

1. NOME DO MEDICAMENTO

Leflunomida medac 10 mg comprimidos revestidos por película
Leflunomida medac 15 mg comprimidos revestidos por película
Leflunomida medac 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Leflunomida medac 15 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de leflunomida.

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

Excipientes com efeito conhecido

Leflunomida medac 10 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 76 mg de lactose (sob a forma monohidratada) e 0,06 mg de lecitina de soja.

Leflunomida medac 15 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 114 mg de lactose (sob a forma monohidratada) e 0,09 mg de lecitina de soja.

Leflunomida medac 20 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 152 mg de lactose (sob a forma monohidratada) e 0,12 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

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

Leflunomida medac 15 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película redondos, brancos ou quase brancos com um diâmetro de cerca de 7 mm, um lado do comprimido está gravado com o número "15".

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A leflunomida está indicada no tratamento de doentes adultos com:

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

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

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

Posologia

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

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

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

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade (sobretudo na presença de antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica ou eritema multiforme) à substância ativa, ao principal metabolito ativo teriflunomida, amendoim ou soja ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com disfunção hepática.
- Doentes com estados de imunodeficiência grave, por exemplo, com SIDA.
- Doentes com insuficiência medular óssea significativa ou anemia, leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia significativas por outras causas que não as relacionadas com a artrite reumatoide ou artrite psoriática.
- Doentes com infeções graves (ver secção 4.4).
- Doentes com insuficiência renal moderada a grave, dado não haver experiência clínica suficiente neste grupo de doentes.
- Doentes com hipoproteínemia grave, por exemplo no síndrome nefrótico.
- Mulheres grávidas ou mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com leflunomida, e em seguida enquanto os níveis plasmáticos dos metabolitos ativos estiverem acima de 0,02 mg/l (ver secção 4.6). Deve-se verificar se já existe gravidez antes da administração de leflunomida.
- Mulheres a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

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

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

Reações hepáticas

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

A ALT (SGPT) deve ser controlada antes do início do tratamento com 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 para 10 mg e a monitorização deverá ser realizada semanalmente. Se persistirem elevações de ALT (SGPT) de mais de 2 vezes acima do limite superior do normal, ou se registarem elevações de ALT superiores a 3 vezes o limite superior do normal, a leflunomida deve ser interrompida e deve ser iniciado o procedimento de *washout*. É recomendável manter a monitorização das enzimas hepáticas após descontinuação do tratamento com leflunomida, até que os valores das enzimas hepáticas tenham normalizado.

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

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

Reações hematológicas

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

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

Nos casos de reações hematológicas graves, incluindo a pancitopenia, o tratamento com Leflunomida medac ou com quaisquer outros fármacos mielossuppressores 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 imunossuppressores incluindo Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa não foi ainda adequadamente estudada em ensaios aleatorizados (com exceção 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 coadministração de teriflunomida com leflunomida, pois a leflunomida é o 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 aspetos de benefício/risco, e recomenda-se uma monitorização mais rigorosa na fase inicial após a mudança.

Reações cutâneas

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

Foram descritos casos muito raros de síndrome de Stevens-Johnson ou necrose epidérmica tóxica e Reação a Fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS) em doentes medicados com leflunomida. Logo que sejam observadas reações cutâneas ou nas mucosas suspeitas de qualquer destas graves reações, o tratamento com Leflunomida medac 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.

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

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

Infeções

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

Casos raros de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) 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 contacto prévio com a bactéria da tuberculose e/ou exames adequados, como o raio x ao pulmão, teste tuberculínico e/ou ensaio de liberação do interferão gama, conforme o caso. Os médicos prescritores devem ser alertados para o risco de resultados falsos negativos do teste tuberculínico, especialmente em doentes que estão gravemente doentes ou imunocomprometidos. Doentes com história de tuberculose devem ser cuidadosamente monitorizados devido à possibilidade de reativação da infeção.

Reações respiratórias

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial, bem como casos raros de hipertensão pulmonar, durante o tratamento com a 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 numa forma aguda durante a terapêutica. Sintomas pulmonares, tais como tosse e dispneia, podem ser justificação para descontinuar a terapêutica e além disso fazer uma investigação, como apropriado.

Neuropatia periférica

Foram notificados casos de neuropatia periférica em doentes a receber tratamento com Leflunomida medac. A maioria dos doentes recuperou após a descontinuação do tratamento com Leflunomida

medac, mas alguns doentes tiveram sintomas persistentes. Em doentes com idade superior a 60 anos com medicação concomitante neurotóxica e diabetes, pode ocorrer um aumento do risco de neuropatia periférica. Caso um doente a tomar Leflunomida medac desenvolva neuropatia periférica deve-se considerar descontinuar o tratamento com Leflunomida medac e realizar o procedimento de eliminação do medicamento (ver secção 4.4).

Colite

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

Pressão arterial

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

Reprodução (recomendações para os homens)

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

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

Em qualquer dos casos, a concentração plasmática do A771726 é então medida pela primeira vez. Em seguida, a concentração plasmática do A771726 deve ser determinada novamente após um intervalo de pelo menos 14 dias. Se ambas as concentrações plasmáticas estiverem abaixo de 0,02 mg/l, e após um período de espera de pelo menos 3 meses, o risco de toxicidade fetal é muito baixo.

Procedimento de washout

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

Interferência com a determinação dos níveis de cálcio ionizado

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

Excipientes

Lactose

O Leflunomida medac 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.

Lecitina de soja

Leflunomida medac contém lecitina de soja. Leflunomida medac não deve ser utilizado caso o doente seja hipersensível ao amendoim ou à soja.

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram efetuados 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 reumatoide não foi demonstrada qualquer interação farmacocinética entre a leflunomida (10 a 20 mg por dia) e o metotrexato (15 a 25 mg por semana).

Vacinação

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a eficácia e a segurança da vacinação em doentes em tratamento com leflunomida. Contudo, vacinação com vacinas vivas atenuadas não é recomendada. A longa semivida da leflunomida deve ser considerada quando se encara a administração de uma vacina viva atenuada após interrupção do Leflunomida medac.

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/Corticosteroides

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

Efeito de outros medicamentos sobre leflunomida

Colestiramina ou carvão ativado

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

Inibidores e indutores do CYP450

Estudos de inibição *in vitro* em microsomas de fígado humano sugerem que o citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 estão envolvidos no metabolismo da leflunomida. Um estudo de interação *in vivo* com a leflunomida e a cimetidina (inibidor fraco não específico do citocromo P450 [CYP]) demonstrou uma ausência significativa de impacto na exposição de A771726. Após uma administração concomitante de uma dose única de leflunomida a indivíduos medicados com doses múltiplas de rifampicina (indutor não específico do citocromo P450), os níveis máximos do A771726 aumentaram cerca de 40 %, enquanto a AUC não se alterou significativamente. O mecanismo deste

efeito não está esclarecido.

Efeito da leflunomida noutros medicamentos

Contracetivos orais

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

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

Efeito sobre a repaglinida (substrato CYP2C8)

Houve um aumento na média de C_{max} e AUC (1,7- e 2,4 vezes, respetivamente) de repaglinida, após a administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que A771726 é um inibidor do CYP2C8 *in vivo*. Portanto, quando coadministrada com medicamentos metabolizados pelo CYP2C8, tais como a repaglinida, o paclitaxel, a pioglitazona ou a rosuglitazona, 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 duloxetine, o alosetron, a teofilina e a tizanidina) devem ser usados com cuidado durante o tratamento, uma vez que podem levar à redução da eficácia destes medicamentos.

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

Houve um aumento na média da C_{max} e AUC (1,43- e 1,54 vezes, respetivamente) no cefaclor, após a administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que A771726 é um inibidor de TAO3 *in vivo*. Portanto, quando coadministrada com substratos de Transportador Aniónico Orgânico TAO3, 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 a Proteína Resistente do Cancro da Mama (BCRD) 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 Proteína Resistente do Cancro da Mama BCRD (por exemplo, o metotrexato, o topotecano, a sulfassalazina, a daunorrubicina, a doxorubicina) e da família TAOP, especialmente inibidores da redutase HMG-CoA (por exemplo, a sinvastatina, a atorvastatina, a pravastatina, o metotrexato, a nateglinida, a repaglinida, a rifampicina), a administração concomitante deve ser feita com precaução. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de exposição excessiva aos medicamentos. A redução da dose destes medicamentos deve ser considerada.

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

Houve um aumento nas médias da C_{max} e AUC₀₋₂₄ (1,58- e 1,54 vezes, respetivamente) de etinilestradiol e da C_{max} e AUC₀₋₂₄ (1,33- e 1,41 vezes, respetivamente) de levonorgestrel, após a administração de doses repetidas de A771726. Embora não se espere que esta interação possa ter um impacto negativo na eficácia dos contraceptivos orais, deve considerar-se o tipo de tratamento do contraceptivo oral.

Efeito sobre a varfarina (substrato CYP2C9)

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O metabolito ativo da leflunomida, A 771726 é suspeito de causar deficiências graves nos fetos quando administrado durante a gravidez. O Leflunomida medac 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 “Procedimento de washout” abreviado abaixo).

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

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

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

Período de espera

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

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

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

Procedimento de washout

Após suspender o tratamento com leflunomida:

- Administra-se uma dose de 8 g de colestiramina 3 vezes por dia durante um período de 11 dias.

- Em alternativa, 50 g de carvão em pó ativado são administrados 4 vezes por dia durante um período de 11 dias.

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

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Classificação das frequências esperadas:

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

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

Infeções e infestações

Raros: infeções graves, incluindo sépsis que pode ser fatal

Tal como outros agentes com potencial imunossupressor, a leflunomida pode aumentar a suscetibilidade a infeções, incluindo infeções oportunistas (ver também secção 4.4). Assim, a

incidência global de infecções pode aumentar (em particular rinite, bronquite e pneumonia).

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

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

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes: leucopenia (leucócitos > 2 G/l)

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

Raros: pancitopenia (provavelmente por mecanismo antiproliferativo), leucopenia (leucócitos < 2 G/l), eosinofilia

Muito raros: agranulocitose

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

Doenças do sistema imunitário

Frequentes: reações alérgicas ligeiras

Muito raros: reações anafiláticas/anafilatóides graves, vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante

Doenças do metabolismo e da nutrição

Frequentes: aumento da CPK

Pouco frequentes: hipocaliemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia

Raros: aumento das LDH

Desconhecido: hipouricemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: ansiedade

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: parestesia, cefaleia, tonturas, neuropatia periférica

Cardiopatias

Frequentes: ligeiro aumento da pressão arterial

Raros: grave aumento da pressão arterial

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

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

Desconhecidos: hipertensão pulmonar

Doenças gastrointestinais

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

Pouco frequentes: alterações do paladar

Muito raros: pancreatite

Afecções hepatobiliares

Frequentes: elevação dos parâmetros da função hepática (transaminases [especialmente a ALT]), menos frequentemente a gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina)

Raros: hepatite, icterícia/colestase

Muito raros: lesões hepáticas graves tais como falência hepática e necrose hepática aguda que pode ser fatal

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: aumento da perda de cabelo, eczema, erupção cutânea (incluindo erupção cutânea máculo-papulosa), 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 a Fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (síndrome de DRESS), úlcera cutânea

Afecções musculoesqueléticas 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 sémen, contagem total de sémen e motilidade progressiva rápida

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através (ver detalhes abaixo).

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

Tratamento

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

A administração de carvão ativado (pó para suspensão) por via oral ou sonda nasogástrica (50 g em

intervalos de 6 horas durante 24 horas), demonstrou reduzir as concentrações plasmáticas do metabolito ativo A771726 em 37 % no período de 24 horas e em 48 % no período de 48 horas. Estes procedimentos de *washout* podem ser repetidos nos casos em que clinicamente se justifique.

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AK01.

Farmacologia humana

A leflunomida é um agente antirreumático modificador da doença com propriedades antiproliferativas.

Farmacologia Animal

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

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

Mecanismo de ação

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

Eficácia e segurança clínicas

Artrite reumatoide

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

No estudo MN301 foram aleatorizados 358 doentes com artrite reumatoide ativa, para terapêutica com leflunomida 20 mg/dia (n = 133), sulfassalazina 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 sulfassalazina.

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

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

A leflunomida, numa dose diária de pelo menos 10 mg (10 a 25 mg no estudo YU303, 20 mg nos estudos MN301 e US301) foi superior ao placebo, com uma diferença estatisticamente significativa, na redução dos sinais e sintomas da artrite reumatoide em todos os 3 ensaios controlados por placebo. As taxas de resposta ACR (American College of Rheumatology) no estudo YU203 foram de 27,7 %

no grupo placebo, 31,9 % no grupo medicado com 5 mg, 50,5 % no grupo medicado com 10 mg e de 54,5 % no grupo tratado com 25 mg/dia. Nos ensaios de fase III, as taxas de resposta ACR para a leflunomida 20 mg/dia vs. placebo, foram de 54,6 % vs. 28,6 % (estudo MN301), e de 49,4 % vs. 26,3 % (estudo US301). Após 12 meses de tratamento ativo, as taxas de resposta ACR nos doentes medicados com leflunomida foram de 52,3 % (estudos MN301/303), 50,5 % (estudo MN302) e 49,4 % (estudo US301), comparados com 53,8 % nos doentes com sulfasalazina (estudos MN301/303), e 64,8 % (estudo MN302) e 43,9 % nos doentes medicados com metotrexato. No estudo MN302, a leflunomida foi significativamente menos eficaz do que o metotrexato. Contudo, no estudo US301, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros de eficácia primária entre a leflunomida e o metotrexato. Não foi observada diferença entre a leflunomida e a sulfasalazina (estudo MN301). O efeito do tratamento com leflunomida foi evidente após 1 mês, estabilizou entre os 3 e os 6 meses e continuou durante todo o decurso do tratamento.

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

População pediátrica

A leflunomida foi estudada num estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlado em 94 doentes (47 por braço) com artrite reumatoide juvenil de evolução poliarticular. Os doentes tinham idades entre os 3 e os 17 anos, com artrite reumatoide juvenil de evolução poliarticular, independentemente do tipo de início ou doentes naíve 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) ≥ 30 % ($p = 0,02$). Nos doentes que responderam, esta resposta foi mantida durante 48 semanas (ver secção 4.2).

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

Artrite psoriática

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

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

Estudos Pós-Comercialização

Um estudo aleatorizado avaliou a taxa de resposta clinicamente eficaz em doentes sem tratamento prévio com MARMD ($n = 121$) com artrite reumatoide precoce, e que receberam 20 mg ou 100 mg de leflunomida em dois grupos paralelos durante os três dias iniciais do período duplamente cego. O período inicial foi seguido de período de manutenção de 3 meses sem ocultação, durante o qual ambos os grupos receberam diariamente leflunomida a 20 mg. Não foi observado nenhum benefício adicional na população avaliada com a dose terapêutica inicial de indução. Os dados de segurança obtidos em ambos os grupos foi consistente com o perfil de segurança conhecido da leflunomida, contudo, a incidência de acontecimentos adversos gastrointestinais e do aumento das enzimas hepáticas, tendem a ser maior nos doentes que receberam a dose de carga de 100 mg de leflunomida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A leflunomida é rapidamente convertida no metabolito ativo A771726, por metabolismo de primeira passagem (abertura do anel) na parede intestinal e no fígado. Num estudo com leflunomida marcada radioativamente com ^{14}C , em três voluntários saudáveis, não foi detetada leflunomida inalterada no plasma, urina ou fezes. Noutros estudos, níveis plasmáticos da ordem de ng/ml de leflunomida inalterada foram raramente detetados. O único metabolito plasmático marcado radioativamente detetado foi o A771726. Este metabolito é responsável por toda a atividade essencial *in vivo* do Leflunomida medac.

Absorção

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Foi demonstrado no homem que a administração de uma suspensão oral de pó de carvão ativado ou de

colestiramina leva a um aumento rápido e significativo da taxa de eliminação e a uma redução das concentrações plasmáticas do A771726 (ver secção 4.9). Supõe-se que isto seja alcançado por mecanismos de diálise gastrointestinal e/ou interrupção da reciclagem entero-hepática.

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Idosos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

A leflunomida não foi antigénica em modelos animais.

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

A fertilidade não foi reduzida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

lactose mono-hidratada
hidroxipropilcelulose de baixa substituição
ácido tartárico
lauril sulfato de sódio
estearato de magnésio

Revestimento por película

lecitina (soja)
álcool (poli)vinílico
talco
dióxido de titânio (E 171)
goma xantana

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco hermeticamente fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Leflunomida medac 10 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de 40 ml de boca larga de polietileno, com tampa de rosca integrando o recipiente de exsicante (sílica gel branca), contendo 30, 60 ou 100 comprimidos revestidos por película por recipiente.

Leflunomida medac 15 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de 40 ml de boca larga de polietileno, com tampa de rosca integrando o recipiente de exsicante (sílica gel branca), contendo 30, 60, 90 ou 100 comprimidos revestidos por película por recipiente.

Leflunomida medac 20 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de 40 ml de boca larga de polietileno, com tampa de rosca integrando o recipiente de exsicante (sílica gel branca), contendo 15, 30, 60 ou 100 comprimidos revestidos por película por recipiente.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6

22880 Wedel
Alemanha

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

Leflunomida medac 10 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/637/001 (30 comprimidos)

EU/1/10/637/002 (60 comprimidos)

EU/1/10/637/004 (100 comprimidos)

Leflunomida medac 15 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/637/010 (30 comprimidos)

EU/1/10/637/011 (60 comprimidos)

EU/1/10/637/012 (90 comprimidos)

EU/1/10/637/013 (100 comprimidos)

Leflunomida medac 20 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/10/637/005 (15 comprimidos)

EU/1/10/637/006 (30 comprimidos)

EU/1/10/637/007 (60 comprimidos)

EU/1/10/637/009 (100 comprimidos)

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

Data da primeira autorização: 27 de julho de 2010

Data da última renovação: 23 de março de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

07/2024

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