

**Leflunomida**  
**Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999**

**Comprimidos revestidos**  
**20 mg**

**Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Leflunomida**

Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999

### APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 1 frasco com 30 comprimidos revestidos de 20 mg de leflunomida.

### VIA DE ADMINISTRAÇÃO

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

### COMPOSIÇÃO

**Cada comprimido revestido contém:**

leflunomida..... 20 mg

excipientes qsp.....1 comprimido revestido

Excipientes: povidona, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1.INDICAÇÕES

A leflunomida é indicada para o tratamento da artrite reumatoide ativa, reduzindo os sinais e sintomas, inibindo a destruição das articulações e melhorando as funções físicas e de saúde relacionadas à qualidade de vida.

A leflunomida é também indicada para o tratamento da artrite psoriática ativa.

### 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### 1. Artrite Reumatóide

A eficácia de leflunomida no tratamento da artrite reumatoide (AR) foi demonstrada em três estudos clínicos controlados mostrando redução dos sinais e sintomas e inibição dos danos estruturais. Em dois destes três estudos clínicos controlados, a eficácia também foi demonstrada na melhora da função física.

Em todos os estudos de monoterapia com leflunomida, uma dose inicial de ataque de 100 mg/dia por três dias só foi utilizada seguida de 20 mg por dia, após estes três primeiros dias de dose de ataque.

#### US301

O estudo US301, um estudo placebo-controlado de 2 anos, randomizou 482 pacientes com AR ativa com pelo menos 6 meses de duração para receber 20 mg/dia de leflunomida (n = 182), 7,5 mg/semana de metotrexato aumentando para 15 mg/semana (n = 182) ou placebo (n = 118). Todos os pacientes receberam 1 mg de folato duas vezes ao dia. A análise primária foi realizada após 52 semanas com tratamento cego até 104 semanas.

De maneira geral, 235 dos 508 pacientes randomizados (482 na análise primária de dados e mais 26 pacientes adicionais), continuaram o tratamento duplo-cego por mais 12 meses (98 recebendo leflunomida, 101 recebendo metotrexato e 36 recebendo placebo). A dose de leflunomida continuou com 20 mg /dia e a dose de metotrexato poderia ser aumentada até um máximo de 20 mg/semana. No total, 190 pacientes (83 recebendo leflunomida, 80 recebendo metotrexato e 27 recebendo placebo) completaram os dois anos de tratamento duplo-cego.

#### MN301/303/305

O estudo MN301, um estudo placebo-controlado, randomizou 358 pacientes com AR ativa para receber 20 mg/dia de leflunomida (n = 133), 2,0 g/dia de sulfassalazina (n = 133) ou placebo (n = 92). A duração do tratamento foi de 24 semanas. Uma extensão do estudo foi uma continuação opcional do estudo MN301, sem o grupo placebo, resultando em uma comparação de 12 meses de leflunomida e sulfassalazina (estudo MN 303).

Dos 168 pacientes que completaram 12 meses de tratamento nos estudos MN301 e MN303, 146 pacientes (87%) entraram em um estudo de extensão de 1 ano sem o grupo placebo, de tratamento ativo duplo-cego (MN305: 60 recebendo leflunomida, 60 recebendo sulfassalazina e 26 recebendo placebo/sulfassalazina). Os pacientes continuaram com a mesma dose diária de leflunomida ou sulfassalazina que eles estavam tomando quando eles completaram os estudos MN301/303.

Um total de 121 pacientes (53 recebendo leflunomida, 47 recebendo sulfassalazina e 21 recebendo placebo/sulfassalazina) completou os dois anos de tratamento duplo-cego.

#### MN302/304

O estudo MN302, um estudo controlado ativo sem o grupo placebo, randomizou 999 pacientes com AR ativa para receber 20 mg/dia de leflunomida (n = 501) ou 7,5 mg/semana de metotrexato aumentando para 15 mg/semana (n = 498). O suplemento de folato foi usado em 10% dos pacientes. A duração do tratamento foi de 52 semanas.

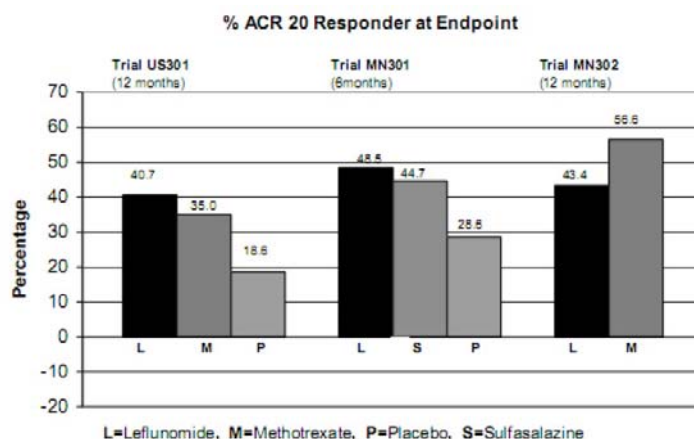
Dos 736 pacientes que completaram as 52 semanas de tratamento no estudo MN302, 612 (83%) entraram no estudo de extensão de 1 ano duplo-cego MN304 (292 recebendo leflunomida, 320 recebendo metotrexato). Os pacientes continuaram recebendo a mesma dose diária de leflunomida ou metotrexato que eles estavam recebendo quando completavam o estudo MN302. Quinhentos e trinta e três pacientes (256 recebendo leflunomida, 277 recebendo metotrexato) completaram os 2 anos de tratamento duplo-cego.

#### a) Sinais e Sintomas da Artrite Reumatoide

O alívio dos sinais e sintomas foi avaliado utilizando-se o Índice de Respondedores ACR20 do *American College of Rheumatology*, composto de medições clínicas, laboratoriais e funcionais da artrite reumatoide. Um “Respondedor ACR20” é um paciente que apresentou uma melhora  $\geq 20\%$ , tanto na contagem de articulações tumefactas como na contagem de articulações dolorosas, além de uma melhora em 3 dos 5 seguintes critérios: avaliação global realizada pelo médico, avaliação global realizada pelo paciente, medição da habilidade funcional [*Modified Health Assessment Questionnaire* (MHAQ)], Escala Visual Analógica de dor e taxa de sedimentação eritrocitária ou proteína C-reativa. Um “Respondedor ACR20 no Desfecho” é um paciente que completou o estudo e foi um “Respondedor ACR20” ao final do estudo.

As taxas do Respondedor ACR20 no desfecho são apresentadas na Figura 1. Estatisticamente, o tratamento com leflunomida foi significativamente superior ao placebo na redução dos sinais e sintomas da AR, segundo a análise de eficácia primária, Respondedor ACR20 no desfecho, nos estudos US301 (desfecho primário de 12 meses) e MN301 (desfecho de 6 meses). As taxas do Respondedor ACR20 no desfecho com tratamento com leflunomida foram consistentes ao longo dos estudos de 6 e 12 meses (41 – 49%). Não foram demonstradas diferenças consistentes entre leflunomida e metotrexato, ou entre leflunomida e sulfassalazina. O efeito do tratamento com leflunomida mostrou-se evidente após 1 mês, estabilizando-se entre os meses 3 – 6 e continuando ao longo do tratamento, conforme apresentado na Figura 2.

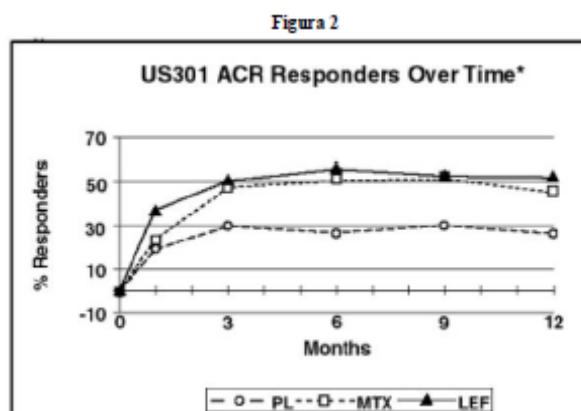
**Figura 1**



Comparações		Intervalo de Confiança 95%	Valor p
US301	Leflunomida vs Placebo	(12,32)	< 0,0001
	Metotrexato vs Placebo	(8,30)	< 0,0001
	Leflunomida vs Metotrexato	(-4,16)	NS
MN301	Leflunomida vs Placebo	(7,33)	0,0026
	Sulfassalazina vs Placebo	(4,29)	0,0121

	Leflunomida vs Sulfassalazina	(-8,16)	NS
MN 302	Leflunomida vs Metotrexato	(-19,-7)	< 0,0001

Figura 2



\*Última observação realizada

Os Respondedores ACR50 e ACR70 são definidos de maneira análoga ao Respondedor ACR20, mas utilizam melhoras de 50% ou 70%, respectivamente (Tabela 1). A alteração média dos componentes individuais do Índice de Respondedores ACR é apresentada na Tabela 2.

Grupo de Estudo e Tratamento	ACR20	ACR50	ACR70
Estudos Placebo-Controlados			
US301 (12 meses)			
Leflunomida (n=178) <sup>1</sup>	52,2 <sup>‡</sup>	34,3 <sup>‡</sup>	20,2 <sup>‡</sup>
Placebo (n=118) <sup>1</sup>	26,3	7,6	4,2
Metotrexato (n=180) <sup>1</sup>	45,6	22,8	9,4
MN301 (6 meses)			
Leflunomida (n=130) <sup>1</sup>	54,6 <sup>‡</sup>	33,1 <sup>‡</sup>	10,0 <sup>§</sup>
Placebo (n=91) <sup>1</sup>	28,6	14,3	2,2
Sulfassalazina (n=132) <sup>1</sup>	56,8	30,3	7,6
Estudos sem grupo placebo			
MN302 (12 meses)			
Leflunomida (n=495) <sup>1</sup>	51,1	31,1	9,9
Metotrexato (n=489) <sup>1</sup>	65,2	43,8	16,4

\* Análise por intenção de tratamento (ITT) utilizando a técnica da Última Observação Realizada (LOCF), para pacientes que interromperam o tratamento precocemente.  
<sup>1</sup> N é o número de pacientes ITT para os quais havia dados adequados disponíveis para cálculo das taxas indicadas.  
<sup>‡</sup> p > 0,001 leflunomida vs. placebo  
<sup>§</sup> p > 0,02 leflunomida vs. placebo

A Tabela 2 apresenta os resultados dos componentes dos critérios de resposta ACR para os estudos US301, MN301 e MN302. O tratamento com leflunomida foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios de resposta ACR nos estudos US301 e MN301. Além disso, o tratamento com leflunomida foi significativamente superior ao placebo na melhora da rigidez matinal, um indicador da atividade de AR, não incluída nos critérios de resposta ACR. Não foram demonstradas diferenças consistentes entre o tratamento com leflunomida e os comparadores ativos.

	Estudos Placebo-Controlados	Estudo Não-Placebo Controlado
--	-----------------------------	-------------------------------

Componentes	US301 (12 meses)			MN301 – Não-EUA (6 meses)			MN302 – Não-EUA (12 meses)	
	Leflunomida	Metotrexato	Placebo	Leflunomida	Sulfassalazina	Placebo	Leflunomida	Metotrexato
Contagem de articulação dolorosa <sup>1</sup>	- 7,7	- 6,6	- 3,0	- 9,7	- 8,1	- 4,3	- 8,3	- 9,7
Contagem de articulação tumefacta <sup>1</sup>	- 5,7	- 5,4	- 2,9	- 7,2	- 6,2	- 3,4	- 6,8	- 9,0
Avaliação global do paciente <sup>2</sup>	- 2,1	- 1,5	0,1	- 2,8	- 2,6	- 0,9	- 2,3	- 3,0
Avaliação global do médico <sup>2</sup>	- 2,8	- 2,4	- 1,0	- 2,7	- 2,5	- 0,8	- 2,3	- 3,1
Função física /desabilidade (MHAQ/HAQ)	- 0,29	- 0,15	0,07	- 0,50	- 0,29	- 0,04	- 0,37	- 0,44
Intensidade da dor <sup>2</sup>	- 2,2	- 1,7	- 0,5	- 2,7	- 2,0	- 0,9	- 2,1	- 2,9
Taxa de sedimentação eritrocitária	- 6,26	- 6,48	2,56	- 7,48	- 16,56	3,44	- 10,12	- 22,18
Proteína C-reativa	- 0,62	- 0,50	0,47	- 2,26	- 1,19	0,16	- 1,86	- 2,45
<b>Não incluído no Índice de Respondedores ACR</b>								
Rigidez matinal (min)	- 101,4	- 88,7	- 14,7	- 93,0	- 42,4	- 6,8	- 63,7	- 86,6
* Última observação realizada; Alterações negativas indicam melhoras								
<sup>1</sup> Com base na contagem de 28 articulações								
<sup>2</sup> Escala Visual Analógica: 0 = Melhor; 10 = Pior								

### Manutenção do efeito

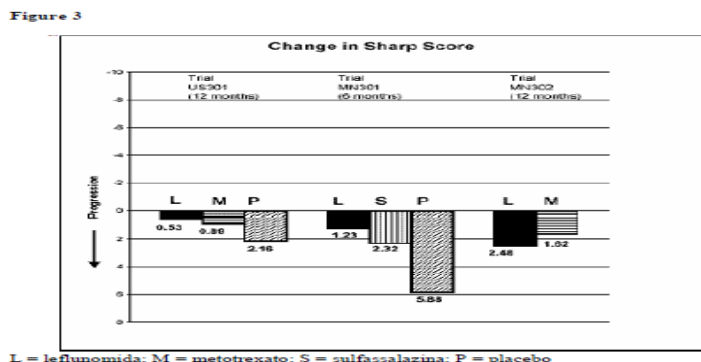
Após completar 12 meses de tratamento, os pacientes que continuaram o tratamento do estudo foram avaliados por 12 meses adicionais, em tratamento duplo-cego (período total de 2 anos de tratamento) nos estudos US301, MN305 e MN304. As taxas de Respondedores ACR nos 12 meses foram mantidas ao longo de 2 anos na maioria dos pacientes que continuaram com um segundo ano de tratamento. A melhora a partir do *baseline* nos componentes individuais dos critérios de resposta ACR também foi mantida na maioria dos pacientes durante o segundo ano do tratamento com leflunomida, em todos os três estudos.

### b) Inibição do dano estrutural

A inibição do dano estrutural comparada ao controle foi avaliada através do Escore Sharp, um escore composto de erosões ao raio-X e redução do espaço articular, nas mãos/pulsos e frente dos pés.

A alteração na progressão da doença estrutural, a partir da linha basal até o desfecho, conforme medida pelo escore Sharp de raio-X, é apresentada na Figura 3. Estatisticamente, o estudo com leflunomida foi significativamente superior ao placebo na inibição da progressão da doença pelo escore de Sharp. Não foram demonstradas diferenças consistentes entre a leflunomida e o metotrexato, ou entre a leflunomida e a sulfassalazina.

Figura 3



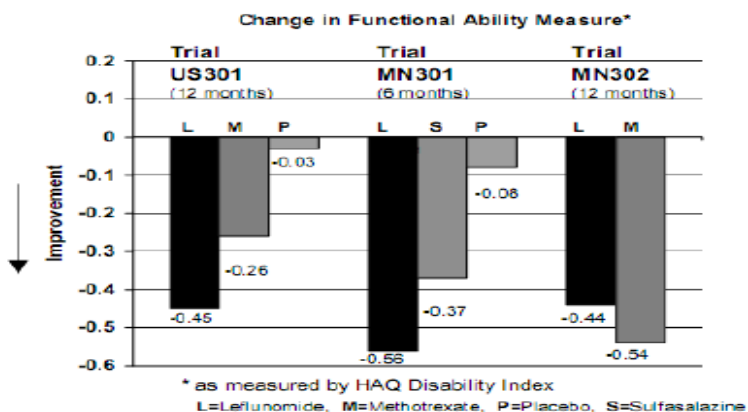
Comparações		Intervalo de Confiança 95%	Valor p
US301	Leflunomida vs Placebo	(-4,0 , -1,1)	0,0007
	Metotrexato vs Placebo	(-2,6 , -0,2)	0,0196
	Leflunomida vs Metotrexato	(-2,3 , 0,0)	0,0499
MN301	Leflunomida vs Placebo	(-6,2 , -1,8)	0,0004
	Sulfasalazina vs Placebo	(-6,9 , 0,0)	0,0484
	Leflunomida vs Sulfasalazina	(-3,3 , 1,2)	NS
MN 302	Leflunomida vs Metotrexato	(-2,2 , 7,4)	NS

**c) Melhora na função física**

A melhora na função física foi avaliada utilizando-se o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) e o Formulário resumido de resultados médicos (SF-36). O questionário HAQ avalia a função física de um paciente e o grau de desabilidade. A alteração média na habilidade funcional, a partir da linha basal, medida pelo Índice de Desabilidade HAQ (HAQ DI), nos estudos placebo e ativo controlado de 6 e 12 meses é apresentada na Figura 4. Estatisticamente, o tratamento com leflunomida foi significativamente superior ao placebo na melhora da função física. A superioridade em relação ao placebo foi demonstrada consistentemente em todas as oito subescalas HAQ DI (ações de vestir, levantar-se, comer, andar, higiene, extensão do braço, ato de segurar e atividades) em ambos os estudos placebo-controlados.

O Formulário resumido de resultados médicos (SF-36), um questionário genérico de qualidade de vida relacionada à saúde, trata de maneira adicional à função física. No estudo US301, no mês 12, o tratamento com leflunomida apresentou melhoras estatisticamente significante em comparação ao placebo no escore do sumário do componente físico (PCS).

Figura 4



Comparações		Intervalo de Confiança 95%	Valor p
US301	Leflunomida vs Placebo	(-0,58 , -0,29)	0,0001
	Leflunomida vs Metotrexato	(-0,34 , -0,07)	0,0026
MN301	Leflunomida vs Placebo	(-0,67 , -0,36)	< 0,0001
	Leflunomida vs Sulfassalazina	(-0,33 , -0,03)	0,0163
MN302	Leflunomida vs Metotrexato	(0,01 , 0,16)	0,0221

### Manutenção do efeito

A melhora na função física demonstrada nos meses 6 e 12 foi mantida por dois anos. Nos pacientes que continuaram a terapia por um segundo ano, essa melhora na função física, medida pelo HAQ e SF-36 (PCS), foi mantida.

## 2. Artrite Psoriática

Pacientes adultos com Artrite Psoriática (PsA) foram randomizados para receber leflunomida ou placebo. A duração do tratamento foi de 6 meses, com dose de 100 mg/dia de leflunomida por três dias, seguida de 20 mg/dia no período restante.

No grupo da leflunomida, dos pacientes totalmente analisáveis (n=186), 59,0% apresentaram uma melhora nos Critérios de Resposta ao Tratamento de Artrite Psoriática (PsARC), tratando-se do desfecho primário, comparada a 29,7% no grupo recebendo placebo (p<0,0001). O PsARC é uma medida que combina uma avaliação global realizada pelo médico, uma autoavaliação global realizada pelo paciente, um escore de articulação dolorosa e um escore de articulação tumefacta. A melhora no PsARC é definida como uma diminuição  $\geq 30\%$  nos escores de articulações e  $\geq 1$  ponto nas avaliações globais.

Para ser considerado um respondedor, o paciente deveria apresentar uma melhora em pelo menos duas das medidas relacionadas acima, sendo uma delas de escore de articulação dolorosa ou tumefacta, e não apresentar piora em nenhuma das quatro medidas (vide **Tabela 3**).

Componentes	Estudo placebo-controlado (6 meses)		
	Leflunomida (n=95)	Placebo (n=91)	Valores de p
Escore de articulação dolorosa *	- 9,1	- 4,6	0,0022
Escore de articulação tumefacta *	- 6,8	- 4,2	0,0013
Avaliação global do médico – com melhora em pelo menos uma categoria <sup>1</sup>	52,6%	34,1 %	< 0,0001
Auto-avaliação global do paciente – com melhora em pelo menos uma categoria <sup>1</sup>	31,6 %	30,8 %	0,0036
* Alterações negativas indicam melhoras			
<sup>1</sup> escala Likert de 5 pontos: 1 = Muito bom; 5 = Muito pobre			

Alterações no Índice de Área e Severidade da Psoríase (PASI) refletem alterações na extensão e severidade das lesões de psoríase, julgadas por eritema, descamação e infiltração. A leflunomida resultou em uma melhora significativa nos escores PASI ao longo das 24 semanas do estudo, em comparação ao grupo placebo, com uma melhora média ( $\pm$  DP) de 22,4% ( $\pm$  51,6%) no grupo da leflunomida, comparada à uma deterioração de 2,2% ( $\pm$  70,4%) no grupo recebendo placebo (p=0,0030). Em comparação com o grupo placebo, uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo recebendo leflunomida apresentou uma redução  $\geq 50\%$  nos escores PASI (PASI 50; 18,9% vs. 30,4%; p=0,050) e uma redução  $\geq 75\%$  nos escores PASI a partir da linha basal (PASI 75; 7,8% vs. 17,4%; p=0,048).

Os eventos adversos observados no estudo clínico realizado em pacientes PsA foram comparáveis aos eventos adversos observados nos estudos clínicos realizados em pacientes com Artrite Reumatoide.

### **Exposição durante a gravidez**

A leflunomida não deve ser utilizada em gestantes, ou em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando um método contraceptivo confiável durante o tratamento com leflunomida. A possibilidade de gravidez deve ser descartada antes do início do tratamento com leflunomida. Caso exista qualquer razão de suspeita de gravidez, as pacientes devem ser aconselhadas a notificar seus médicos para realizar um teste de gravidez e, se positivo, discutir os riscos relacionados com o resultado da gravidez. Os procedimentos de eliminação do fármaco para reduzir rapidamente o nível sanguíneo do metabólito ativo da leflunomida podem reduzir o risco ao feto (vide “Contraindicações” e “Gravidez e Lactação”).

Um estudo prospectivo do resultado da gravidez foi conduzido pela Organização dos Especialistas em Informação Teratológica (OTIS) para estimar o risco de defeitos de nascença e outros resultados adversos da gravidez em decorrência da exposição inadvertida à leflunomida no primeiro trimestre da gravidez. As gestantes foram incluídas em um de três grupos: mulheres com diagnóstico de artrite reumatoide que tomaram pelo menos uma dose de leflunomida (n=64), um grupo de comparação com a mesma patologia sem a exposição à leflunomida durante a gravidez (n=108) ou um grupo de comparação de gestantes saudáveis (n=78). A exposição inadvertida de leflunomida durante o primeiro trimestre da gravidez seguido de descontinuação do tratamento com o fármaco, mais um procedimento de “washout” com colestiramina resultou em grandes defeitos estruturais em 5,4% dos nascidos vivos comparado com os dois grupos comparativos (4,2% no grupo de comparação com a mesma patologia e 4,2% no grupo das gestantes saudáveis).

O resultado deste estudo, que foi descontinuado prematuramente devido a uma declinação no recrutamento, não altera a contraindicação inicial do uso de leflunomida durante a gravidez. Em particular, o estudo não lidou com possíveis riscos associados com o uso da leflunomida durante o período completo de desenvolvimento embrionário, uma vez que todos os indivíduos do grupo exposto à leflunomida descontinuaram a medicação após a identificação da gravidez. Aproximadamente todas foram submetidas a pelo menos um procedimento de eliminação do fármaco e a maioria das pacientes não foram expostas a leflunomida por um período maior que três semanas após a concepção.

### **Estudos pós-comercialização**

Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado avaliou a taxa de resposta de eficácia clínica em pacientes virgens de tratamento com DMARD (n = 121) com início de AR tratado com leflunomida, usando o critério de ACR20 avaliado em três meses como desfecho primário em grupos de tratamento posológico de dose inicial (com e sem dose de ataque).

Durante o período duplo-cego inicial de três dias, dois grupos paralelos receberam 20 mg ou 100 mg de leflunomida com placebo correspondente. O período inicial foi seguido por um período aberto de manutenção de três meses, durante o qual ambos os grupos receberam leflunomida 20 mg ao dia. A eficácia da leflunomida foi confirmada neste estudo, mas nenhum benefício adicional foi observado na população estudada com o uso da dose de ataque. No final do estudo, a taxa de resposta ACR20 foi 58,5% no grupo com a dose de ataque, contra 77,8% no grupo sem dose de ataque (p = 0,025). Para as variáveis secundárias analisadas (ACR50, ACR70, DAS28) não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento em um limite de probabilidade de 0,05. Uma resposta clínica foi observada durante o primeiro mês de tratamento em mais da metade dos pacientes, sem diferença significativa em 30 dias, entre os grupos de tratamento para todos os critérios de eficácia. Os dados de segurança obtidos a partir dos dois grupos de tratamento foram consistentes com o conhecido perfil de segurança de leflunomida, no entanto, a incidência de eventos adversos gastrointestinais e o aumento das enzimas hepáticas tende a ser maior em pacientes recebendo a dose de ataque de 100 mg de leflunomida.

### **Referências**

Strand V, et al. *Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate*. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med. 1999 Nov;159(21):2542-50

Smolen JS, et al. *Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial*. Lancet. 1999 Jan;353(9149):259-66.

Emery P, et al. *A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2000 Jun;39(6):655-65.

Smolen JS, et al. *A randomized, double-blind study of leflunomide vs sulfasalazine in rheumatoid arthritis I-*



year update. Ann Rheum Dis. 1999; 58(Abstr Suppl): 103. Abs: 397.

Kalden JR, et al. *Multinational Leflunomide Study Group Leflunomide vs sulfasalazine in rheumatoid arthritis 24-month update of a randomized, double-blind study.* Arthritis Rheum. 1999; 42(9 Suppl): S271. Abs: 1202.

Cohen S, et al. *Two-year treatment of active rheumatoid arthritis (RA) with leflunomide (LEF) compared with placebo (PL) or methotrexate (MTX).* Arthritis Rheum. 1999; 42(9 Suppl): S271. Abs: 1201.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Propriedades Farmacodinâmicas**

#### **Farmacologia humana**

A leflunomida é um agente antirreumático com propriedades antiproliferativas. A leflunomida demonstrou melhorar os sinais e sintomas e reduzir o progresso da destruição das articulações na artrite reumatoide ativa. Nos estudos realizados, a maioria dos pacientes estavam utilizando concomitantemente AINEs ou baixas doses de corticosteroides.

#### **Farmacologia animal**

Em modelos animais, a leflunomida demonstrou ser efetiva em artrites, outras doenças autoimunes e transplantadas. A leflunomida possui características imunomoduladoras/ imunossupressoras, age como agente antiproliferativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias.

*In vivo*, a leflunomida é rapidamente e quase completamente metabolizada em seu metabólito ativo (A771726), que é ativo *in vitro* e se presume ser o responsável por toda a ação farmacológica da leflunomida.

Em modelos animais de doenças autoimunes, a leflunomida apresentou os melhores efeitos protetores quando administrada logo na fase inicial da doença. Em modelos animais de rejeição a órgãos transplantados e doença crônica enxerto *versus* hospedeiro, a leflunomida prolongou o tempo de rejeição ou até mesmo reverteu reações de rejeição já instaladas. Além disso, a leflunomida demonstrou atividades anti-inflamatórias, ainda que com atividades analgésica e antipirética fracas ou ausentes. Em um modelo de septicemia experimental, a leflunomida não alterou a resistência de camundongos à infecção por bactérias patogênicas.

#### **Mecanismo de Ação**

O A771726, metabólito ativo da leflunomida, reduz a progressão das células-alvo atuando em diferentes fases do ciclo celular.

*In vitro*, após a estimulação da mitose, o metabólito ativo A771726 inibe a proliferação de células T e a síntese de DNA. O metabólito ativo inibe também a proliferação estimulada por mitose de células mononucleadas de sangue periférico humano e a proliferação de linhagens de células humanas e murinas de forma dose-dependente.

Esta atividade antiproliferativa é revertida pela adição de uridina na cultura celular, indicando que o A771726 age na biossíntese de pirimidina. Estudos de ligação utilizando substâncias radiomarcadas demonstraram que o metabólito ativo se liga e inibe a enzima humana di-hidroorotato desidrogenase (DHODH).

Em conjunto, estes dados sugerem que *in vivo*, as concentrações plasmáticas alcançáveis em pacientes recebendo a leflunomida podem inibir a síntese "de novo" de pirimidina em linfócitos e outras células com alta velocidade de divisão.

Além disso, foi relatado que o A771726 é capaz de inibir a enzima tirosina quinase, *in vitro* e *in vivo*. A atividade *in vitro* não parece ser mediada diretamente através de inibição enzimática, ocorrendo somente em concentrações bem mais altas do que as necessárias para a inibição da di-hidroorotato desidrogenase.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

A leflunomida é rapidamente convertida no seu metabólito ativo (A771726), através de metabolismo de primeira passagem na parede intestinal e fígado. Não foi detectada leflunomida inalterada no plasma, urina ou fezes em um estudo realizado com leflunomida radiomarcada com C<sup>14</sup>, em três voluntários saudáveis. Em outros estudos, as concentrações de leflunomida inalterada detectadas no plasma foram raramente detectadas,

na ordem de ng/mL. O único metabólito plasmático radiomarcado detectado foi o A771726. Este metabólito é responsável por praticamente toda a atividade *in vivo* de leflunomida.

### Absorção

Os dados de excreção gerados através de estudos com C<sup>14</sup> indicaram que pelo menos cerca de 82 a 95% da dose é absorvida. O tempo para atingir o pico de concentração plasmática do A771726 é muito variável. Os picos plasmáticos podem ocorrer entre 1 e 24 horas após administração única.

A leflunomida pode ser administrada com alimentos, uma vez que a extensão da absorção é comparável tanto nos estados de jejum ou pós-alimentação.

Devido à longa meia-vida do metabólito ativo (aproximadamente 2 semanas), uma dose de ataque de 100 mg, durante 3 dias, foi utilizada nos estudos clínicos para facilitar a rápida obtenção do estado de equilíbrio do A771726. Estima-se que, sem o recurso da dose de ataque, seriam necessários aproximadamente 2 meses de administração de leflunomida para atingir o estado de equilíbrio. Em estudos que utilizaram doses múltiplas de leflunomida em pacientes com artrite reumatoide, os parâmetros farmacocinéticos do A771726 permaneceram lineares dentro da faixa de variação de dose de 5 a 25 mg. Nestes estudos, o efeito clínico foi estreitamente relacionado à concentração plasmática do A771726 e às doses diárias de leflunomida. Na dose de 20 mg/dia, a concentração plasmática média do A771726 no estado de equilíbrio é de aproximadamente 35 µg/mL. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio acumulam aproximadamente 33 a 35 vezes mais metabólito ativo quando comparado à administração de dose única.

### Distribuição

Em humanos, o A771726 é extensivamente ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. A fração não ligada corresponde a aproximadamente 0,62%.

A ligação do A771726 varia linearmente conforme a concentração terapêutica, apresentando-se levemente reduzida e mais instável no plasma de pacientes com artrite reumatoide ou insuficiência renal crônica.

A ampla ligação do A771726 às proteínas plasmáticas pode levar ao deslocamento de outros medicamentos altamente ligados a estas proteínas. Entretanto, estudos "*in vitro*" de interação de ligação às proteínas plasmáticas com varfarina em concentrações clinicamente relevantes, não demonstraram nenhuma interação entre a varfarina e o A771726. Estudos similares demonstraram que o ibuprofeno e o diclofenaco não foram capazes de deslocar o A771726 das proteínas plasmáticas, enquanto que a fração não ligada do metabólito ativo aumentou cerca de 2 a 3 vezes na presença de tolbutamida. O A771726 foi capaz de deslocar tanto o ibuprofeno quanto o diclofenaco e a tolbutamida, porém a fração não ligada destes fármacos aumentou apenas de 10 a 50%. Não existem indicações da relevância clínica destes efeitos. O A771726 tem um volume aparente de distribuição baixo (aproximadamente 11L), o que é consistente com sua extensiva ligação às proteínas plasmáticas. Não existe absorção diferenciada pelos eritrócitos.

### Metabolismo

A leflunomida é metabolizada ao metabólito ativo primário (A771726) e vários outros metabólitos secundários, incluindo TFMA (4-trifluormetilnilina). A biotransformação metabólica da leflunomida em A771726 e o metabolismo subsequente do A771726 não são controlados por uma única enzima e demonstraram ocorrer em frações celulares microsomais e citossólicas. Estudos de interações utilizando cimetidina (inibidor inespecífico do citocromo P450) e rifampicina (indutor inespecífico do citocromo P450) demonstraram que *in vivo*, estes sistemas enzimáticos estão envolvidos na metabolização da leflunomida somente numa pequena extensão.

### Eliminação

A eliminação do metabólito ativo é lenta e caracterizada por um *clearance* aparente de cerca de 31 mL/h. A meia-vida de eliminação nos pacientes é de aproximadamente 2 semanas. Após a administração de uma dose radiomarcada de leflunomida, radioatividade foi excretada igualmente nas fezes, provavelmente devido à eliminação biliar, e na urina. O A771726 continuou sendo detectado na urina e nas fezes até 36 dias após administração única. Os principais metabólitos urinários foram glucoronídeos derivados da leflunomida (principalmente nas amostras coletadas no período de 0 a 24 horas) e um derivado do ácido oxanílico do metabólito ativo. O principal componente fecal foi o A771726.

Foi demonstrado no homem que a administração de uma suspensão oral de carvão ativado ou colestiramina leva a um aumento rápido e significativo da taxa de eliminação do A771726 e consequentemente redução das suas concentrações plasmáticas.

Este fato parece ser explicado pelo mecanismo de diálise gastrointestinal e/ou pela interrupção da reciclagem entero-hepática.

#### **Parâmetros farmacocinéticos na insuficiência renal**

A leflunomida foi administrada em dose única oral de 100 mg a três pacientes em hemodiálise e três pacientes em diálise peritoneal contínua.

A farmacocinética do A771726 em pacientes em CAPD (diálise peritoneal contínua) pareceu ser similar à encontrada em voluntários saudáveis. Uma eliminação mais rápida do A771726 foi observada em pacientes sob hemodiálise, a qual não foi em decorrência da extração do fármaco no dialisado, mas sim devido ao deslocamento da ligação à proteína. Análise cinética da população total desses 6 pacientes demonstrou que, embora o *clearance* do A771726 esteja aumentado em aproximadamente 2 vezes, a meia-vida terminal de eliminação é similar àquela encontrada em indivíduos saudáveis, visto que o volume de distribuição também está aumentado.

#### **Parâmetros farmacocinéticos na insuficiência hepática**

Não existem dados disponíveis sobre o tratamento de pacientes com insuficiência hepática. O metabólito ativo A771726 é extensivamente ligado às proteínas plasmáticas e eliminado através de metabolismo hepático e secreção biliar. Estes processos podem ser afetados por alteração hepática.

#### **Influência da idade**

A farmacocinética em crianças e adolescentes não foi estudada. Até o momento, os dados farmacocinéticos em idosos (>65 anos) são limitados, mas consistentes com a farmacocinética em pacientes adultos jovens.

#### **Fumantes**

A análise farmacocinética de uma população durante os estudos de Fase III, indicou que os fumantes tiveram 38% de aumento nos valores do *clearance* em relação aos não-fumantes; entretanto, nenhuma diferença na eficácia clínica foi observada entre os fumantes e não-fumantes.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

A leflunomida é contraindicada em pacientes que apresentam hipersensibilidade à leflunomida, teriflunomida ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

A leflunomida é contraindicada também para mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar e não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com leflunomida ou que após o tratamento estejam com níveis plasmáticos do metabólito ativo (A771726) acima de 0,02 mg/L. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de se iniciar o tratamento.

#### **Categoria de risco na gravidez: X.**

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

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Geral**

Devido à meia-vida prolongada do metabólito ativo da leflunomida A771726, reações adversas podem ocorrer ou persistir mesmo após a interrupção do tratamento com leflunomida (vide “Reações Adversas”).

Caso ocorra uma reação adversa severa com leflunomida, ou se por qualquer outra razão for necessário eliminar rapidamente o A771726 do organismo, deve-se iniciar 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 A771726 (vide “Superdose”).

A coadministração de teriflunomida com leflunomida não é recomendada, uma vez que a leflunomida é o composto de origem da teriflunomida.

### **Sistema Hepático**

A 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, A771726, 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.

Deve-se monitorar o nível de TGP 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.

As diretrizes para ajuste posológico ou interrupção do tratamento com base na severidade e persistência da elevação de TGP estão descritas abaixo:

Para elevações confirmadas dos níveis de 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 dos níveis de TGP entre 2-3 vezes o LSN persistirem ou caso se confirmem elevações de 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 de A771726.

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**

Em pacientes com anemia preexistente, 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 é aumentado (vide “Interações Medicamentosas”).

Antes do início do tratamento com leflunomida deve-se 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.

Os pacientes descritos abaixo devem ser submetidos ao monitoramento hematológico frequente (hemograma completo, incluindo leucograma e contagem de plaquetas):

- 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.

Ver o item “Superdose” para ações a serem seguidas em caso de reações hematológicas severas.

Devido ao potencial imunossupressor, embora não exista experiência clínica, 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. Caso ocorra uma infecção grave, pode ser necessário interromper o tratamento com leflunomida e utilizar procedimentos de eliminação do fármaco (vide “Superdose”).

**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.**

Antes de iniciar o tratamento, todos os pacientes devem ser avaliados para diagnóstico de tuberculose (ativos e inativos – “latente”), de acordo com as recomendações locais. Pacientes com história de tuberculose devem ser cuidadosamente monitorados devido à possibilidade de reativação da infecção.

#### **Sistema Respiratório**

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**

Foram relatados casos de neuropatia periférica em pacientes submetidos a tratamento com leflunomida. A maioria dos pacientes apresentou melhora após a descontinuação do tratamento com leflunomida, porém alguns deles apresentaram sintomas persistentes. Idade superior a 60 anos, medicações neurotóxicas concomitantes e diabetes podem aumentar o risco de neuropatia periférica. Se o paciente em tratamento com leflunomida desenvolver neuropatia periférica, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com leflunomida e realizado os procedimentos de eliminação do fármaco (vide “Superdose”).

#### **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 (A771726) às proteínas plasmáticas.

#### **Reações Cutâneas**

Casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foram relatados em pacientes tratados com leflunomida (vide “Reações Adversas”). Se um paciente que está usando leflunomida desenvolve qualquer uma destas condições cutâneas, a terapia deve ser interrompida e os procedimentos de eliminação do medicamento devem ser iniciados imediatamente (vide “Superdose”).

Úlceras cutâneas podem ocorrer em pacientes durante a terapia com leflunomida. Se houver suspeita de úlcera de pele associada à leflunomida ou se as úlceras de pele persistirem apesar da terapia apropriada, deve-se considerar a descontinuação da leflunomida e um procedimento completo de eliminação do medicamento. A decisão de retomar a leflunomida após úlceras cutâneas deve ser baseada no julgamento clínico de cicatrização adequada da ferida.

#### **Pressão Sanguínea**

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 Lactação**

##### **Uso em Mulheres com Possibilidade de Engravidar**

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar os riscos do uso de leflunomida em mulheres grávidas. Entretanto, o metabólito ativo da leflunomida, A771726, mostrou ser teratogênico em ratas e coelhas e pode causar dano fetal em humanos.

O uso de leflunomida é contraindicado em mulheres grávidas ou mulheres com possibilidade de engravidar que não estejam utilizando métodos contraceptivos adequados (vide “Interações Medicamentosas”) durante o tratamento e enquanto os níveis plasmáticos do metabólito ativo A771726, forem superiores a 0,02 mg/L. Deve-

se excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com leflunomida.

A paciente deve ser informada que caso haja qualquer suspeita de gravidez, como por exemplo, atraso na menstruação, o médico deve ser notificado imediatamente para que seja realizado um teste de gravidez. Em caso de resultado positivo, o médico e a paciente devem discutir juntos os riscos da gravidez. A rápida diminuição da concentração sanguínea do A771726, através do procedimento de eliminação do fármaco, descrito abaixo, pode reduzir os riscos para o feto com relação à 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 A771726.

Em ambos os casos, a concentração plasmática do A771726 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 de metabólito ativo 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 de A771726 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 de A771726 são inferiores a 0,02 mg/L através de dois testes isolados com intervalo mínimo de 14 dias.

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.

O risco de má formação 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 estão descritos no item “Propriedades Farmacodinâmicas”.

#### **Categoria de risco na gravidez: X.**

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

**Lactação:** Estudos com animais indicam que a leflunomida e seus metabólitos são excretados no leite materno, não sendo conhecido, entretanto, se a sua excreção ocorre ou não em humanos. Não é recomendado, portanto, que lactantes amamentem seus filhos durante o tratamento com leflunomida. A decisão de se iniciar o tratamento ou de se amamentar deve ser baseada na importância do medicamento para a mãe.

#### **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 Lactação”).

##### **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.

### **Dados de segurança pré-clínica**

#### **Toxicidade aguda**

Foram estudados dados sobre a toxicidade aguda da leflunomida, administrada via oral e intraperitoneal em ratos e camundongos. O valor da DL50 para administração oral variou de 200 a 500 mg/Kg em camundongos e de 100 a 250 mg/Kg em ratos. Após a administração intraperitoneal, o valor da DL50 foi de aproximadamente 400 mg/Kg em camundongos e entre 200 e 400 mg/kg em ratos.

#### **Toxicidade crônica**

A administração oral repetida de leflunomida em doses de 0,5 e 0,8 mg/Kg/dia em ratos e cães, respectivamente, por um período de até 6 meses, revelou ausência de efeito.

Doses maiores, entretanto, causaram alterações patológicas em ratos, tais como: hipoplasia da medula óssea, redução da trombocitopoiese esplênica, atrofia do timo, hemorragias no sistema gastrointestinal e outros tecidos e óbito.

Em doses iguais ou superiores a 1 mg/Kg/dia, foram constatadas anemia e eritropoiese esplênica extramedular. Em cães, foram observados os parâmetros de eritrócitos reduzidos e presença de corpos de Heinz e/ou corpos de Howell-Jolly, hematopoiese extramedular e hemossiderose. Ocorreram óbitos entre os cães que receberam 8 mg/Kg/dia.

Devido à sua atividade farmacodinâmica, a leflunomida inibe a proliferação e diferenciação celular. De acordo com este fato, foram encontrados efeitos sobre os órgãos reprodutivos de camundongos durante estudos de administração repetida utilizando-se altas doses de leflunomida (com 30 mg/Kg de peso corpóreo, os camundongos apresentaram degeneração e atrofia de testículos, próstata e vesícula seminal; com 100 mg/Kg de peso corpóreo, ocorreram atrofia de útero e ovário). Em um estudo, com duração de 3 meses em cães foi observada redução da próstata e da massa testicular no grupo recebendo altas doses (8 mg/kg de peso corpóreo).

### **Mutagenicidade**

A leflunomida não foi mutagênica no teste de Ames, teste de síntese de DNA indeterminada, ou no teste de mutação do gene HGPRT. Além disso, a leflunomida não foi clastogênica no teste do micronúcleo de camundongos *in vivo* e teste de citogenicidade em células da medula óssea de hamster chinês.

Entretanto, o 4-trifluormetilnilina (TFMA), um metabólito secundário da leflunomida, apresentou resultado positivo de mutagenicidade no teste de Ames, no teste de mutação do gene HGPRT e foi clastogênica no teste *in vitro* de aberrações cromossômicas de células de hamster chinês. O TFMA não demonstrou ser clastogênico nos testes citogenéticos *in vivo* com células da medula óssea de hamster chinês ou com micronúcleos de camundongos.

### **Carcinogenicidade**

Não foi observada nenhuma evidência de que a leflunomida possua características carcinogênicas em um bioestudo com duração de 2 anos realizado em ratos, utilizando-se a dose máxima tolerada de 6 mg/Kg (aproximadamente 1/40 da exposição sistêmica máxima baseada na AUC). Entretanto, camundongos machos exibiram aumento da incidência de linfomas durante um bioestudo com 2 anos de duração, com administração oral de doses de 15 mg/Kg (a mais alta dose estudada: 1,7 da exposição sistêmica máxima baseada na AUC). Durante o mesmo estudo, foi observado aumento dose-relacionado da incidência de adenoma bronco-alveolar e carcinomas a partir de doses de 1,5 mg/Kg (aproximadamente 1/10 da exposição sistêmica máxima baseada na AUC) em camundongos fêmeas. O significado destas observações em camundongos, relacionado ao uso clínico da leflunomida, ainda não é conhecido.

### **Antigenicidade**

A leflunomida não mostrou ser antigênica no teste de anafilaxia sistêmica ativa e cutânea passiva em cobaias e

demonstrou ausência de propriedades sensibilizantes.

### **Teratogenicidade**

O metabólito ativo da leflunomida é teratogênico em ratas e coelhas. A leflunomida, quando administrada por via oral em ratas durante a organogênese, em doses de 15 mg/Kg, foi teratogênica (mais notavelmente anoftalmia ou microftalmia e hidrocefalia).

A exposição sistêmica das ratas nesta dose foi aproximadamente 1/10 da exposição sistêmica máxima humana, baseada na AUC. Sob estas condições de exposição, a leflunomida também causou diminuição do peso corpóreo materno e aumento do número de óbitos fetais, diminuindo o peso corpóreo dos fetos sobreviventes.

Em coelhas, o tratamento oral com 10 mg/Kg de leflunomida durante a organogênese resultou em esternebras fundidas e displásicas. O nível de exposição nesta dose foi praticamente equivalente ao nível máximo de exposição humana, baseado na AUC. Na dose de 1 mg/Kg, a leflunomida não foi teratogênica em ratas e coelhas.

Quando ratas foram tratadas com uma dose de 1,25 mg/Kg de leflunomida, iniciada 14 dias antes da reprodução e mantida até o final da lactação, os filhotes apresentaram diminuição marcante (>90%) na taxa de sobrevivência pós-natal. A exposição sistêmica com esta dose correspondeu a aproximadamente 1/100 do nível de exposição humana, baseada na AUC.

**Este medicamento contém lactose.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Se o paciente já estiver utilizando anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e/ou corticosteroides de baixa dosagem, 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 hepatotóxicas (incluindo álcool), hematotóxicas ou imunossupressoras. 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 pacientes com artrite reumatoide com coadministração de leflunomida (10 a 20 mg por dia) com metotrexato (10 a 25 mg por semana), observou-se elevação de 2 a 3 vezes nas enzimas hepáticas em 5 dos 30 pacientes. Estas elevações normalizaram-se em dois pacientes mantendo-se a administração dos dois fármacos e em três 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 de 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, quando leflunomida e varfarina foram coadministradas. A interação farmacodinâmica com varfarina foi observada com 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).

### **Alimento**

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

### **Efeito de outros medicamentos sobre a leflunomida**

Estudos de inibição *in vitro* em microsomas hepáticos humanos sugerem que o citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 estão envolvidos no metabolismo da leflunomida. Um estudo de interação *in vivo* com leflunomida e cimetidina (inibidor fraco inespecífico do citocromo P450 (CYP)) não demonstrou interação significativa sobre a exposição do A771726.



A administração concomitante de uma dose única de leflunomida em indivíduos recebendo doses múltiplas de rifampicina (indutor inespecífico do citocromo P450) aumentou os níveis máximos de A771726 em aproximadamente 40%, enquanto que a AUC (área sob a curva) não foi significativamente alterada. O mecanismo deste efeito não é claro. Deve-se considerar o potencial de aumento dos níveis de leflunomida com doses múltiplas em pacientes recebendo concomitantemente leflunomida e rifampicina.

A administração de colestiramina ou carvão ativado provoca a diminuição rápida e significativa da concentração plasmática de A771726. O mecanismo parece ser a interrupção do ciclo entero-hepático e/ou a diálise gastrointestinal do A771726 (vide “Gravidez e Lactação” e “Superdose”).

#### **Efeito da leflunomida sobre outros medicamentos**

**Substratos BCRP (proteína resistente ao câncer de mama):** apesar de uma interação farmacocinética com um substrato BCRP (rosuvastatina) ter sido observada com o A771726 (vide estudo abaixo), 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) em 12 pacientes.

Estudos de interação *in vivo* não demonstraram interações medicamentosas significativas entre leflunomida e contraceptivos orais trifásicos.

Em um estudo, no qual a leflunomida foi administrada juntamente a um contraceptivo oral trifásico contendo 30 µg de etinilestradiol a voluntárias saudáveis, não houve redução da atividade do contraceptivo e a farmacocinética do A771726 esteve dentro dos valores previstos. Uma interação farmacocinética com contraceptivos orais foi observada com A771726 (vide estudo abaixo).

Os seguintes estudos de interação farmacocinética e farmacodinâmica foram realizados com A771726 (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 nas médias de C<sub>max</sub> e AUC (1,7 e 2,4 vezes, respectivamente) da repaglinida, após administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que o A771726 é um inibidor de CYP2C8 *in vivo*. Portanto, uma vez que pode ter maior exposição, é recomendado o monitoramento de pacientes com o uso concomitante de medicamentos metabolizados pelo CYP2C8, como a repaglinida, paclitaxel, pioglitazona ou rosiglitazona.

**Efeito sobre a cafeína (substrato CYP1A2):** doses repetidas de A771726 diminuíram as médias de C<sub>max</sub> e AUC da cafeína (substrato CYP1A2) em 18% e 55%, respectivamente, sugerindo que o A771726 pode ser um indutor fraco do CYP1A2 *in vivo*. 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 nas médias de C<sub>max</sub> e AUC (1,43 e 1,54 vezes, respectivamente) do cefaclor, doses repetidas seguidas de A771726 sugerem que o A771726 é um inibidor do OAT3 *in vivo*. Portanto, recomenda-se cautela quando coadministrada com substratos de OAT3, tais como cefaclor, benzilpenicilina, ciprofloxacino, indometacina, cetoprofeno, furosemda, 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 nas médias de C<sub>max</sub> e AUC (2,65 e 2,51 vezes, respectivamente) da rosuvastatina, após doses repetidas de A771726. No entanto, não houve impacto aparente deste aumento na exposição da rosuvastatina no plasma na atividade da HMG-CoA redutase. Se utilizados em conjunto, a dose de rosuvastatina não deve exceder 10 mg uma vez por 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 deve ser considerada a redução da dose destes medicamentos.

**Efeito sobre o contraceptivo oral (0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel):** houve um aumento nas médias de C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-24</sub> (1,58 e 1,54 vezes, respectivamente) do etinilestradiol e C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-24</sub> (1,33 e 1,41 vezes, respectivamente) do levonorgestrel após doses repetidas de A771726. Embora não se espere que afete negativamente a eficácia dos contraceptivos orais, deve-se considerar o 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.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### Cuidados de armazenamento

Os comprimidos de leflunomida devem ser armazenados em sua embalagem original e devem ser mantidos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), e protegidos da umidade.

O prazo da validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

**Características físicas e organolépticas** O comprimido de leflunomida 20 mg é revestido, circular, biconvexo e de coloração amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 geralmente iniciado com uma dose de ataque de 100mg uma vez ao dia, durante 3 dias. A omissão da dose de ataque pode reduzir o risco de reações adversas. Para informações adicionais a respeito do uso da dose de ataque em pacientes com artrite reumatoide (vide “Resultados de Eficácia”). 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 é iniciado também 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.

### Populações especiais

**Crianças e Adolescentes:** A leflunomida não é recomendada 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”).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Reação muito comum** ( $\geq 1/10$ )

**Reação comum** ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

**Reação incomum** ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

**Reação rara** ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )

**Reação muito rara** ( $< 1/10.000$ )

**Reação desconhecida** (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### - Sistemas Gastrointestinal e Hepático:

**Comum:** diarreia, náusea, vômitos, anorexia, distúrbios da mucosa oral (por exemplo: estomatite aftosa, ulcerações na boca), dor abdominal, elevação dos parâmetros laboratoriais hepáticos (por exemplo: transaminases, menos frequentemente gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina), colite incluindo colite microscópica.

**Rara:** hepatite, icterícia/colestase

**Muito rara:** dano hepático severo, como insuficiência hepática e necrose hepática aguda, que pode ser fatal; pancreatite.

### - Sistema Cardiovascular:

**Comum:** elevação da pressão sanguínea.

**Desconhecida:** hipertensão pulmonar.

### - Sistema Hematológico e Linfático:

**Comum:** leucopenia com contagem de leucócitos  $> 2 \times 10^9/L$  ( $>2$  g/L);

**Incomum:** anemia, trombocitopenia com contagem de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$  ( $<100$  g/L);

**Rara:** leucopenia com contagem de leucócitos  $< 2 \times 10^9/L$  ( $<2$  g/L), eosinofilia ou pancitopenia.

O uso recente, concomitante ou consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos pode estar associado ao maior risco de efeitos hematológicos.

### - Sistema Nervoso:

**Comum:** cefaleia, vertigem e parestesia;

**Incomum:** distúrbios do paladar e ansiedade;

**Muito rara:** neuropatia periférica.

### - Reações alérgicas, pele e anexos:

**Comum:** reações alérgicas leves (incluindo exantema-maculopapular e outros), prurido, eczema, pele ressecada, aumento da perda de cabelo;

**Incomum:** urticária;

**Muito rara:** reações anafiláticas/anafilactoides severas, síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme grave) e necrólise epidérmica tóxica.

Nos casos relatados não foi possível estabelecer uma relação causal com o tratamento com leflunomida, entretanto esta hipótese não pode ser excluída.

Vasculite, incluindo vasculite cutânea necrotizante. Devido à doença subjacente, uma relação causal não pôde ser estabelecida.

### -Infecção:

**Rara:** infecções severas e sepsis, 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 às infecções, incluindo infecções oportunistas. (vide “Advertências e Precauções”).

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, psoríase pustulosa ou piora da psoríase, reações ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), úlcera cutânea (vide “Advertências e Precauções”).

**-Outras reações:**

**Comum:** perda de peso e astenia;

**Incomum:** hipopotassemia.

Pode ocorrer hiperlipidemia 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 e creatina quinase e pequenas reduções no fosfato.

Foram reportados alguns casos de tenossinovites 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 também é conhecido por estar aumentado com o uso de alguns fármacos imunossupressores.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sinais e 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 “Reações Adversas”). Os eventos adversos mais frequentemente observados foram diarreia, dor abdominal, leucopenia, anemia e elevação nos testes de função hepática.

### **Procedimento em caso de superdose**

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 sadios, 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 CAPD (diálise peritoneal contínua) indicaram que A771726, o metabólito primário de leflunomida, não é dialisável.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**III - DIZERES LEGAIS**

**Reg. MS N° 1.0298.0396**

**Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP n° 10.446**

**CRISTÁLIA – Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.**

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918**

**RISCO PARA GRAVIDEZ.**

**PODE CAUSAR MÁ FORMAÇÃO FETAL**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**



**R\_0396\_03**

**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
20/05/2022	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<p><b>Bula do Paciente:</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p><b>Bula do Profissional:</b> 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções</p> <p>Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Arava (Sanofi Medley), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 14/03/2022</p>	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
21/01/2022	0273750/22-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<p><b>Bula do Paciente:</b> 8- Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p><b>Bula do Profissional:</b> 9. Reações Adversas</p> <p>Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Arava (Sanofi Medley), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 26/10/2021</p>	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
30/03/2021	1215637/21-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de	-	-	-	-	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	30 COM REV X 20 MG

		Texto de Bula – RDC 60/12							
07/02/2019	0118167/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão de bula com destinação institucional	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
04/02/2019	0105105/19-9	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<b>Bula do Paciente:</b> 8- Quais os males que este medicamento pode me causar? <b>Bula do Profissional:</b> 9.Reações Adversas	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
28/11/2016	2529214/16-5	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<b>Bula do Paciente:</b> 3- Quando não devo usar este medicamento? 4- O que devo saber antes de usar este medicamento? <b>Bula do Profissional:</b> 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
25/11/2014	1059041/14-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<b>Bula do Paciente:</b> 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? <b>Bula do Profissional:</b> 2. Resultados de Eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
01/09/2014	0724039/14-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento	VP	30 COM REV X 20 MG

							pode me causar?		
14/07/2014	0557218/14-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<p><b>Bula do Paciente:</b>            3. Quando não devo usar este medicamento?            4. O que devo saber antes de usar este medicamento?            8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p><b>Bula do Profissional:</b>            4. Contraindicações            5. Advertências e Precauções            6. Interações Medicamentosas            9. Reações Adversas</p>	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
30/04/2014	0330790/14-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<p><b>Bula do Paciente:</b>            I- Identificação do medicamento            3. Quando não devo usar este medicamento?            4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p><b>Bula do Profissional:</b>            I- Identificação do medicamento</p>	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
10/04/2014	0273940/14-2	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Arava®(Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da ANVISA em 18/02/2014	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG



**Leflunomida**  
**Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999**

**Comprimidos revestidos**  
**20 mg**

**Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**  
**DESTINAÇÃO INSTITUCIONAL**

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Leflunomida**

**Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999**

### **APRESENTAÇÕES**

Embalagens contendo 1 frasco com 30 comprimidos revestidos de 20 mg de leflunomida.

### **VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

**Cada comprimido revestido contém:**

leflunomida..... 20 mg

excipientes qsp.....1 comprimido revestido

Excipientes: povidona, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

## **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1.INDICAÇÕES**

A leflunomida é indicada para o tratamento da artrite reumatoide ativa, reduzindo os sinais e sintomas, inibindo a destruição das articulações e melhorando as funções físicas e de saúde relacionadas à qualidade de vida.

A leflunomida é também indicada para o tratamento da artrite psoriática ativa.

### **2.RESULTADOS DE EFICÁCIA**

#### **1. Artrite Reumatóide**

A eficácia de leflunomida no tratamento da artrite reumatoide (AR) foi demonstrada em três estudos clínicos controlados mostrando redução dos sinais e sintomas e inibição dos danos estruturais. Em dois destes três estudos clínicos controlados, a eficácia também foi demonstrada na melhora da função física.

Em todos os estudos de monoterapia com leflunomida, uma dose inicial de ataque de 100 mg/dia por três dias só foi utilizada seguida de 20 mg por dia, após estes três primeiros dias de dose de ataque.

#### **US301**

O estudo US301, um estudo placebo-controlado de 2 anos, randomizou 482 pacientes com AR ativa com pelo menos 6 meses de duração para receber 20 mg/dia de leflunomida (n = 182), 7,5 mg/semana de metotrexato aumentando para 15 mg/semana (n = 182) ou placebo (n = 118). Todos os pacientes receberam 1 mg de folato duas vezes ao dia. A análise primária foi realizada após 52 semanas com tratamento cego até 104 semanas.

De maneira geral, 235 dos 508 pacientes randomizados (482 na análise primária de dados e mais 26 pacientes adicionais), continuaram o tratamento duplo-cego por mais 12 meses (98 recebendo leflunomida, 101 recebendo metotrexato e 36 recebendo placebo). A dose de leflunomida continuou com 20 mg /dia e a dose de metotrexato poderia ser aumentada até um máximo de 20 mg/semana. No total, 190 pacientes (83 recebendo leflunomida, 80 recebendo metotrexato e 27 recebendo placebo) completaram os dois anos de tratamento duplo-cego.

#### **MN301/303/305**

O estudo MN301, um estudo placebo-controlado, randomizou 358 pacientes com AR ativa para receber 20 mg/dia de leflunomida (n = 133), 2,0 g/dia de sulfassalazina (n = 133) ou placebo (n = 92). A duração do tratamento foi de 24 semanas. Uma extensão do estudo foi uma continuação opcional do estudo MN301, sem o grupo placebo, resultando em uma comparação de 12 meses de leflunomida e sulfassalazina (estudo MN 303).

Dos 168 pacientes que completaram 12 meses de tratamento nos estudos MN301 e MN303, 146 pacientes (87%) entraram em um estudo de extensão de 1 ano sem o grupo placebo, de tratamento ativo duplo-cego (MN305: 60 recebendo leflunomida, 60 recebendo sulfassalazina e 26 recebendo placebo/sulfassalazina). Os pacientes continuaram com a mesma dose diária de leflunomida ou sulfassalazina que eles estavam tomando quando eles completaram os estudos MN301/303.

Um total de 121 pacientes (53 recebendo leflunomida, 47 recebendo sulfassalazina e 21 recebendo placebo/sulfassalazina) completou os dois anos de tratamento duplo-cego.

#### MN302/304

O estudo MN302, um estudo controlado ativo sem o grupo placebo, randomizou 999 pacientes com AR ativa para receber 20 mg/dia de leflunomida (n = 501) ou 7,5 mg/semana de metotrexato aumentando para 15 mg/semana (n = 498). O suplemento de folato foi usado em 10% dos pacientes. A duração do tratamento foi de 52 semanas.

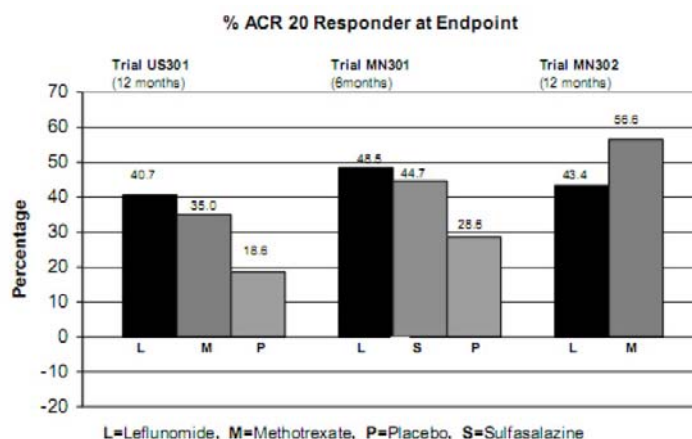
Dos 736 pacientes que completaram as 52 semanas de tratamento no estudo MN302, 612 (83%) entraram no estudo de extensão de 1 ano duplo-cego MN304 (292 recebendo leflunomida, 320 recebendo metotrexato). Os pacientes continuaram recebendo a mesma dose diária de leflunomida ou metotrexato que eles estavam recebendo quando completavam o estudo MN302. Quinhentos e trinta e três pacientes (256 recebendo leflunomida, 277 recebendo metotrexato) completaram os 2 anos de tratamento duplo-cego.

#### a) Sinais e Sintomas da Artrite Reumatoide

O alívio dos sinais e sintomas foi avaliado utilizando-se o Índice de Respondedores ACR20 do *American College of Rheumatology*, composto de medições clínicas, laboratoriais e funcionais da artrite reumatoide. Um “Respondedor ACR20” é um paciente que apresentou uma melhora  $\geq 20\%$ , tanto na contagem de articulações tumefactas como na contagem de articulações dolorosas, além de uma melhora em 3 dos 5 seguintes critérios: avaliação global realizada pelo médico, avaliação global realizada pelo paciente, medição da habilidade funcional [*Modified Health Assessment Questionnaire* (MHAQ)], Escala Visual Analógica de dor e taxa de sedimentação eritrocitária ou proteína C-reativa. Um “Respondedor ACR20 no Desfecho” é um paciente que completou o estudo e foi um “Respondedor ACR20” ao final do estudo.

As taxas do Respondedor ACR20 no desfecho são apresentadas na Figura 1. Estatisticamente, o tratamento com leflunomida foi significativamente superior ao placebo na redução dos sinais e sintomas da AR, segundo a análise de eficácia primária, Respondedor ACR20 no desfecho, nos estudos US301 (desfecho primário de 12 meses) e MN301 (desfecho de 6 meses). As taxas do Respondedor ACR20 no desfecho com tratamento com leflunomida foram consistentes ao longo dos estudos de 6 e 12 meses (41 – 49%). Não foram demonstradas diferenças consistentes entre leflunomida e metotrexato, ou entre leflunomida e sulfassalazina. O efeito do tratamento com leflunomida mostrou-se evidente após 1 mês, estabilizando-se entre os meses 3 – 6 e continuando ao longo do tratamento, conforme apresentado na Figura 2.

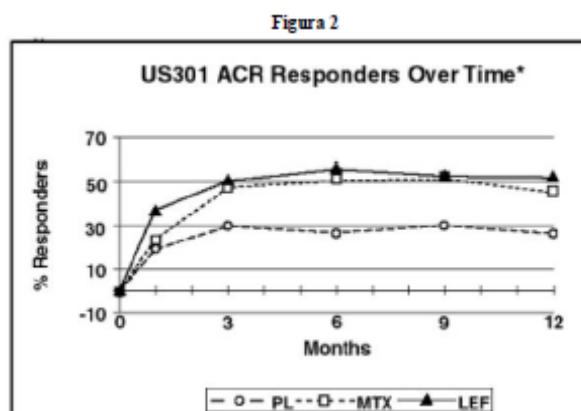
**Figura 1**



Comparações		Intervalo de Confiança 95%	Valor p
US301	Leflunomida vs Placebo	(12,32)	< 0,0001
	Metotrexato vs Placebo	(8,30)	< 0,0001
	Leflunomida vs Metotrexato	(-4,16)	NS
MN301	Leflunomida vs Placebo	(7,33)	0,0026
	Sulfassalazina vs Placebo	(4,29)	0,0121

	Leflunomida vs Sulfassalazina	(-8,16)	NS
MN 302	Leflunomida vs Metotrexato	(-19,-7)	< 0,0001

Figura 2



\*Última observação realizada

Os Respondedores ACR50 e ACR70 são definidos de maneira análoga ao Respondedor ACR20, mas utilizam melhoras de 50% ou 70%, respectivamente (Tabela 1). A alteração média dos componentes individuais do Índice de Respondedores ACR é apresentada na Tabela 2.

Grupo de Estudo e Tratamento	ACR20	ACR50	ACR70
Estudos Placebo-Controlados			
US301 (12 meses)			
Leflunomida (n=178) <sup>1</sup>	52,2 <sup>‡</sup>	34,3 <sup>‡</sup>	20,2 <sup>‡</sup>
Placebo (n=118) <sup>1</sup>	26,3	7,6	4,2
Metotrexato (n=180) <sup>1</sup>	45,6	22,8	9,4
MN301 (6 meses)			
Leflunomida (n=130) <sup>1</sup>	54,6 <sup>‡</sup>	33,1 <sup>‡</sup>	10,0 <sup>§</sup>
Placebo (n=91) <sup>1</sup>	28,6	14,3	2,2
Sulfassalazina (n=132) <sup>1</sup>	56,8	30,3	7,6
Estudos sem grupo placebo			
MN302 (12 meses)			
Leflunomida (n=495) <sup>1</sup>	51,1	31,1	9,9
Metotrexato (n=489) <sup>1</sup>	65,2	43,8	16,4

\* Análise por intenção de tratamento (ITT) utilizando a técnica da Última Observação Realizada (LOCF), para pacientes que interromperam o tratamento precocemente.  
<sup>1</sup> N é o número de pacientes ITT para os quais havia dados adequados disponíveis para cálculo das taxas indicadas.  
<sup>‡</sup> p > 0,001 leflunomida vs. placebo  
<sup>§</sup> p > 0,02 leflunomida vs. placebo

A Tabela 2 apresenta os resultados dos componentes dos critérios de resposta ACR para os estudos US301, MN301 e MN302. O tratamento com leflunomida foi significativamente superior ao placebo em todos os componentes dos critérios de resposta ACR nos estudos US301 e MN301. Além disso, o tratamento com leflunomida foi significativamente superior ao placebo na melhora da rigidez matinal, um indicador da atividade de AR, não incluída nos critérios de resposta ACR. Não foram demonstradas diferenças consistentes entre o tratamento com leflunomida e os comparadores ativos.

Componentes	Estudos Placebo-Controlados		Estudo Não-Placebo Controlado
	US301	MN301 – Não-EUA	MN302 – Não-EUA

	(12 meses)			(6 meses)			(12 meses)	
	Leflunomida	Metotrexato	Placebo	Leflunomida	Sulfassalazina	Placebo	Leflunomida	Metotrexato
Contagem de articulação dolorosa <sup>1</sup>	- 7,7	- 6,6	- 3,0	- 9,7	- 8,1	- 4,3	- 8,3	- 9,7
Contagem de articulação tumefacta <sup>1</sup>	- 5,7	- 5,4	- 2,9	- 7,2	- 6,2	- 3,4	- 6,8	- 9,0
Avaliação global do paciente <sup>2</sup>	- 2,1	- 1,5	0,1	- 2,8	- 2,6	- 0,9	- 2,3	- 3,0
Avaliação global do médico <sup>2</sup>	- 2,8	- 2,4	- 1,0	- 2,7	- 2,5	- 0,8	- 2,3	- 3,1
Função física /desabilidade (MHAQ/HAQ)	- 0,29	- 0,15	0,07	- 0,50	- 0,29	- 0,04	- 0,37	- 0,44
Intensidade da dor <sup>2</sup>	- 2,2	- 1,7	- 0,5	- 2,7	- 2,0	- 0,9	- 2,1	- 2,9
Taxa de sedimentação eritrocitária	- 6,26	- 6,48	2,56	- 7,48	- 16,56	3,44	- 10,12	- 22,18
Proteína C-reativa	- 0,62	- 0,50	0,47	- 2,26	- 1,19	0,16	- 1,86	- 2,45
<b>Não incluído no Índice de Respondedores ACR</b>								
Rigidez matinal (min)	- 101,4	- 88,7	14,7	- 93,0	- 42,4	- 6,8	- 63,7	- 86,6
* Última observação realizada; Alterações negativas indicam melhoras								
<sup>1</sup> Com base na contagem de 28 articulações								
<sup>2</sup> Escala Visual Analógica: 0 = Melhor; 10 = Pior								

### Manutenção do efeito

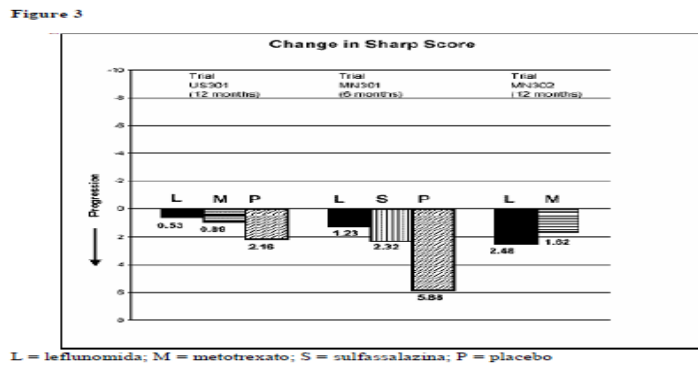
Após completar 12 meses de tratamento, os pacientes que continuaram o tratamento do estudo foram avaliados por 12 meses adicionais, em tratamento duplo-cego (período total de 2 anos de tratamento) nos estudos US301, MN305 e MN304. As taxas de Respondedores ACR nos 12 meses foram mantidas ao longo de 2 anos na maioria dos pacientes que continuaram com um segundo ano de tratamento. A melhora a partir do *baseline* nos componentes individuais dos critérios de resposta ACR também foi mantida na maioria dos pacientes durante o segundo ano do tratamento com leflunomida, em todos os três estudos.

### b) Inibição do dano estrutural

A inibição do dano estrutural comparada ao controle foi avaliada através do Escore Sharp, um escore composto de erosões ao raio-X e redução do espaço articular, nas mãos/pulsos e frente dos pés.

A alteração na progressão da doença estrutural, a partir da linha basal até o desfecho, conforme medida pelo escore Sharp de raio-X, é apresentada na Figura 3. Estatisticamente, o estudo com leflunomida foi significativamente superior ao placebo na inibição da progressão da doença pelo escore de Sharp. Não foram demonstradas diferenças consistentes entre a leflunomida e o metotrexato, ou entre a leflunomida e a sulfassalazina.

Figura 3



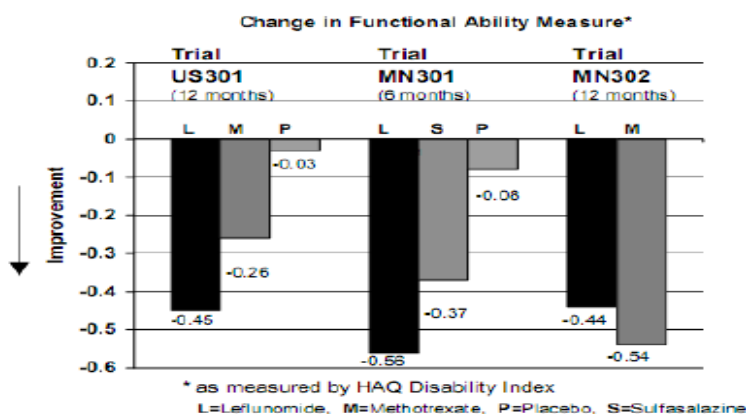
Comparações		Intervalo de Confiança 95%	Valor p
US301	Leflunomida vs Placebo	(-4,0 , -1,1)	0,0007
	Metotrexato vs Placebo	(-2,6 , -0,2)	0,0196
	Leflunomida vs Metotrexato	(-2,3 , 0,0)	0,0499
MN301	Leflunomida vs Placebo	(-6,2 , -1,8)	0,0004
	Sulfasalazina vs Placebo	(-6,9 , 0,0)	0,0484
	Leflunomida vs Sulfasalazina	(-3,3 , 1,2)	NS
MN302	Leflunomida vs Metotrexato	(-2,2 , 7,4)	NS

**c) Melhora na função física**

A melhora na função física foi avaliada utilizando-se o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) e o Formulário resumido de resultados médicos (SF-36). O questionário HAQ avalia a função física de um paciente e o grau de desabilidade. A alteração média na habilidade funcional, a partir da linha basal, medida pelo Índice de Desabilidade HAQ (HAQ DI), nos estudos placebo e ativo controlado de 6 e 12 meses é apresentada na Figura 4. Estatisticamente, o tratamento com leflunomida foi significativamente superior ao placebo na melhora da função física. A superioridade em relação ao placebo foi demonstrada consistentemente em todas as oito subescalas HAQ DI (ações de vestir, levantar-se, comer, andar, higiene, extensão do braço, ato de segurar e atividades) em ambos os estudos placebo-controlados.

O Formulário resumido de resultados médicos (SF-36), um questionário genérico de qualidade de vida relacionada à saúde, trata de maneira adicional à função física. No estudo US301, no mês 12, o tratamento com leflunomida apresentou melhoras estatisticamente significante em comparação ao placebo no escore do sumário do componente físico (PCS).

Figura 4



Comparações		Intervalo de Confiança 95%	Valor p
US301	Leflunomida vs Placebo	(-0,58 , -0,29)	0,0001
	Leflunomida vs Metotrexato	(-0,34 , -0,07)	0,0026
MN301	Leflunomida vs Placebo	(-0,67 , -0,36)	< 0,0001
	Leflunomida vs Sulfassalazina	(-0,33 , -0,03)	0,0163
MN 302	Leflunomida vs Metotrexato	(0,01 , 0,16)	0,0221

### Manutenção do efeito

A melhora na função física demonstrada nos meses 6 e 12 foi mantida por dois anos. Nos pacientes que continuaram a terapia por um segundo ano, essa melhora na função física, medida pelo HAQ e SF-36 (PCS), foi mantida.

### 2. Artrite Psoriática

Pacientes adultos com Artrite Psoriática (PsA) foram randomizados para receber leflunomida ou placebo. A duração do tratamento foi de 6 meses, com dose de 100 mg/dia de leflunomida por três dias, seguida de 20 mg/dia no período restante.

No grupo da leflunomida, dos pacientes totalmente analisáveis (n=186), 59,0% apresentaram uma melhora nos Critérios de Resposta ao Tratamento de Artrite Psoriática (PsARC), tratando-se do desfecho primário, comparada a 29,7% no grupo recebendo placebo (p<0,0001). O PsARC é uma medida que combina uma avaliação global realizada pelo médico, uma autoavaliação global realizada pelo paciente, um escore de articulação dolorosa e um escore de articulação tumefacta. A melhora no PsARC é definida como uma diminuição  $\geq 30\%$  nos escores de articulações e  $\geq 1$  ponto nas avaliações globais.

Para ser considerado um respondedor, o paciente deveria apresentar uma melhora em pelo menos duas das medidas relacionadas acima, sendo uma delas de escore de articulação dolorosa ou tumefacta, e não apresentar piora em nenhuma das quatro medidas (vide **Tabela 3**).

<b>Tabela 3: Alteração Média nos Componentes do Índice de Respondedores PsARC*</b>			
Componentes	Estudo placebo-controlado (6 meses)		
	Leflunomida (n=95)	Placebo (n=91)	Valores de p
Escore de articulação dolorosa *	- 9,1	- 4,6	0,0022
Escore de articulação tumefacta *	- 6,8	- 4,2	0,0013
Avaliação global do médico – com melhora em pelo menos uma categoria <sup>1</sup>	52,6%	34,1 %	< 0,0001
Auto-avaliação global do paciente – com melhora em pelo menos uma categoria <sup>1</sup>	31,6 %	30,8 %	0,0036
* Alterações negativas indicam melhoras			
<sup>1</sup> escala Likert de 5 pontos: 1 = Muito bom; 5 = Muito pobre			

Alterações no Índice de Área e Severidade da Psoríase (PASI) refletem alterações na extensão e severidade das lesões de psoríase, julgadas por eritema, descamação e infiltração. A leflunomida resultou em uma melhora significativa nos escores PASI ao longo das 24 semanas do estudo, em comparação ao grupo placebo, com uma melhora média ( $\pm$  DP) de 22,4% ( $\pm$  51,6%) no grupo da leflunomida, comparada à uma deterioração de 2,2% ( $\pm$  70,4%) no grupo recebendo placebo (p=0,0030). Em comparação com o grupo placebo, uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo recebendo leflunomida apresentou uma redução  $\geq 50\%$  nos escores PASI (PASI 50; 18,9% vs. 30,4%; p=0,050) e uma redução  $\geq 75\%$  nos escores PASI a partir da linha basal (PASI 75; 7,8% vs. 17,4%; p=0,048).

Os eventos adversos observados no estudo clínico realizado em pacientes PsA foram comparáveis aos eventos adversos observados nos estudos clínicos realizados em pacientes com Artrite Reumatoide.

### Exposição durante a gravidez

A leflunomida não deve ser utilizada em gestantes, ou em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando

um método contraceptivo confiável durante o tratamento com leflunomida. A possibilidade de gravidez deve ser descartada antes do início do tratamento com leflunomida. Caso exista qualquer razão de suspeita de gravidez, as pacientes devem ser aconselhadas a notificar seus médicos para realizar um teste de gravidez e, se positivo, discutir os riscos relacionados com o resultado da gravidez. Os procedimentos de eliminação do fármaco para reduzir rapidamente o nível sanguíneo do metabólito ativo da leflunomida podem reduzir o risco ao feto (vide “Contraindicações” e “Gravidez e Lactação”).

Um estudo prospectivo do resultado da gravidez foi conduzido pela Organização dos Especialistas em Informação Teratológica (OTIS) para estimar o risco de defeitos de nascença e outros resultados adversos da gravidez em decorrência da exposição inadvertida à leflunomida no primeiro trimestre da gravidez. As gestantes foram incluídas em um de três grupos: mulheres com diagnóstico de artrite reumatoide que tomaram pelo menos uma dose de leflunomida (n=64), um grupo de comparação com a mesma patologia sem a exposição à leflunomida durante a gravidez (n=108) ou um grupo de comparação de gestantes saudáveis (n=78). A exposição inadvertida de leflunomida durante o primeiro trimestre da gravidez seguido de descontinuação do tratamento com o fármaco, mais um procedimento de “washout” com colestiramina resultou em grandes defeitos estruturais em 5,4% dos nascidos vivos comparado com os dois grupos comparativos (4,2% no grupo de comparação com a mesma patologia e 4,2% no grupo das gestantes saudáveis).

O resultado deste estudo, que foi descontinuado prematuramente devido a uma declinação no recrutamento, não altera a contraindicação inicial do uso de leflunomida durante a gravidez. Em particular, o estudo não lidou com possíveis riscos associados com o uso da leflunomida durante o período completo de desenvolvimento embrionário, uma vez que todos os indivíduos do grupo exposto à leflunomida descontinuaram a medicação após a identificação da gravidez. Aproximadamente todas foram submetidas a pelo menos um procedimento de eliminação do fármaco e a maioria das pacientes não foram expostas a leflunomida por um período maior que três semanas após a concepção.

#### **Estudos pós-comercialização**

Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado avaliou a taxa de resposta de eficácia clínica em pacientes virgens de tratamento com DMARD (n = 121) com início de AR tratado com leflunomida, usando o critério de ACR20 avaliado em três meses como desfecho primário em grupos de tratamento posológico de dose inicial (com e sem dose de ataque).

Durante o período duplo-cego inicial de três dias, dois grupos paralelos receberam 20 mg ou 100 mg de leflunomida com placebo correspondente. O período inicial foi seguido por um período aberto de manutenção de três meses, durante o qual ambos os grupos receberam leflunomida 20 mg ao dia. A eficácia da leflunomida foi confirmada neste estudo, mas nenhum benefício adicional foi observado na população estudada com o uso da dose de ataque. No final do estudo, a taxa de resposta ACR20 foi 58,5% no grupo com a dose de ataque, contra 77,8% no grupo sem dose de ataque (p = 0,025). Para as variáveis secundárias analisadas (ACR50, ACR70, DAS28) não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento em um limite de probabilidade de 0,05. Uma resposta clínica foi observada durante o primeiro mês de tratamento em mais da metade dos pacientes, sem diferença significativa em 30 dias, entre os grupos de tratamento para todos os critérios de eficácia. Os dados de segurança obtidos a partir dos dois grupos de tratamento foram consistentes com o conhecido perfil de segurança de leflunomida, no entanto, a incidência de eventos adversos gastrointestinais e o aumento das enzimas hepáticas tende a ser maior em pacientes recebendo a dose de ataque de 100 mg de leflunomida.

#### **Referências**

Strand V, et al. *Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate*. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med. 1999 Nov;159(21):2542-50

Smolen JS, et al. *Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial*. Lancet. 1999 Jan;353(9149):259-66.

Emery P, et al. *A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2000 Jun;39(6):655-65.

Smolen JS, et al. *A randomized, double-blind study of leflunomide vs sulfasalazine in rheumatoid arthritis 1-year update*. Ann Rheum Dis. 1999; 58(Abstr Suppl): 103. Abs: 397.



Kalden JR, et al. *Multinational Leflunomide Study Group Leflunomide vs sulfasalazine in rheumatoid arthritis 24-month update of a randomized, double-blind study*. Arthritis Rheum. 1999; 42(9 Suppl): S271. Abs: 1202.

Cohen S, et al. *Two-year treatment of active rheumatoid arthritis (RA) with leflunomide (LEF) compared with placebo (PL) or methotrexate (MTX)*. Arthritis Rheum. 1999; 42(9 Suppl): S271. Abs: 1201.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Farmacologia humana

A leflunomida é um agente antirreumático com propriedades antiproliferativas. A leflunomida demonstrou melhorar os sinais e sintomas e reduzir o progresso da destruição das articulações na artrite reumatoide ativa. Nos estudos realizados, a maioria dos pacientes estavam utilizando concomitantemente AINEs ou baixas doses de corticosteroides.

##### Farmacologia animal

Em modelos animais, a leflunomida demonstrou ser efetiva em artrites, outras doenças autoimunes e transplantes. A leflunomida possui características imunomoduladoras/ imunossupressoras, age como agente antiproliferativo e apresenta propriedades anti-inflamatórias.

*In vivo*, a leflunomida é rapidamente e quase completamente metabolizada em seu metabólito ativo (A771726), que é ativo *in vitro* e se presume ser o responsável por toda a ação farmacológica da leflunomida.

Em modelos animais de doenças autoimunes, a leflunomida apresentou os melhores efeitos protetores quando administrada logo na fase inicial da doença. Em modelos animais de rejeição a órgãos transplantados e doença crônica enxerto *versus* hospedeiro, a leflunomida prolongou o tempo de rejeição ou até mesmo reverteu reações de rejeição já instaladas. Além disso, a leflunomida demonstrou atividades anti-inflamatórias, ainda que com atividades analgésica e antipirética fracas ou ausentes. Em um modelo de septicemia experimental, a leflunomida não alterou a resistência de camundongos à infecção por bactérias patogênicas.

#### Mecanismo de Ação

O A771726, metabólito ativo da leflunomida, reduz a progressão das células-alvo atuando em diferentes fases do ciclo celular.

*In vitro*, após a estimulação da mitose, o metabólito ativo A771726 inibe a proliferação de células T e a síntese de DNA. O metabólito ativo inibe também a proliferação estimulada por mitose de células mononucleadas de sangue periférico humano e a proliferação de linhagens de células humanas e murinas de forma dose-dependente.

Esta atividade antiproliferativa é revertida pela adição de uridina na cultura celular, indicando que o A771726 age na biossíntese de pirimidina. Estudos de ligação utilizando substâncias radiomarcadas demonstraram que o metabólito ativo se liga e inibe a enzima humana di-hidroorotato desidrogenase (DHODH).

Em conjunto, estes dados sugerem que *in vivo*, as concentrações plasmáticas alcançáveis em pacientes recebendo a leflunomida podem inibir a síntese "de novo" de pirimidina em linfócitos e outras células com alta velocidade de divisão.

Além disso, foi relatado que o A771726 é capaz de inibir a enzima tirosina quinase, *in vitro* e *in vivo*. A atividade *in vitro* não parece ser mediada diretamente através de inibição enzimática, ocorrendo somente em concentrações bem mais altas do que as necessárias para a inibição da di-hidroorotato desidrogenase.

#### Propriedades Farmacocinéticas

A leflunomida é rapidamente convertida no seu metabólito ativo (A771726), através de metabolismo de primeira passagem na parede intestinal e fígado. Não foi detectada leflunomida inalterada no plasma, urina ou fezes em um estudo realizado com leflunomida radiomarcada com C<sup>14</sup>, em três voluntários saudáveis. Em outros estudos, as concentrações de leflunomida inalterada detectadas no plasma foram raramente detectadas,

na ordem de ng/mL. O único metabólito plasmático radiomarcado detectado foi o A771726. Este metabólito é responsável por praticamente toda a atividade *in vivo* de leflunomida.

### Absorção

Os dados de excreção gerados através de estudos com C<sup>14</sup> indicaram que pelo menos cerca de 82 a 95% da dose é absorvida. O tempo para atingir o pico de concentração plasmática do A771726 é muito variável. Os picos plasmáticos podem ocorrer entre 1 e 24 horas após administração única.

A leflunomida pode ser administrada com alimentos, uma vez que a extensão da absorção é comparável tanto nos estados de jejum ou pós-alimentação.

Devido à longa meia-vida do metabólito ativo (aproximadamente 2 semanas), uma dose de ataque de 100 mg, durante 3 dias, foi utilizada nos estudos clínicos para facilitar a rápida obtenção do estado de equilíbrio do A771726. Estima-se que, sem o recurso da dose de ataque, seriam necessários aproximadamente 2 meses de administração de leflunomida para atingir o estado de equilíbrio. Em estudos que utilizaram doses múltiplas de leflunomida em pacientes com artrite reumatoide, os parâmetros farmacocinéticos do A771726 permaneceram lineares dentro da faixa de variação de dose de 5 a 25 mg. Nestes estudos, o efeito clínico foi estreitamente relacionado à concentração plasmática do A771726 e às doses diárias de leflunomida. Na dose de 20 mg/dia, a concentração plasmática média do A771726 no estado de equilíbrio é de aproximadamente 35 µg/mL. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio acumulam aproximadamente 33 a 35 vezes mais metabólito ativo quando comparado à administração de dose única.

### Distribuição

Em humanos, o A771726 é extensivamente ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. A fração não ligada corresponde a aproximadamente 0,62%.

A ligação do A771726 varia linearmente conforme a concentração terapêutica, apresentando-se levemente reduzida e mais instável no plasma de pacientes com artrite reumatoide ou insuficiência renal crônica.

A ampla ligação do A771726 às proteínas plasmáticas pode levar ao deslocamento de outros medicamentos altamente ligados a estas proteínas. Entretanto, estudos "*in vitro*" de interação de ligação às proteínas plasmáticas com varfarina em concentrações clinicamente relevantes, não demonstraram nenhuma interação entre a varfarina e o A771726. Estudos similares demonstraram que o ibuprofeno e o diclofenaco não foram capazes de deslocar o A771726 das proteínas plasmáticas, enquanto que a fração não ligada do metabólito ativo aumentou cerca de 2 a 3 vezes na presença de tolbutamida. O A771726 foi capaz de deslocar tanto o ibuprofeno quanto o diclofenaco e a tolbutamida, porém a fração não ligada destes fármacos aumentou apenas de 10 a 50%. Não existem indicações da relevância clínica destes efeitos. O A771726 tem um volume aparente de distribuição baixo (aproximadamente 11L), o que é consistente com sua extensiva ligação às proteínas plasmáticas. Não existe absorção diferenciada pelos eritrócitos.

### Metabolismo

A leflunomida é metabolizada ao metabólito ativo primário (A771726) e vários outros metabólitos secundários, incluindo TFMA (4-trifluormetilnilina). A biotransformação metabólica da leflunomida em A771726 e o metabolismo subsequente do A771726 não são controlados por uma única enzima e demonstraram ocorrer em frações celulares microsomais e citossólicas. Estudos de interações utilizando cimetidina (inibidor inespecífico do citocromo P450) e rifampicina (indutor inespecífico do citocromo P450) demonstraram que *in vivo*, estes sistemas enzimáticos estão envolvidos na metabolização da leflunomida somente numa pequena extensão.

### Eliminação

A eliminação do metabólito ativo é lenta e caracterizada por um *clearance* aparente de cerca de 31 mL/h. A meia-vida de eliminação nos pacientes é de aproximadamente 2 semanas. Após a administração de uma dose radiomarcada de leflunomida, radioatividade foi excretada igualmente nas fezes, provavelmente devido à eliminação biliar, e na urina. O A771726 continuou sendo detectado na urina e nas fezes até 36 dias após administração única. Os principais metabólitos urinários foram glucoronídeos derivados da leflunomida (principalmente nas amostras coletadas no período de 0 a 24 horas) e um derivado do ácido oxanílico do metabólito ativo. O principal componente fecal foi o A771726.

Foi demonstrado no homem que a administração de uma suspensão oral de carvão ativado ou colestiramina leva a um aumento rápido e significativo da taxa de eliminação do A771726 e consequentemente redução das suas concentrações plasmáticas.

Este fato parece ser explicado pelo mecanismo de diálise gastrointestinal e/ou pela interrupção da reciclagem entero-hepática.

#### **Parâmetros farmacocinéticos na insuficiência renal**

A leflunomida foi administrada em dose única oral de 100 mg a três pacientes em hemodiálise e três pacientes em diálise peritoneal contínua.

A farmacocinética do A771726 em pacientes em CAPD (diálise peritoneal contínua) pareceu ser similar à encontrada em voluntários saudáveis. Uma eliminação mais rápida do A771726 foi observada em pacientes sob hemodiálise, a qual não foi em decorrência da extração do fármaco no dialisado, mas sim devido ao deslocamento da ligação à proteína. Análise cinética da população total desses 6 pacientes demonstrou que, embora o *clearance* do A771726 esteja aumentado em aproximadamente 2 vezes, a meia-vida terminal de eliminação é similar àquela encontrada em indivíduos saudáveis, visto que o volume de distribuição também está aumentado.

#### **Parâmetros farmacocinéticos na insuficiência hepática**

Não existem dados disponíveis sobre o tratamento de pacientes com insuficiência hepática. O metabólito ativo A771726 é extensivamente ligado às proteínas plasmáticas e eliminado através de metabolismo hepático e secreção biliar. Estes processos podem ser afetados por alteração hepática.

#### **Influência da idade**

A farmacocinética em crianças e adolescentes não foi estudada. Até o momento, os dados farmacocinéticos em idosos (>65 anos) são limitados, mas consistentes com a farmacocinética em pacientes adultos jovens.

#### **Fumantes**

A análise farmacocinética de uma população durante os estudos de Fase III, indicou que os fumantes tiveram 38% de aumento nos valores do *clearance* em relação aos não-fumantes; entretanto, nenhuma diferença na eficácia clínica foi observada entre os fumantes e não-fumantes.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

A leflunomida é contraindicada em pacientes que apresentam hipersensibilidade à leflunomida, teriflunomida ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

A leflunomida é contraindicada também para mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar e não estejam utilizando métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com leflunomida ou que após o tratamento estejam com níveis plasmáticos do metabólito ativo (A771726) acima de 0,02 mg/L. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes de se iniciar o tratamento.

#### **Categoria de risco na gravidez: X.**

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

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Geral**

Devido à meia-vida prolongada do metabólito ativo da leflunomida A771726, reações adversas podem ocorrer ou persistir mesmo após a interrupção do tratamento com leflunomida (vide “Reações Adversas”).

Caso ocorra uma reação adversa severa com leflunomida, ou se por qualquer outra razão for necessário eliminar rapidamente o A771726 do organismo, deve-se iniciar 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 A771726 (vide “Superdose”).

A coadministração de teriflunomida com leflunomida não é recomendada, uma vez que a leflunomida é o composto de origem da teriflunomida.

### **Sistema Hepático**

A 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, A771726, 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.

Deve-se monitorar o nível de TGP 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.

As diretrizes para ajuste posológico ou interrupção do tratamento com base na severidade e persistência da elevação de TGP estão descritas abaixo:

Para elevações confirmadas dos níveis de 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 dos níveis de TGP entre 2 a 3 vezes o LSN persistirem ou caso se confirmem elevações de 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 de A771726.

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**

Em pacientes com anemia preexistente, 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 é aumentado (vide “Interações Medicamentosas”).

Antes do início do tratamento com leflunomida deve-se 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.

Os pacientes descritos abaixo devem ser submetidos ao monitoramento hematológico frequente (hemograma completo, incluindo leucograma e contagem de plaquetas):

- 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.

Ver o item “Superdose” para ações a serem seguidas em caso de reações hematológicas severas.

Devido ao potencial imunossupressor, embora não exista experiência clínica, 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. Caso ocorra uma infecção grave, pode ser necessário interromper o tratamento com leflunomida e utilizar procedimentos de eliminação do fármaco (vide “Superdose”).

**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.**

Antes de iniciar o tratamento, todos os pacientes devem ser avaliados para diagnóstico de tuberculose (ativos e inativos – “latente”), de acordo com as recomendações locais. Pacientes com história de tuberculose devem ser cuidadosamente monitorados devido à possibilidade de reativação da infecção.

#### **Sistema Respiratório**

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**

Foram relatados casos de neuropatia periférica em pacientes submetidos a tratamento com leflunomida. A maioria dos pacientes apresentou melhora após a descontinuação do tratamento com leflunomida, porém alguns deles apresentaram sintomas persistentes. Idade superior a 60 anos, medicações neurotóxicas concomitantes e diabetes podem aumentar o risco de neuropatia periférica. Se o paciente em tratamento com leflunomida desenvolver neuropatia periférica, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com leflunomida e realizado os procedimentos de eliminação do fármaco (vide “Superdose”).

#### **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 (A771726) às proteínas plasmáticas.

#### **Reações Cutâneas**

Casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foram relatados em pacientes tratados com leflunomida (vide “Reações Adversas”). Se um paciente que está usando leflunomida desenvolve qualquer uma destas condições cutâneas, a terapia deve ser interrompida e os procedimentos de eliminação do medicamento devem ser iniciados imediatamente (vide “Superdose”).

Úlceras cutâneas podem ocorrer em pacientes durante a terapia com leflunomida. Se houver suspeita de úlcera de pele associada à leflunomida ou se as úlceras de pele persistirem apesar da terapia apropriada, deve-se considerar a descontinuação da leflunomida e um procedimento completo de eliminação do medicamento. A decisão de retomar a leflunomida após úlceras cutâneas deve ser baseada no julgamento clínico de cicatrização adequada da ferida.

#### **Pressão Sanguínea**

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 Lactação**

##### **Uso em Mulheres com Possibilidade de Engravidar**

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar os riscos do uso de leflunomida em mulheres grávidas. Entretanto, o metabólito ativo da leflunomida, A771726, mostrou ser teratogênico em ratas e coelhas e pode causar dano fetal em humanos.

O uso de leflunomida é contraindicado em mulheres grávidas ou mulheres com possibilidade de engravidar que não estejam utilizando métodos contraceptivos adequados (vide “Interações Medicamentosas”) durante o

tratamento e enquanto os níveis plasmáticos do metabólito ativo A771726 forem superiores a 0,02 mg/L. Deve-se excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com leflunomida.

A paciente deve ser informada que caso haja qualquer suspeita de gravidez, como por exemplo, atraso na menstruação, o médico deve ser notificado imediatamente para que seja realizado um teste de gravidez. Em caso de resultado positivo, o médico e a paciente devem discutir juntos os riscos da gravidez. A rápida diminuição da concentração sanguínea do A771726, através do procedimento de eliminação do fármaco, descrito abaixo, pode reduzir os riscos para o feto com relação à 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 A771726.

Em ambos os casos, a concentração plasmática do A771726 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 de metabólito ativo 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 de A771726 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 de A771726 são inferiores a 0,02 mg/L através de dois testes isolados com intervalo mínimo de 14 dias.

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.

O risco de má formação 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 estão descritos no item “Propriedades Farmacodinâmicas”.

#### **Categoria de risco na gravidez: X.**

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

**Lactação:** Estudos com animais indicam que a leflunomida e seus metabólitos são excretados no leite materno, não sendo conhecido, entretanto, se a sua excreção ocorre ou não em humanos. Não é recomendado, portanto, que lactantes amamentem seus filhos durante o tratamento com leflunomida. A decisão de se iniciar o tratamento ou de se amamentar deve ser baseada na importância do medicamento para a mãe.

#### **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 Lactação”).

##### **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.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

##### **Toxicidade aguda**

Foram estudados dados sobre a toxicidade aguda da leflunomida, administrada via oral e intraperitoneal em ratos e camundongos. O valor da DL50 para administração oral variou de 200 a 500 mg/Kg em camundongos e de 100 a 250 mg/Kg em ratos. Após a administração intraperitoneal, o valor da DL50 foi de aproximadamente 400 mg/Kg em camundongos e entre 200 e 400 mg/kg em ratos.

##### **Toxicidade crônica**

A administração oral repetida de leflunomida em doses de 0,5 e 0,8 mg/Kg/dia em ratos e cães, respectivamente, por um período de até 6 meses, revelou ausência de efeito.

Doses maiores, entretanto, causaram alterações patológicas em ratos, tais como: hipoplasia da medula óssea, redução da trombocitopoiese esplênica, atrofia do timo, hemorragias no sistema gastrointestinal e outros tecidos e óbito.

Em doses iguais ou superiores a 1 mg/Kg/dia, foram constatadas anemia e eritropoiese esplênica extramedular. Em cães, foram observados os parâmetros de eritrócitos reduzidos e presença de corpos de Heinz e/ou corpos de Howell-Jolly, hematopoiese extramedular e hemossiderose. Ocorreram óbitos entre os cães que receberam 8 mg/Kg/dia.

Devido à sua atividade farmacodinâmica, a leflunomida inibe a proliferação e diferenciação celular. De acordo com este fato, foram encontrados efeitos sobre os órgãos reprodutivos de camundongos durante estudos de administração repetida utilizando-se altas doses de leflunomida (com 30 mg/Kg de peso corpóreo, os camundongos apresentaram degeneração e atrofia de testículos, próstata e vesícula seminal; com 100 mg/Kg de peso corpóreo, ocorreram atrofia de útero e ovário). Em um estudo, com duração de 3 meses em cães, foi observada redução da próstata e da massa testicular no grupo recebendo altas doses (8 mg/kg de peso corpóreo).

##### **Mutagenicidade**

A leflunomida não foi mutagênica no teste de Ames, teste de síntese de DNA indeterminada ou no teste de mutação do gene HGPRT. Além disso, a leflunomida não foi clastogênica no teste do micronúcleo de camundongos *in vivo* e teste de citogenicidade em células da medula óssea de hamster chinês.

Entretanto, o 4-trifluormetilnilina (TFMA), um metabólito secundário da leflunomida, apresentou resultado positivo de mutagenicidade no teste de Ames, no teste de mutação do gene HGPRT e foi clastogênica no teste *in vitro* de aberrações cromossômicas de células de hamster chinês. O TFMA não demonstrou ser clastogênico nos testes citogenéticos *in vivo* com células da medula óssea de hamster chinês ou com micronúcleos de camundongos.

##### **Carcinogenicidade**

Não foi observada nenhuma evidência de que a leflunomida possua características carcinogênicas em um bioestudo com duração de 2 anos realizado em ratos, utilizando-se a dose máxima tolerada de 6 mg/Kg (aproximadamente 1/40 da exposição sistêmica máxima baseada na AUC). Entretanto, camundongos machos exibiram aumento da incidência de linfomas durante um bioestudo com 2 anos de duração, com administração oral de doses de 15 mg/Kg (a mais alta dose estudada: 1,7 da exposição sistêmica máxima baseada na AUC). Durante o mesmo estudo, foi observado aumento dose-relacionado da incidência de adenoma bronco-alveolar e carcinomas a partir de doses de 1,5 mg/Kg (aproximadamente 1/10 da exposição sistêmica máxima baseada na AUC) em camundongos fêmeas. O significado destas observações em camundongos, relacionado ao uso clínico da leflunomida, ainda não é conhecido.

##### **Antigenicidade**

A leflunomida não mostrou ser antigênica no teste de anafilaxia sistêmica ativa e cutânea passiva em cobaias e demonstrou ausência de propriedades sensibilizantes.

### **Teratogenicidade**

O metabólito ativo da leflunomida é teratogênico em ratas e coelhas. A leflunomida, quando administrada por via oral em ratas durante a organogênese, em doses de 15 mg/Kg, foi teratogênica (mais notavelmente anoftalmia ou microftalmia e hidrocefalia).

A exposição sistêmica das ratas nesta dose foi aproximadamente 1/10 da exposição sistêmica máxima humana, baseada na AUC. Sob estas condições de exposição, a leflunomida também causou diminuição do peso corpóreo materno e aumento do número de óbitos fetais, diminuindo o peso corpóreo dos fetos sobreviventes.

Em coelhas, o tratamento oral com 10 mg/Kg de leflunomida durante a organogênese resultou em esternebras fundidas e displásicas. O nível de exposição nesta dose foi praticamente equivalente ao nível máximo de exposição humana, baseado na AUC. Na dose de 1 mg/Kg, a leflunomida não foi teratogênica em ratas e coelhas.

Quando ratas foram tratadas com uma dose de 1,25 mg/Kg de leflunomida, iniciada 14 dias antes da reprodução e mantida até o final da lactação, os filhotes apresentaram diminuição marcante (>90%) na taxa de sobrevivência pós-natal. A exposição sistêmica com esta dose correspondeu a aproximadamente 1/100 do nível de exposição humana, baseada na AUC.

**Este medicamento contém lactose.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Se o paciente já estiver utilizando anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e/ou corticosteroides de baixa dosagem, 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 hepatotóxicas (incluindo álcool), hematotóxicas ou imunossupressoras. 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 pacientes com artrite reumatoide com coadministração de leflunomida (10 a 20 mg por dia) com metotrexato (10 a 25 mg por semana), observou-se elevação de 2 a 3 vezes nas enzimas hepáticas em 5 dos 30 pacientes. Estas elevações normalizaram-se em dois pacientes mantendo-se a administração dos dois fármacos e em três 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 de 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, quando leflunomida e varfarina foram coadministradas. A interação farmacodinâmica com varfarina foi observada com 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).

### **Alimento**

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

### **Efeito de outros medicamentos sobre a leflunomida**

Estudos de inibição *in vitro* em microsomas hepáticos humanos sugerem que o citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C19 e 3A4 estão envolvidos no metabolismo da leflunomida. Um estudo de interação *in vivo* com leflunomida e cimetidina (inibidor fraco inespecífico do citocromo P450 (CYP)) não demonstrou interação significativa sobre a



exposição do A771726.

A administração concomitante de uma dose única de leflunomida em indivíduos recebendo doses múltiplas de rifampicina (indutor inespecífico do citocromo P450) aumentou os níveis máximos de A771726 em aproximadamente 40%, enquanto que a AUC (área sob a curva) não foi significativamente alterada. O mecanismo deste efeito não é claro. Deve-se considerar o potencial de aumento dos níveis de leflunomida com doses múltiplas em pacientes recebendo concomitantemente leflunomida e rifampicina.

A administração de colestiramina ou carvão ativado provoca a diminuição rápida e significativa da concentração plasmática de A771726. O mecanismo parece ser a interrupção do ciclo entero-hepático e/ou a diálise gastrointestinal do A771726 (vide “Gravidez e Lactação” e “Superdose”).

#### **Efeito da leflunomida sobre outros medicamentos**

**Substratos BCRP (proteína resistente ao câncer de mama):** apesar de uma interação farmacocinética com um substrato BCRP (rosuvastatina) ter sido observada com o A771726 (vide estudo abaixo), 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) em 12 pacientes.

Estudos de interação *in vivo* não demonstraram interações medicamentosas significativas entre leflunomida e contraceptivos orais trifásicos.

Em um estudo, no qual a leflunomida foi administrada juntamente a um contraceptivo oral trifásico contendo 30 µg de etinilestradiol a voluntárias saudáveis, não houve redução da atividade do contraceptivo e a farmacocinética do A771726 esteve dentro dos valores previstos. Uma interação farmacocinética com contraceptivos orais foi observada com A771726 (vide estudo abaixo).

Os seguintes estudos de interação farmacocinética e farmacodinâmica foram realizados com A771726 (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 nas médias de C<sub>max</sub> e AUC (1,7 e 2,4 vezes, respectivamente) da repaglinida, após administração de doses repetidas de A771726, sugerindo que o A771726 é um inibidor de CYP2C8 *in vivo*. Portanto, uma vez que pode ter maior exposição, é recomendado o monitoramento de pacientes com o uso concomitante de medicamentos metabolizados pelo CYP2C8, como a repaglinida, paclitaxel, pioglitazona ou rosiglitazona.

**Efeito sobre a cafeína (substrato CYP1A2):** doses repetidas de A771726 diminuíram as médias de C<sub>max</sub> e AUC da cafeína (substrato CYP1A2) em 18% e 55%, respectivamente, sugerindo que o A771726 pode ser um indutor fraco do CYP1A2 *in vivo*. Portanto, medicamentos metabolizados pelo CYP1A2 (como a duloxetine, 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 nas médias de C<sub>max</sub> e AUC (1,43 e 1,54 vezes, respectivamente) do cefaclor, doses repetidas seguidas de A771726 sugerem que o A771726 é um inibidor do OAT3 *in vivo*. 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 nas médias de C<sub>max</sub> e AUC (2,65 e 2,51 vezes, respectivamente) da rosuvastatina, após doses repetidas de A771726. No entanto, não houve impacto aparente deste aumento na exposição da rosuvastatina no plasma na atividade da HMG-CoA redutase. Se utilizados em conjunto, a dose de rosuvastatina não deve exceder 10 mg uma vez por dia. Para outros substratos da BCRP (por exemplo, metotrexato, topotecana, sulfasalazina, 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 deve ser considerada a redução da dose destes medicamentos.

**Efeito sobre o contraceptivo oral (0,03 mg de etinilestradiol e 0,15 mg de levonorgestrel):** houve um aumento nas médias de C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-24</sub> (1,58 e 1,54 vezes, respectivamente) do etinilestradiol e C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-24</sub> (1,33 e 1,41 vezes, respectivamente) do levonorgestrel após doses repetidas de A771726. Embora não se espere que afete negativamente a eficácia dos contraceptivos orais, deve-se considerar o 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.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

### **Cuidados de armazenamento**

Os comprimidos de leflunomida devem ser armazenados em sua embalagem original e devem ser mantidos em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), e protegidos da umidade.

O prazo da validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

**Características físicas e organolépticas** O comprimido de leflunomida 20 mg é revestido, circular, biconvexo e de coloração amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

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 geralmente iniciado com uma dose de ataque de 100mg uma vez ao dia, durante 3 dias. A omissão da dose de ataque pode reduzir o risco de reações adversas. Para informações adicionais a respeito do uso da dose de ataque em pacientes com artrite reumatoide (vide “Resultados de Eficácia”). 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 é iniciado também 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.

### **Populações especiais**

**Crianças e Adolescentes:** A leflunomida não é recomendada 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”).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Reação muito comum** ( $\geq 1/10$ )

**Reação comum** ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

**Reação incomum** ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ )

**Reação rara** ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ )

**Reação muito rara** ( $< 1/10.000$ )

**Reação desconhecida** (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

### - Sistemas Gastrointestinal e Hepático:

**Comum:** diarreia, náusea, vômitos, anorexia, distúrbios da mucosa oral (por exemplo: estomatite aftosa, ulcerações na boca), dor abdominal, elevação dos parâmetros laboratoriais hepáticos (por exemplo: transaminases, menos frequentemente gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubina), colite incluindo colite microscópica;

**Rara:** hepatite, icterícia/colestase;

**Muito rara:** dano hepático severo, como insuficiência hepática e necrose hepática aguda, que pode ser fatal; pancreatite.

### - Sistema Cardiovascular:

**Comum:** elevação da pressão sanguínea;

**Desconhecida:** hipertensão pulmonar.

### - Sistema Hematológico e Linfático:

**Comum:** leucopenia com contagem de leucócitos  $> 2 \times 10^9/L$  ( $>2$  g/L);

**Incomum:** anemia, trombocitopenia com contagem de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$  ( $<100$  g/L);

**Rara:** leucopenia com contagem de leucócitos  $< 2 \times 10^9/L$  ( $<2$  g/L), eosinofilia ou pancitopenia.

O uso recente, concomitante ou consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos pode estar associado ao maior risco de efeitos hematológicos.

### - Sistema Nervoso:

**Comum:** cefaleia, vertigem e parestesia;

**Incomum:** distúrbios do paladar e ansiedade;

**Muito rara:** neuropatia periférica.

### - Reações alérgicas, pele e anexos:

**Comum:** reações alérgicas leves (incluindo exantema maculopapular e outros), prurido, eczema, pele ressecada, aumento da perda de cabelo;

**Incomum:** urticária;

**Muito rara:** reações anafiláticas/anafilactoides severas, síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme grave) e necrólise epidérmica tóxica.

Nos casos relatados não foi possível estabelecer uma relação causal com o tratamento com leflunomida, entretanto esta hipótese não pode ser excluída.

Vasculite, incluindo vasculite cutânea necrotizante. Devido à doença subjacente, uma relação causal não pôde ser estabelecida.

### -Infecção:

**Rara:** infecções severas e sepsis, que podem ser fatais.

A maioria dos casos relatados foi confundido 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 às infecções, incluindo infecções oportunistas. (vide “Advertências e Precauções”).

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, psoríase pustulosa ou piora da psoríase, reações ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), úlcera cutânea (vide “Advertências e Precauções”).

**-Outras reações:**

**Comum:** perda de peso e astenia;

**Incomum:** hipopotassemia.

Pode ocorrer hiperlipidemia 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 e creatina quinase e pequenas reduções no fosfato.

Foram reportados alguns casos de tenossinovites 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, também é conhecido por estar aumentado com o uso de alguns fármacos imunossupressores.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sinais e 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 “Reações Adversas”). Os eventos adversos mais frequentemente observados foram diarreia, dor abdominal, leucopenia, anemia e elevação nos testes de função hepática.

### **Procedimento em caso de superdose**

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 sadios, 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 CAPD (diálise peritoneal contínua), indicaram que A771726, o metabólito primário de leflunomida, não é dialisável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**III - DIZERES LEGAIS**

Reg. MS Nº 1.0298.0396

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

**CRISTÁLIA – Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.**

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

**RISCO PARA GRAVIDEZ.**

**PODE CAUSAR MÁ FORMAÇÃO FETAL**

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

**VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO**



R\_0396\_03

**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
20/05/2022	-	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<p><b>Bula do Paciente:</b> 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p><b>Bula do Profissional:</b> 2. Resultados de eficácia 5. Advertências e precauções</p> <p>Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Arava (Sanofi Medley), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 14/03/2022</p>	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
21/01/2022	0273750/22-4	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<p><b>Bula do Paciente:</b> 8- Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p><b>Bula do Profissional:</b> 9. Reações Adversas</p> <p>Itens alterados para adequação à Bula Padrão de Arava (Sanofi Medley), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 26/10/2021</p>	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG
30/03/2021	1215637/21-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de	-	-	-	-	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	30 COM REV X 20 MG

		Texto de Bula – RDC 60/12							
07/02/2019	0118167/19-0	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão de bula com destinação institucional	VP/VPS	30 COM REV X 20 MG