leflunomida

Biosintética Farmacêutica Ltda.
comprimidos revestidos
20 mg

BULA PARA PACIENTE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

leflunomida
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Comprimido revestido de 20 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido revestido de leflunomida contém:
leflunomida.....20 mg
Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânnio, óxido férrico amarelo.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Leflunomida é indicada para o tratamento da artrite reumatoide ativa (inflamação crônica das articulações), reduzindo os sinais e sintomas, inibindo a destruição das articulações e melhorando as funções físicas e de saúde relacionadas à qualidade de vida. Leflunomida é também indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa (doença inflamatória que afeta uma parte dos pacientes que sofrem de psoríase crônica na pele).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A leflunomida é um agente antirreumático (medicamentos que tratam reumatismo) modificador de doença com propriedades antiproliferativas. A leflunomida demonstrou melhorar os sinais e sintomas e reduzir o progresso da destruição das articulações na artrite reumatoide ativa.
A leflunomida é rapidamente e quase completamente metabolizada em seu metabólito ativo (A771726), e se presume ser o responsável por toda a ação terapêutica do medicamento leflunomida.
O resultado do tratamento pode ser evidenciado após 4 semanas e pode melhorar de 4 a 6 meses após o seu início.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Leflunomida é contraindicado em pacientes que apresentam alergia ou intolerância à leflunomida, teriflunomida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Contraindicado também para mulheres grávidas ou que estejam no período fértil e não utilizem métodos contraceptivos confiáveis e seguros ou que após o tratamento estejam com concentração do metabólito ativo de leflunomida (A771726) acima de 0,02 mg/L.
A possibilidade de estar grávida deve ser excluída antes de iniciar o tratamento. Em casos de dúvidas, converse com o seu médico.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral
Devido à meia-vida prolongada do metabólito ativo da leflunomida, reações adversas podem ocorrer ou persistir mesmo após a interrupção do tratamento com leflunomida (vide " Quais os males que este medicamento pode me causar?").

Caso ocorra uma reação adversa severa com leflunomida, ou se por qualquer outra razão for necessário eliminar rapidamente o medicamento do organismo, procure atendimento médico para a administração de colestiramina ou carvão ativado, e se clinicamente necessário, continuar ou repetir a administração. Em caso de suspeita de reação imunológica e/ou alérgica severa, pode ser necessário prolongar a administração de colestiramina ou carvão ativado para se obter a eliminação rápida e suficiente do fármaco (vide "O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?") .
A coadministração de teriflunomida com leflunomida não é recomendada, uma vez que a leflunomida é o composto de origem da teriflunomida.

Sistema Hepático (Fígado)
Leflunomida deve ser utilizada com cautela em pacientes com função hepática prejudicada devido ao possível risco de hepatotoxicidade, visto que o metabólito ativo da leflunomida apresenta alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas e é eliminado do organismo através de metabolismo hepático e secreção biliar. O uso de leflunomida é desaconselhado em pacientes com insuficiência hepática significativa ou com doença hepática preexistente. O monitoramento da função hepática (nível de TGP) será realizado pelo seu médico, antes do início do tratamento e no mínimo em intervalos mensais durante os seis primeiros meses de tratamento, e posteriormente, em intervalos de 6 – 8 semanas.
Seu médico poderá fazer um ajuste de dose, se necessário, caso a sua função hepática esteja prejudicada, conforme descrito abaixo:
Para elevações confirmadas das enzimas hepáticas (TGP) entre 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN), uma redução na dose de leflunomida de 20 mg para 10 mg/dia pode possibilitar a continuação da administração de leflunomida, desde que sob cuidadoso monitoramento.
Se as elevações das enzimas hepáticas (TGP) entre 2-3 vezes o LSN persistirem ou caso se confirmem elevações das enzimas hepáticas (TGP) acima de 3 vezes o LSN, deve-se interromper o tratamento com a leflunomida. Deve ser administrada colestiramina ou carvão ativado para reduzir mais rapidamente os níveis do fármaco.
Durante o tratamento com leflunomida foram relatados raros casos de dano hepático grave, com consequência fatal em casos isolados. A maioria dos casos ocorreu durante os seis primeiros meses de tratamento. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal com a leflunomida e múltiplos fatores geradores de dúvida estivessem presentes na maioria dos casos, considera-se essencial que as recomendações de monitoramento sejam rigorosamente seguidas.

Sistema Imunológico e Hematopoiético (responsável pela formação das células do sangue e de defesa).
Em pacientes com anemia pré-existente, leucopenia e/ou trombocitopenia, bem como em pacientes com alteração da função da medula óssea ou naqueles que apresentam risco de supressão da medula óssea, o risco da ocorrência de reações hematológicas (do sangue) é aumentado (vide "Interações Medicamentosas").
Antes do início do tratamento com leflunomida, o médico deve realizar hemograma completo, incluindo a contagem diferencial de leucócitos e plaquetas, bem como, mensalmente nos primeiros seis meses de tratamento e posteriormente a cada 6 - 8 semanas.
Caso você esteja em uma das situações abaixo, converse com o médico sobre a necessidade de monitoramento frequente do sangue (hemograma completo, incluindo leucograma e contagem de plaqueta):

- pacientes que receberam ou estejam recebendo tratamento com medicamentos imunossupressores ou hematotóxicos e quando o tratamento com leflunomida for seguido por tais substâncias sem que se observe o período adequado de eliminação do mesmo;
- pacientes com histórico de alterações hematológicas importantes;
- pacientes com alterações hematológicas importantes no início do tratamento, sem relação causal com a doença artrítica.

Verifique o item 9 "O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?" , para ações a serem seguidas em caso de reações hematológicas severas.

Devido ao potencial imunossupressor (capaz de diminuir a imunidade, ou seja, defesa do organismo contra infecções) e embora não exista experiência clínica suficiente, o uso de leflunomida é desaconselhado para pacientes com:

- imunodeficiência severa (por exemplo: AIDS);
- alteração significativa da função da medula óssea;
- infecções graves.

Infecções
Medicamentos como leflunomida que apresentam potencial imunossupressor podem aumentar a susceptibilidade dos pacientes às infecções, incluindo infecções oportunistas (vide "Reações Adversas"). Infecções podem ser mais severas que o normal e requerem, portanto, tratamento precoce e rigoroso. Procure seu médico caso ocorra uma infecção grave, pois pode ser necessário interromper o tratamento com leflunomida e realizar os procedimentos de eliminação do fármaco (vide "O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?").
Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para diagnóstico precoce e tratamento.
É recomendado um monitoramento cuidadoso em pacientes com histórico de tuberculose devido ao risco de reativação da doença.

Sistema respiratório
Procure orientação médica caso você apresente histórico de doença intersticial pulmonar ou sintomas pulmonares, como tosse e dispneia.
Foi raramente relatada doença intersticial pulmonar durante tratamento com leflunomida (vide "Reações Adversas"). O risco desta ocorrência é aumentado em pacientes com histórico de doença intersticial pulmonar. A doença intersticial pulmonar é um distúrbio potencialmente fatal, que pode ocorrer de forma aguda durante a terapia. Sintomas pulmonares, como tosse e dispneia, podem ser motivos para a interrupção do tratamento e para investigações adicionais, se necessário.

Neuropatia Periférica (alteração funcional do nervo periférico)
Foram relatados casos de neuropatia periférica em pacientes recebendo leflunomida. A maioria dos pacientes apresentou melhora após a descontinuação da leflunomida, porém alguns deles apresentaram sintomas persistentes. Idade superior a 60 anos, uso concomitante de medicações neurotóxicas e diabetes podem contribuir para o aumento do risco de neuropatia periférica. Procure rapidamente seu médico se você desenvolver neuropatia periférica, para verificar a necessidade de descontinuação do tratamento com leflunomida e para a realização dos procedimentos de eliminação do fármaco (vide "O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?").

Insuficiência Renal
Até o momento não há dados suficientes para se recomendar ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal.
Recomenda-se cautela na administração de leflunomida neste grupo de pacientes. Deve-se levar em consideração a alta taxa de ligação do metabólito ativo de leflunomida às proteínas plasmáticas.

Reações cutâneas
Casos de síndrome de Stevens-Johnson (forma grave de reação alérgica caracterizada por bolhas em mucosas e em grandes áreas do corpo), necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, caracterizado por erupção generalizada, com bolhas rasas extensas e áreas de necrose epidérmica, à semelhança do grande queimado, resultante principalmente de uma reação tóxica a vários medicamentos) e reação ao medicamento com eosinofilia (aumento do número de um tipo de leucócito do sangue chamado eosinófilo) e sintomas sistêmicos foram relatados em pacientes tratados com leflunomida (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?"). Se você estiver usando leflunomida e desenvolver qualquer uma destas condições cutâneas, procure imediatamente seu médico para interrupção do tratamento e o início do procedimento de eliminação do medicamento (vide "O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?").

Pressão Sanguínea

Converse com o seu médico sobre a necessidade de monitoramento da pressão sanguínea durante o tratamento com leflunomida. A pressão sanguínea deve ser verificada antes do início e periodicamente durante o tratamento com leflunomida.

Abuso e dependência
Não é conhecido o potencial de leflunomida para abuso ou causar dependência.

Gravidez e amamentação
Devido ao risco de malformação fetal, a existência de gravidez deve ser excluída antes do início e durante o tratamento com leflunomida e como precaução em até 2 anos após o seu término. **Leflunomida é estritamente contraindicado durante a gravidez ou em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo uso de nenhum método contraceptivo efetivo,** e enquanto a concentração do metabólito ativo de leflunomida (A771726), forem superiores a 0,02 mg/L**.** Informe ao seu médico qualquer suspeita de gravidez (como por exemplo, atraso na menstruação) durante o tratamento ou até 2 anos após o uso de leflunomida. Em caso de resultado positivo, o médico e a paciente devem discutir juntos os riscos da gravidez. A rápida diminuição da concentração sanguínea do fármaco, através do procedimento de eliminação descrito abaixo, pode reduzir os riscos para o feto com relação ao leflunomida, se o procedimento for realizado logo após a constatação do atraso menstrual.
Para as mulheres recebendo tratamento com leflunomida e que queiram engravidar, recomenda-se a adoção de um dos procedimentos de eliminação do fármaco, descritos abaixo:

- Após a suspensão do tratamento com leflunomida, administrar 8 g de colestiramina, 3 vezes ao dia, durante 11 dias; ou
- Após a suspensão do tratamento, administrar 50 g de carvão ativado, 4 vezes ao dia, durante 11 dias.

Não se faz necessária a realização deste procedimento em 11 dias consecutivos, a não ser em caso de necessidade de redução rápida da concentração plasmática do fármaco.
Em ambos os casos, a concentração plasmática do fármaco deve ser inferior a 0,02 mg/L (0,02 µg/mL) e deve ser confirmada através de 2 testes isolados com um intervalo mínimo de 14 dias.
Com base nos dados disponíveis, concentrações do fármaco inferiores a 0,02 mg/L podem ser consideradas de risco mínimo.
Sem a utilização do procedimento de eliminação do fármaco, podem ser necessários até 2 anos para que se alcance valores de concentrações plasmáticas inferiores a 0,02 mg/L devido às variações individuais nas taxas de depuração do fármaco.
Contudo, mesmo após este período, é necessário verificar se os níveis do fármaco estão inferiores a 0,02 mg/L.
Caso não seja possível aguardar um período de 2 anos após o término do tratamento, sob o uso de contracepção confiável, os procedimentos de eliminação do fármaco devem ser adotados, como medida profilática.
A eficácia dos contraceptivos orais não pode ser garantida durante os procedimentos de eliminação do fármaco com colestiramina ou carvão ativado. Recomenda-se o uso de métodos contraceptivos alternativos.
Seu médico possui mais informações sobre o risco de malformação fetal e outros resultados adversos na gravidez que ocorre em mulheres que engravidaram de forma não intencional durante o tratamento com leflunomida, por qualquer período de tempo no primeiro trimestre da gravidez.

Amamentação: Leflunomida é excretada no leite materno, portanto, não é recomendado que lactantes amamentam seus filhos durante o tratamento com leflunomida. **Informe ao seu médico se você estiver amamentando.**

Populações especiais
Uso em Homens
As informações disponíveis não indicam associação entre a leflunomida e o aumento do risco de toxicidade fetal mediada pelo pai. Entretanto, não foram realizados até o momento, estudos em animais para avaliar especificamente este risco. Para minimizar eventuais riscos, homens que desejam ter filhos devem considerar a interrupção do tratamento e a utilização do procedimento de eliminação da leflunomida (vide “Gravidez e amamentação”.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Crianças e Adolescentes
A segurança e eficácia de leflunomida na população pediátrica não foram estabelecidas; portanto o seu uso em pacientes menores de 18 anos de idade não é recomendado.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Não há informações relevantes sobre os efeitos de leflunomida na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Se o paciente já estiver utilizando anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e/ou corticosteroides de baixas doses, tais tratamentos podem ser mantidos após o início do tratamento com leflunomida.
Pode ocorrer aumento das reações adversas no caso de uso recente ou concomitante de leflunomida e substâncias tóxicas para o fígado (incluindo álcool), tóxicas para o sangue ou imunossupressoras (medicamentos usados para suprimir a resposta de defesa do corpo). Este fato também deve ser considerado quando o tratamento com leflunomida é seguido da administração de tais substâncias sem que se observe o período adequado de eliminação do mesmo (vide "Advertências e Precauções").

Metotrexato: Em um pequeno estudo (n=30) em paciente com artrite reumatóide com coadministração de leflunomida (10 a 20 mg por dia) com metotrexato (10 a 25 mg por semana), observou-se elevação na ordem de 2 a 3 vezes no valor das enzimas hepáticas em 5 dos 30 pacientes. Estas elevações normalizaram-se em 2 pacientes mantendo-se a administração dos dois fármacos e em 3 pacientes com a interrupção da leflunomida. Observou-se elevação de mais de 3 vezes nas enzimas hepáticas em outros 5 pacientes. Estes pacientes também voltaram ao estado normal, dois dos quais com a continuação da administração dos dois fármacos e três dos quais após a interrupção da leflunomida. Portanto, embora não seja necessário um período de aguardo, é recomendado um monitoramento cuidadoso das enzimas hepáticas durante a fase inicial da substituição de leflunomida para metotrexato.

Vacinas: Não existem dados clínicos disponíveis sobre a eficácia e segurança da vacinações durante o tratamento com leflunomida. Entretanto, a utilização de vacinas vivas atenuadas é desaconselhada. A meia-vida prolongada da leflunomida deve ser considerada quando da administração de vacina viva atenuada após a interrupção da leflunomida.

Varfarina: Foram relatados casos de aumento do tempo de protrombina (elemento da coagulação do sangue), quando leflunomida e varfarina foram coadministradas. A interação farmacodinâmica com varfarina foi observada com metabólito ativo (A771726) em um estudo de farmacologia clínica (vide abaixo). Portanto, quando a varfarina é coadministrada, é recomendado um acompanhamento cuidadoso e monitoramento da RNI (Razão Normalizada Internacional um padrão internacional que permite a avaliação do tempo de coagulação do plasma).

Efeito de outros medicamentos sobre a leflunomida:
Estudos de inibição in vitro sugerem que o citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 (sistema enzimático do organismo, localizado no fígado, responsável pela metabolização de vários medicamentos) estão envolvidos no metabolismo da leflunomida A leflunomida não demonstrou interação significativa com cimetidina (inibidor fraco inespecífico do citocromo P450 (CYP)) em um estudo de interação in vivo.
Pode ocorrer aumento dos níveis plasmáticos de leflunomida após administrações múltiplas em pacientes recebendo tratamento concomitante de leflunomida com rifampicina.
A administração de colestiramina ou carvão ativado provoca a diminuição rápida e significativa da concentração plasmática de leflunomida.

Efeito da leflunomida sobre outros medicamentos:
Substratos da BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama): Apesar de uma interação farmacocinética com um substrato da BCRP (rosuvastatina) ter sido observada com o metabólito ativo de leflunomida, não foi demonstrada interação farmacocinética entre a leflunomida (10 a 20 mg por dia) e o metotrexato (um substrato BCRP; 10 a 25 mg por semana).
Estudos in vivo não demonstraram interações medicamentosas significativas entre leflunomida e contraceptivos orais trifásicos.

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

Efeito sobre a repaglinida (substrato CYP2C8): Houve um aumento nos níveis plasmáticos de repaglinida, após administração de doses repetidas de A771726. Portanto, é recomendado o monitoramento de pacientes com o uso concomitante de medicamentos metabolizados pelo CYP2C8, como a repaglinida, paclitaxel, pioglitazona ou rosiglitazona, uma vez que estes podem estar em maior exposição.

Efeito sobre a cafeína (substrato CYP1A2): Doses repetidas de A771726 diminuíram os níveis plasmáticos da cafeína. Portanto, medicamentos metabolizados pelo CYP1A2 (como a duloxetina, alosetrona, teofilina e tizanidina) devem ser usados com precaução durante o tratamento concomitante, uma vez que pode levar à redução da eficácia destes produtos.

Efeito sobre os substratos do transportador de ânion orgânico 3 (OAT3): Houve um aumento nos níveis plasmáticos do cefaclor, após administração de doses repetidas de A771726. Portanto, recomenda-se cautela quando coadministrada com substratos de OAT3, tais como cefaclor, benzilpenicilina, ciprofloxacino, indometacina, cetoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato, zidovudina.

Efeito sobre os substratos do BCRP e/ou do polipeptídeo transportador de ânion orgânico B1 e B3 (OATP1B1/B3):
houve um aumento no nível plasmático de rosuvastatina, após administração de doses repetidas de A771726. No entanto, não houve impacto aparente deste aumento na exposição da rosuvastatina no plasma na atividade da HMG-CoA redutase (enzima que limita a velocidade na síntese de colesterol é a enzima alvo de alguns fármacos na redução do colesterol). Se forem administrados juntos, a dose de rosuvastatina não deve exceder 10 mg/dia. Para outros substratos da BCRP (por exemplo, metotrexato, topotecana, sulfassalazina, daunorrubicina, doxorrubicina) e da família da OATP especialmente os inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina) a administração concomitante também deve ser feita com cautela. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de exposição excessiva aos medicamentos e redução da dose destes pode ser considerada.

Efeito sobre o contraceptivo oral (0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel): Houve um aumento nos níveis plasmáticos do etinilestradiol e do levonorgestrel após doses repetidas de A771726. Embora não se espere que afete negativamente a eficácia dos contraceptivos orais, precauções devem ser adotadas dependendo do tipo de tratamento contraceptivo oral.

Efeito sobre a varfarina: Doses repetidas de A771726 não tiveram efeito sobre a farmacocinética da S-varfarina, indicando que o A771726 não é um inibidor ou indutor de CYP2C9. No entanto, uma redução de 25 % no pico da razão normalizada internacional (RNI) foi observada quando A771726 foi coadministrado com a varfarina, em comparação com a varfarina isoladamente. Portanto, quando a varfarina é coadministrada, é recomendado um acompanhamento cuidadoso e monitoramento da RNI.
A administração de leflunomida concomitante a antimaláricos comumente utilizados no tratamento de doenças reumáticas (por exemplo: cloroquina e hidroxicloroquina), ouro intramuscular ou oral, D-penicilamina, azatioprina e outros medicamentos imunossupressores (por exemplo: ciclosporina, metotrexato), não foi adequadamente estudada.

Alimento
A absorção da leflunomida pelo sistema gastrintestinal não é afetada quando administrada com alimentos.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Leflunomida é um comprimido circular de cor branca.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve tomar os comprimidos inteiros com líquido, por via oral.
O tratamento com leflunomida deve ser iniciado e acompanhado por médicos com experiência no tratamento de artrite reumatoide.
Para consultar as recomendações sobre monitoramento, vide "Advertências e Precauções".
O tratamento com leflunomida para artrite reumatoide é iniciado com uma dose de ataque de 100 mg uma vez ao dia, durante 3 dias. A dose de manutenção recomendada é de 20 mg de leflunomida uma vez ao dia. Se a dose de 20 mg não for clinicamente tolerada, a dose pode ser reduzida a critério médico.
O tratamento com leflunomida para artrite psoriática também é iniciado com uma dose de ataque de 100 mg uma vez ao dia, durante 3 dias. A dose de manutenção é de 20 mg de leflunomida uma vez ao dia.
O resultado do tratamento pode ser evidenciado após 4 semanas e pode melhorar de 4 a 6 meses após o seu início. O tratamento com leflunomida é geralmente de longa duração.
Não há estudos dos efeitos de leflunomida administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

Populações especiais

Crianças e Adolescentes:
Leflunomida não é recomendado para o uso em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que a segurança e eficácia nestes grupos ainda não foram estabelecidas.
Idosos:
Não é necessário ajuste de dose em pacientes acima de 65 anos de idade.
Pacientes com Insuficiência renal e/ou hepática:
Recomenda-se cautela na administração de leflunomida neste grupo de pacientes, vide "Advertências e Precauções".

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de administrar uma dose, administre-a assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, espere por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)
Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)
Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

- **Sistemas Gastrintestinal e hepático:**

Comum: diarreia, náusea, vômitos, anorexia (redução ou perda do apetite), distúrbios da mucosa oral (por exemplo: estomatite aftosa (inflamação da mucosa da boca), ulcerações (feridas) na boca), dor abdominal, elevação dos parâmetros laboratoriais hepáticos (por exemplo: transaminases (uma enzima presente nas células do fígado), menos frequentemente gama-GT (enzima do fígado), fosfatase alcalina, bilirrubina);
Rara: hepatite (inflamação do fígado), icterícia (cor amarelada da pele e olhos)/colestase (redução do fluxo biliar, quer por diminuição ou mesmo interrupção do mesmo);
Muito rara: dano hepático severo, como insuficiência hepática (redução da função do fígado) e necrose hepática aguda (morte de células do fígado), que pode ser fatal; pancreatite (inflamação no pâncreas).

- **Sistema Cardiovascular:**

Comum: elevação da pressão sanguínea.

- **Sistema Hematológico e Linfático:**

Comum: leucopenia (redução dos glóbulos brancos no sangue) com contagem de leucócitos > 2 x 10^9/L (>2 g/L);
Incomum: anemia (diminuição do número de glóbulos vermelhos do sangue), trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas sanguíneas) com contagem de plaquetas <100 x 10^9/L (<100 g/L);
Rara: leucopenia com contagem de leucócitos < 2 x 10^9/L (<2 g/L), eosinofilia (aumento do número de um tipo de leucócito do sangue chamado eosinófilo) ou pancitopenia (diminuição global de células do sangue (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas)).
O uso recente, concomitante ou consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos pode estar associado ao maior risco de efeitos hematológicos (referentes ao sangue).

- **Sistema Nervoso:**

Comum: dor de cabeça, tontura e parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente);
Incomum: distúrbios do paladar e ansiedade;
Muito rara: neuropatia (doença que afeta um ou vários nervos) periférica.

- **Reações alérgicas, pele e anexos:**

Comum: reações alérgicas leves (incluindo exantema-maculopapular e outros), prurido (coceira e/ou ardência), eczema (inflamação da pele na qual ela fica vermelha, escamosa e algumas vezes com rachaduras ou pequenas bolhas), pele ressecada, aumento da perda de cabelo;
Incomum: urticária;
Muito rara: reações anafiláticas/anafilactoides (reações alérgicas) severas, síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme grave) e necrólise epidérmica tóxica (quadro grave, onde uma grande extensão de pele começa a apresentar bolhas e evolui com áreas avermelhadas semelhante a uma grande queimadura).
Nos casos relatados não foi possível estabelecer uma relação causal com o tratamento com leflunomida, entretanto esta hipótese não pode ser excluída.
Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos), incluindo vasculite cutânea necrotizante. Devido à doença subjacente, uma relação causal não pôde ser estabelecida.

- **Infecção:**

Rara: infecções severas e sepsis (resposta inflamatória sistêmica), que podem ser fatais.
A maioria dos casos relatados foi confundida por tratamento imunossupressor concomitante e/ou doença comórbida, em adição à artrite reumatoide, que pode predispor os pacientes à infecção.
Medicamentos como leflunomida, que apresentam potencial imunossupressor, podem levar os pacientes a serem mais susceptíveis a infecções, incluindo infecções oportunistas.
Em estudos clínicos, a incidência de rinite e bronquite (5% vs. 2%) e pneumonia (3% vs. 0%) foi levemente aumentada em pacientes tratados com leflunomida, comparativamente ao placebo, enquanto que a incidência geral de infecções foi comparável entre os dois grupos.

- **Distúrbios do mediastino, torácicos e respiratórios:**

Rara: doença intersticial pulmonar (incluindo pneumonite intersticial), que pode ser fatal.

- **Distúrbios da pele e tecido subcutâneo**

Desconhecida: lúpus eritematoso cutâneo (doença autoimune crônica da pele), psoríase pustulosa (doença inflamatória crônica da pele que se caracteriza pelo aparecimento de lesões com pus) ou piora da psoríase (doença inflamatória crônica da pele), reações ao medicamento com eosinofilia (aumento do número de um tipo de leucócito do sangue chamado eosinófilo) e sintomas sistêmicos (vide "Advertências e Precauções")

- **Outras reações:**

Comum: perda de peso e astenia (fraqueza);
Incomum: hipopotassemia (redução dos níveis de potássio no sangue).
Pode ocorrer hiperlipidemia (concentrações elevadas de gordura no sangue) leve. As concentrações de ácido úrico geralmente diminuem devido ao efeito uricosúrico.
Outras observações laboratoriais encontradas cuja relevância clínica não foi estabelecida, foram: pequenos aumentos das taxas de LDH (lactato desidrogenase) e creatina quinase e pequenas reduções no fosfato.
Foram reportados alguns casos de tenossinovites (quando tendão do corpo, após atrito com alguma estrutura, fica inflamado) e ruptura de tendão como efeitos adversos sob o tratamento com leflunomida; no entanto, não foi possível estabelecer uma relação causal entre o fármaco e os casos citados.
Pequena diminuição (reversível), na concentração de espermatozoide, contagem total de espermatozoide e na motilidade progressiva rápida, não podem ser excluídas.
O risco de malignidade, particularmente distúrbios linfoproliferativos (doenças que afetam a forma das células do sangue), também é conhecido por estar aumentado com o uso de alguns fármacos imunossupressores.
Informe ao seu médico ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sintomas:
Foram relatados casos de superdosagem crônica em pacientes sob tratamento com leflunomida, com doses diárias 5 vezes superiores à dose diária recomendada e relatos de superdosagem aguda em adultos e crianças. Não houve eventos adversos relatados na maioria dos casos de superdosagem. Os eventos adversos foram consistentes com o perfil de segurança para leflunomida (vide "Quais os males que este medicamento pode me causar?"). Os eventos adversos mais frequentemente observados foram diarreia, dor abdominal, leucopenia, anemia e elevação nos testes de função hepática.
Procedimento em caso de superdosagem:
Caso ocorra superdosagem ou toxicidade relevante, recomenda-se a administração de colestiramina ou carvão ativado para acelerar a eliminação da leflunomida. A administração de colestiramina por via oral, na dose de 8 g, três vezes ao dia, durante 24 horas a três voluntários saudáveis, diminuiu os níveis plasmáticos do metabólito ativo (A771726) em aproximadamente 40% nas primeiras 24 horas e em 49% a 65% em 48 horas. A administração de carvão ativado (em suspensão) por via oral ou através de uma sonda nasogástrica (50 g a cada 6 horas durante 24 horas) demonstrou reduzir as concentrações plasmáticas do metabólito ativo em 37% após 24 horas e em 48% em 48 horas.
Estes procedimentos de eliminação podem ser repetidos caso seja clinicamente necessário.
Estudos, tanto com hemodiálise quanto com diálise indicaram que o metabólito primário de leflunomida, não é dialisável.
Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0429
Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP n° 12.449

Registrado por:

Biosintética Farmacêutica Ltda.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

RISCO PARA GRAVIDEZ. PODE CAUSAR MÁ FORMAÇÃO FETAL.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 07/05/2014.

Biosintética
uma empresa achê

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
08/08/2014	0646662141	10459 - GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2014	0646662141	10459 - GENÉRICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2014	Atualização de acordo com a bula do medicamento referência publicada no bulário eletrônico em 05/05/2014	VP e VPS	20 MG COMREV CT BL AL/AL X 30
		10452– GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			10452– GENÉRICO Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		NA Inclusão da VPS não disponibilizada inicialmente.	VPS	20 MG COMREV CT BL AL/AL X 30