *ad hoc* que presta informação sobre os laboratórios que analisam os níveis plasmáticos de leflunomida
- O risco de infeções, incluindo as oportunistas, e a contra-indicação na sua utilização em doentes imuno-comprometidos.

A necessidade de aconselhar doentes nos importantes riscos associados à terapêutica com Leflunomida e precauções apropriadas quando se utiliza o medicamento.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM/BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repsol 10 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

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

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (consultar folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir os comprimidos inteiros.
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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/11/674/003 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/674/004 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/674/005 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Repos 10 mg comprimidos revestidos por película

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repsol 10 mg comprimidos revestidos por película
Leflunomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

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

Repsol 10 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

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

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (consultar folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir os comprimidos inteiros.
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 do alcance e da vista das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/11/674/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/674/002 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Repo 10 mg comprimidos revestidos por película

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ROTÚLO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repsol 10 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

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

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (consultar folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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

Teva Pharma B.V.

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

EU/1/11/674/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/674/002 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Repsol 10 mg comprimidos revestidos por película

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM/BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Repsol 20 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

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

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (consultar folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir os comprimidos inteiros.
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**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/11/674/008 28 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/674/009 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/674/010 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Repo 20 mg comprimidos revestidos por película

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repso 20 mg comprimidos revestidos por película
Leflunomida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva Pharma B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

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

Repsol 20 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

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

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (consultar folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir os comprimidos inteiros.
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**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/11/674/006 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/674/007 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Repo 20 mg comprimidos revestidos por película

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ROTÚLO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Repsol 20 mg comprimidos revestidos por película
leflunomida

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

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém lactose (consultar folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

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

Teva Pharma B.V.

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

EU/1/11/674/006 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/674/007 100 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Repsol 20 mg comprimidos revestidos por película

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Repso 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Repso e para que é utilizado

A Repso pertence a um grupo de medicamentos designados de anti-reumáticos. Contém a substância activa leflunomida.

A Repso é usado no tratamento de doentes com artrite reumatóide activa ou com artrite psoriática activa.

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

Artrite psoriática é uma combinação de psoríase e artrite. Os sintomas incluem inflamação das articulações, tumefacção, dificuldade de movimentação, dores e manchas vermelhas, pele escamosa (lesões na pele).

2. O que precisa de saber antes de tomar Repso

Não tome Repso

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

- Se estiver **grávida, se pensa que está grávida** ou se está a **amamentar**.
- Se for uma mulher em idade fértil e não está a utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Repso.

- Se já tem número **diminuído de células vermelhas ou brancas do sangue** (anemia ou leucopenia), **número reduzido de plaquetas sanguíneas**, que podem aumentar as hemorragias (sangramento) ou hematomas (trombocitopenia), **mau funcionamento da medula óssea** ou se está em risco da sua própria medula óssea não funcionar correctamente, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar certos medicamentos para aumentar a eliminação de Repso do seu organismo.
- Se desenvolveu **gengivas inchadas e esponjosas, úlceras ou dentes soltos** (doença infecciosa da boca conhecida como estomatite ulcerosa) deve contactar o seu médico que pode aconselhá-lo a interromper Repso.
- Se **mudar para outro medicamento** para tratar a artrite reumatóide ou se tomou recentemente medicamentos que podem prejudicar o seu fígado ou sangue, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar certos medicamentos para aumentar a remoção de Repso do seu organismo ou pode acompanhá-lo de perto enquanto estiver a tomar Repso.
- Se alguma vez teve **doença pulmonar intersticial** (sensação de falta de ar) ou 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 Repso passa para o sémen, meio de contraceção efectivo deverá ser utilizado durante o tratamento com Repso. 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 Repso e a tomar certos medicamentos para remover o Repso rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo. Necessitará depois de um exame ao sangue para ter a certeza que o Repso foi suficientemente removido do seu organismo, e deverá então esperar durante pelo menos 3 meses adicionais antes de tentar ser pai de uma criança.

O Repso pode ocasionalmente provocar alguns problemas no seu sangue, fígado e pulmões. Pode também causar reacções alérgicas graves (incluindo Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS), ou aumentar as hipóteses de infecções graves. Para mais informações sobre estes, consulte por favor a secção 4 (Efeitos secundários 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 Repso, de forma a monitorizar as suas células sanguíneas e o fígado. O seu médico irá também verificar a sua pressão arterial regularmente, dado que o Repso 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.

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Repso

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**, como antimaláricos (p. ex., cloroquina e hidrocloroquina), ouro oral ou intramuscular, D-penicilamina, azatioprina e outros medicamentos imunossuppressores (p. ex., metotrexato), porque estas associações não são aconselháveis.
- **Varfarina** (usado para diluir o sangue), a monitorização é necessária para reduzir o risco de efeitos secundários 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, simvastatina, atorvastatina, pravastatina** para a hipercolesterolemia (colesterol elevado)
- **Sulfassalazina** para a doença inflamatória do intestino ou artrite reumatóide
- **Colesteramina** (utilizado para reduzir os níveis de colesterol e tratar a comichão associada à icterícia) ou carvão activado, uma vez que estes medicamentos podem reduzir a quantidade de Repso que é absorvido pelo seu organismo.
- **Cimetidina**, medicamento para o tratamento da azia e de úlceras pépticas.

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

Vacinações

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

Repso com alimentos, bebidas e álcool

Beber álcool enquanto toma Repso pode aumentar as hipóteses de ocorrência de lesões no fígado. Assim, **não é recomendável** beber álcool durante o tratamento com Repso.

Gravidez e amamentação

Não tome Repso se está ou se pensa que pode estar **grávida**. Se está grávida ou se ficar grávida enquanto toma Repso, o risco de ter um bebé com malformações congénitas graves está aumentado. Mulheres em idade fértil não deverão tomar Repso sem usar medidas contraceptivas de confiança, e devem usar medidas contraceptivas de confiança até 2 anos após o tratamento.

Informe o seu médico se está a planear uma gravidez após parar o tratamento com Repso, uma vez que será necessário assegurar que todos os resíduos de Repso já não se encontram no seu organismo antes de tentar engravidar. Isto poderá levar até 2 anos. Este período pode ser encurtado para algumas semanas se tomar certos medicamentos que aceleram a remoção do Repso do seu organismo. Em qualquer dos casos, deve ser confirmado por um teste sanguíneo que a eliminação do Repso 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 Repso ou nos dois anos após ter parado o tratamento (p.ex., quando o seu período menstrual se atrasar), deve contactar **imediatamente** o seu médico, de modo a efectuar um teste de gravidez. Se o teste confirmar que está grávida, o seu médico poderá sugerir tratamento com certos medicamentos para remover o Repso rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo, uma vez que isso poderá reduzir o risco para o seu bebé.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Repso pode fazê-lo sentir tonto. Isto pode afectar a sua capacidade de concentração ou de reagir adequadamente. **Se isto lhe acontecer, não conduza, ou utilize máquinas.**

Repso 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 Repso

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

O médico que lhe receitar Repso e o acompanhar enquanto estiver em tratamento deve ter experiência no tratamento da artrite reumatóide.

A dose de início habitual é de 100 mg uma vez por dia durante os primeiros três dias. Em seguida, a dose é:

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

Os comprimidos de Repso devem ser **engolidos inteiros**, com **água** suficiente. Os comprimidos de Repso podem ser tomados com ou sem alimentos.

Pode levar cerca de 4 a 6 semanas 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, Repso é tomado durante longos períodos de tempo.

Se tomar mais Repso do que deveria

Se tomou ou alguém tomou muitos comprimidos juntos, ou se pensa que uma criança engoliu algum comprimido, contacte imediatamente a urgência do hospital mais próximo ou o seu médico. Leve consigo este folheto, qualquer comprimido que tenha sobrado e a caixa para o hospital ou médico, para mostrar que comprimidos foram consumidos.

Caso se tenha esquecido de tomar Repso

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. 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 secundários possíveis

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

Informe o seu médico **imediatamente** e pare de tomar Repso:

- Se se sente **fraco**, com a cabeça leve ou tonto ou se tem **difficuldade em respirar**, uma vez que podem ser sinais de reacção alérgica grave.
- Se desenvolveu **uma erupção cutânea** ou **feridas na boca**, uma vez que estas podem indicar reacções graves, e que podem por vezes ser fatais (p.ex., síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, Reacção 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 **nódos negros**, uma vez que podem indicar problemas no sangue provocados por um desequilíbrio nos diferentes tipos de células envolvidas no fabrico do sangue.
- **Cansaço, dor abdominal** ou **icterícia** (coloração amarela dos olhos ou da pele), uma vez que estes podem indicar problemas graves tais como falência hepática, que pode ser fatal.
- Qualquer sintoma de **infecção** tais como **febre, anginas** ou **tosse**, uma vez que este medicamento pode aumentar as hipóteses de uma infecção grave que pode ser potencialmente fatal.
- **Tosse** ou **problemas respiratórios**, dado que estes podem indicar problemas dos pulmões (doença pulmonar intersticial ou hipertensão pulmonar).
- Formigueiros anormais, fraqueza ou dor nas mãos ou pés, uma vez que estes podem indicar problemas nos nervos (neuropatia periférica).

Outros efeitos secundários

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 em cada 10 pessoas)

- Ligeiro aumento da pressão arterial.
- Ligeira diminuição do número de glóbulos brancos, que torna as infecções mais prováveis (leucopenia).
- Sensações na pele como, queimadura, comichão ou formigueiro (parestesia).
- Dor de cabeça.
- Tonturas.
- Diarreia.
- Colite.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Úlceras ou inflamação da boca.
- Dor abdominal.
- Aumento da perda de cabelo.
- Eczema.
- Erupção cutânea.
- Comichão.
- Pele Seca.
- Dor, inchaço e sensibilidade aumentada no tendões normalmente nas mãos, pulsos ou pés.
- Aumento de algumas enzimas no sangue (creatinina fosfoquinase).
- Perda de apetite.
- Perda de peso (normalmente insignificante).
- Falta ou perda de força (fraqueza).
- Reacções alérgicas ligeiras.
- Aumento dos valores de alguns testes hepáticos.
- Problemas nos nervos das mãos ou pernas (neuropatia periférica).

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

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos que tornam a pele pálida e provocam fraqueza e falta de ar (anemia).
- Diminuição do número de plaquetas, que aumentam o risco de hemorragias (sangramento) e hematomas.
- Alterações do paladar.

- Urticária.
- Ruptura de tendões.
- Diminuição dos níveis de potássio no sangue, que pode provocar fraqueza nos músculos, câibras ou ritmo anormal do coração.
- Aumento nos níveis de gordura no sangue (colesterol e triglicéridos).
- Diminuição dos níveis de fosfato no sangue.
- Ansiedade.

Efeitos secundários raros (podem afectar 1 em cada 1.000 pessoas)

- Aumento acentuado da pressão arterial.
- Diminuição do número de todas as células sanguíneas (pancitopenia).
- Diminuição acentuada no número de células brancas, que tornam as infecções mais prováveis (leucopenia).
- Aumento do número de células sanguíneas chamadas eosinófilos (eosinofilia)
- Inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial) que pode ser fatal.
- Aumento da lactose desidrogenase (enzima do sangue).
- Infecção grave (incluindo septicemia) que pode ser fatal.
- Hepatite (inflamação do fígado).
- Amarelecimento da pele e zona branca dos olhos provocada por problemas sanguíneos ou de fígado (icterícia).

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

- Infecção caracterizada por febre alta, garganta inflamada, lesões na pele e extrema redução de glóbulos brancos (agranulocitose).
- Problemas nos nervos que podem provocar fraqueza formigamento ou dormência.
- Inflamação do pâncreas, que pode provocar grave dor abdominal ou nas costas.
- Reacções graves que podem por vezes ser fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme).
- Reacções alérgicas graves.
- Inflamação dos pequenos vasos (vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante).
- Lesões graves no fígado, (i.e., falência ou necrólise do fígado).

Outros efeitos secundários 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 na pele/eritema nas áreas da pele que estão expostas à luz), psoríase (aparecimento ou agravamento), síndrome de DRESS (ver acima e secção 2) podem também ocorrer com uma frequência desconhecida.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Repso

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, blister ou recipiente para comprimidos após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Para os comprimidos conservados em recipientes para comprimidos: Não conservar acima de 30°C.
Para os comprimidos conservados em blister: Não conservar acima de 25°C.

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. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Repso

- A substância activa é leflunomida.
 - Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de leflunomida.
- Os outros componentes são (ver secção 2 “Repso contém lactose”):
 - Núcleo dos comprimidos: lactose monohidratada, povidona, crospovidona tipo A, amido de milho pré-gelificado, talco, sílica coloidal anidra, lactose anidra, estearato de magnésio.
 - Revestimento do comprimido: dióxido de titânio, polidextrose, hipromelose, citrato de trietilo, macrogol 8000.

Qual o aspecto de Repso e conteúdo da embalagem

Repso 10 mg comprimidos revestidos são comprimido revestido por película branca, redondo gravado com “10” de um lado e “L” do outro.

Repso é fornecido em recipientes para comprimidos disponíveis em embalagens de 30 e 100 comprimidos revestidos por película.

Repso é fornecido em blisteres disponíveis em embalagens de 28, 30 e 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungria

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Reino Unido

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB “Sicor Biotech“ Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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

Outras fontes de informação

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

Medicamento já não autorizado

Repso 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Repso e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar utilizar Repso
3. Como tomar Repso
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Repso
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Repso e para que é utilizado

A Repso pertence a um grupo de medicamentos designados de anti-reumáticos. Contém a substância activa leflunomida.

A Repso é usado no tratamento de doentes com artrite reumatóide activa ou com artrite psoriática.

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

Artrite psoriática é uma combinação de psoríase e artrite. Os sintomas incluem inflamação das articulações, tumefacção, dificuldade de movimentação, dores e manchas vermelhas, pele escamosa (lesões na pele).

2. O que precisa de saber antes de tomar Repso

Não tome Repso

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

- Se for uma mulher em idade fértil e não está a utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Repso.

- Se já tem número **diminuído de células vermelhas ou brancas do sangue** (anemia ou leucopenia), **número reduzido de plaquetas sanguíneas**, que podem aumentar as hemorragias (sangramento) ou hematomas (trombocitopenia), **mau funcionamento da medula óssea** ou se está em risco da sua própria medula óssea não funcionar correctamente, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar certos medicamentos para aumentar a eliminação de Repso do seu organismo.
- Se desenvolveu **gengivas inchadas e esponjosas, úlceras ou dentes soltos** (doença infecciosa da boca conhecida como estomatite ulcerosa) deve contactar o seu médico que pode aconselhá-lo a interromper Repso.
- Se **mudar para outro medicamento** para tratar a artrite reumatóide ou se tomou recentemente medicamentos que podem prejudicar o seu fígado ou sangue, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar certos medicamentos para aumentar a remoção de Repso do seu organismo ou pode acompanhá-lo de perto enquanto estiver a tomar Repso.
- Se alguma vez teve **doença pulmonar intersticial** (sensação de falta de ar)
- 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 Repso passa para o sémen, meio de contraceção efectivo deverá ser utilizado durante o tratamento com Repso. 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 Repso e a tomar certos medicamentos para remover o Repso rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo. Necessitará depois de um exame ao sangue para ter a certeza que o Repso foi suficientemente removido do seu organismo, e deverá então esperar durante pelo menos 3 meses adicionais antes de tentar ser pai de uma criança.

O Repso pode ocasionalmente provocar alguns problemas no seu sangue, fígado e pulmões. Pode também causar reacções alérgicas graves (incluindo Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS), ou aumentar as hipóteses de infecções graves. Para mais informações sobre estes, consulte por favor a secção 4 (Efeitos secundários 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 Repso, de forma a monitorizar as suas células sanguíneas e o fígado. O seu médico irá também verificar a sua pressão arterial regularmente, dado que o Repso 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.

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Repso

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**, como antimaláricos (p. ex., cloroquina e hidrocloroquina), ouro oral ou intramuscular, D-penicilamina, azatioprina e outros medicamentos imunossuppressores (p. ex., metotrexato), porque estas associações não são aconselháveis.
- **Varfarina** (usado para diluir o sangue), a monitorização é necessária para reduzir o risco de efeitos secundários 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, simvastatina, atorvastatina, pravastatina** para a hipercolesterolemia (colesterol elevado)
- **Sulfassalazina** para a doença inflamatória do intestino ou artrite reumatóide
- **Colesteramina** (utilizado para reduzir os níveis de colesterol e tratar a comichão associada à icterícia) ou carvão activado, uma vez que estes medicamentos podem reduzir a quantidade de Repso que é absorvido pelo seu organismo.
- **Cimetidina**, medicamento para o tratamento da azia e de úlceras pépticas.

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

Vacinações

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

Reposo com alimentos, bebidas e álcool

Beber álcool enquanto toma Repso pode aumentar as hipóteses de ocorrência de lesões no fígado. Assim, **não é recomendável** beber álcool durante o tratamento com Repso.

Gravidez e amamentação

Não tome Repso se está ou se pensa que pode estar **grávida**. está grávida ou se ficar grávida enquanto toma Repso, o risco de ter um bebé com malformações congénitas graves está aumentado. Mulheres em idade fértil não deverão tomar Repso sem usar medidas contraceptivas de confiança, e devem usar medidas contraceptivas de confiança até 2 anos após o tratamento.

Informe o seu médico se está a planear uma gravidez após parar o tratamento com Repso, uma vez que será necessário assegurar que todos os resíduos de Repso já não se encontram no seu organismo antes de tentar engravidar. Isto poderá levar até 2 anos. Este período pode ser encurtado para algumas semanas se tomar certos medicamentos que aceleram a remoção do Repso do seu organismo. Em qualquer dos casos, deve ser confirmado por um teste sanguíneo que a eliminação do Repso 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 Repso ou nos dois anos após ter parado o tratamento (p.ex., quando o seu período menstrual se atrasar), deve contactar **imediatamente** o seu médico, de

modo a efectuar um teste de gravidez. Se o teste confirmar que está grávida, o seu médico poderá sugerir tratamento com certos medicamentos para remover o Repso rapidamente e em quantidade suficiente do seu organismo, uma vez que isso poderá reduzir o risco para o seu bebé.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Repso pode fazê-lo sentir tonto. Isto pode afectar a sua capacidade de concentração ou de reagir adequadamente. **Se isto lhe acontecer, não conduza, ou utilize máquinas.**

Repso 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 Repso

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

O médico que lhe receitar Repso e o acompanhar enquanto estiver em tratamento deve ter experiência no tratamento da artrite reumatóide.

A dose de início habitual é de 100 mg uma vez por dia durante os primeiros três dias. Em seguida, a dose é:

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

Os comprimidos de Repso devem ser **engolidos inteiros**, com **água** suficiente. Os comprimidos de Repso podem ser tomados com ou sem alimentos.

Pode levar cerca de 4 a 6 semanas 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, Repso é tomado durante longos períodos de tempo.

Se tomar mais Repso do que deveria

Se tomou ou alguém tomou muitos comprimidos juntos, ou se pensa que uma criança engoliu algum comprimido, contacte imediatamente a urgência do hospital mais próximo ou o seu médico. Leve consigo este folheto, qualquer comprimido que tenha sobrado e a caixa para o hospital ou médico, para mostrar que comprimidos foram consumidos.

Caso se tenha esquecido de tomar Repso

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. 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 secundários possíveis

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

Informe o seu médico **imediatamente** e pare de tomar Repso:

- Se se sente **fraco**, com a cabeça leve ou tonto ou se tem **dificuldade em respirar**, uma vez que podem ser sinais de reacção alérgica grave.

- Se desenvolveu **uma erupção cutânea** ou **feridas na boca**, uma vez que estas podem indicar reacções graves, e que podem por vezes ser fatais (p.ex., síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, Reacção Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos [síndrome de DRESS]), ver secção 2.

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

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

Outros efeitos secundários

Efeitos secundários frequentes (podem afectar 1 em cada 10 pessoas)

- Ligeiro aumento da pressão arterial.
- Diminuição ligeira do número de glóbulos brancos, que torna as infecções mais prováveis (leucopenia).
- Sensações na pele como, queimadura, comichão ou formigueiro (parestesia).
- Dor de cabeça.
- Tonturas.
- Diarreia.
- Colite.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Úlceras ou inflamação da boca.
- Dor abdominal.
- Aumento da perda de cabelo.
- Eczema.
- Erupção cutânea.
- Comichão.
- Pele Seca.
- Dor, inchaço e sensibilidade aumentada no tendões normalmente nas mãos, pulsos ou pés.
- Aumento de algumas enzimas no sangue (creatinina fosfoquinase).
- Perda de apetite.
- Perda de peso (normalmente insignificante).
- Falta ou perda de força (fraqueza).
- Reacções alérgicas ligeiras.
- Aumento dos valores de alguns testes hepáticos.
- Problemas nos nervos dos braços e pernas (neuropatia periférica).

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

- Diminuição do número de glóbulos vermelhos que tornam a pele pálida e provocam fraqueza e falta de ar (anemia).
- Diminuição do número de plaquetas, que aumentam o risco de hemorragias (sangramento) e hematomas.
- Alterações do paladar.
- Urticária.
- Ruptura de tendões.

- Diminuição dos níveis de potássio no sangue, que pode provocar fraqueza nos músculos, câibras ou ritmo anormal do coração.
- Aumento nos níveis de gordura no sangue (colesterol e triglicéridos).
- Diminuição dos níveis de fosfato no sangue.
- Ansiedade.

Efeitos secundários raros (podem afectar 1 em cada 1.000 pessoas)

- Aumento acentuado da pressão arterial.
- Diminuição do número de todas as células sanguíneas (pancitopenia).
- Diminuição acentuada no número de células brancas, que tornam as infecções mais prováveis (leucopenia).
- Aumento do número de células sanguíneas chamadas eosinófilos (eosinofilia).
- Inflamação pulmonar (doença pulmonar intersticial) que pode ser fatal.
- Aumento da lactose desidrogenase (enzima do sangue).
- Infecção grave (incluindo septicemia) que pode ser fatal.
- Hepatite (inflamação do fígado).
- Amarelecimento da pele e zona branca dos olhos provocada por problemas sanguíneos ou de fígado (icterícia).

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

- Infecção caracterizada por febre alta, garganta inflamada, lesões na pele e extrema redução de glóbulos brancos (agranulocitose).
- Problemas nos nervos que podem provocar fraqueza formiguelo ou dormência.
- Inflamação do pâncreas, que pode provocar grave dor abdominal ou nas costas.
- Reacções graves que podem por vezes ser fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme).
- Reacções alérgicas graves.
- Inflamação dos pequenos vasos (vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante).
- Lesões graves no fígado, (i.e., falência ou necrólise do fígado).

Outros efeitos secundários 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 na pele/eritema nas áreas da pele que estão expostas à luz), psoríase (aparecimento ou agravamento), síndrome de DRESS (ver acima e secção 2) podem também ocorrer com uma frequência desconhecida.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Repso

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, blister ou recipiente para comprimidos após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Para os comprimidos conservados em recipientes para comprimidos: Não conservar acima de 30°C. Para os comprimidos conservados em blister: Não conservar acima de 25°C.

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. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Repso

- A substância activa é leflunomida.
 - Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de leflunomida.
- Os outros componentes são (ver secção 2 “Repso contém lactose”):
 - Núcleo dos comprimidos: lactose monohidratada, povidona, crospovidona tipo A, amido de milho pré-gelificado, talco, sílica coloidal anidra, lactose anidra, estearato de magnésio.
 - Revestimento do comprimido: dióxido de titânio, hipromelose, macrogol 400, óxido de ferro amarelo, polissorbato, laca de alumínio de amarelo de quinoleína, laca de alumínio de indigotina.

Qual o aspecto de Repso e conteúdo da embalagem

Repso 20 mg comprimidos revestidos são comprimido revestido por película bege escuro, em forma de triângulo gravado com “20” de um lado e “L” do outro.

Repso é fornecido em recipientes para comprimidos disponíveis em embalagens de 30 e 100 comprimidos revestidos por película.

Repso é fornecido em blisteres disponíveis em embalagens de 28, 30 e 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungria

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG Reino Unido

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB “Sicor Biotech“ Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 731 402 02

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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

Outras fontes de informação

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

Medicamento já não autorizado