



• Procedimento de washout

Iniciar o procedimento de washout (ver secção “Procedimento de washout ”), que permite evitar o período de espera de 2 anos. Tanto a colestiramina como o carvão ativado podem influenciar a absorção de estrogénios e progestagénios, pelo que é recomendada a utilização de métodos contraceptivos alternativos aos contraceptivos orais durante o período de washout.

Se não for possível realizar o procedimento de washout, um período de espera de 2 anos sob contraceção segura é necessário após descontinuação do tratamento e antes de engravidar.

• Testes no final do período de washout

Devem ser realizados 2 testes separados por um intervalo de pelo menos 14 dias.

- Se o resultado dos 2 testes for <0.02mg/L (0.02µg/mL) não é necessário nenhum procedimento adicional. Deve ser respeitado, no entanto, um período de espera de um mês e meio entre o primeiro resultado < 0.02mg/L e a fertilização.
- Se o resultado de qualquer um dos testes for >0.02mg/L (0.02µg/mL), o procedimento de washout deve ser realizado novamente, com 2 testes separados por um intervalo de pelo menos 14 dias .
Entre a primeira ocorrência de uma concentração plasmática inferior a 0,02mg/L e a fertilização deve respeitar-se um período de espera de um mês e meio.

Homens

Existe a possibilidade de toxicidade fetal mediada pelo homem, pelo que deve ser assegurada uma contraceção efetiva durante o tratamento com este medicamento.
Para os homens que desejam ter um filho deve ser considerado o mesmo procedimento de washout recomendado para as mulheres.
Entre a primeira ocorrência de uma concentração plasmática inferior a 0,02mg/L e a fertilização deve respeitar-se um período de espera de três meses.

Serviço de aconselhamento Ad hoc

Está disponível um serviço de aconselhamento para fornecer informação sobre os laboratórios que analisam os níveis plasmáticos de leflunomida. Contacte, por favor, a Sanofi para obter mais informação sobre este serviço (Telefone: 21 358 94 00).

PROCEDIMENTO DE WASHOUT

É de esperar que os níveis plasmáticos do metabolito ativo da leflunomida, A771726 estejam acima de 0,02 mg/L por um período prolongado. Previsivelmente, a concentração desce para valores inferiores a 0,02 mg/L cerca de 2 anos após interrupção do tratamento. O procedimento de washout descrito na tabela abaixo é recomendado para acelerar a eliminação do metabolito A771726 quando este precisa ser rapidamente eliminado do organismo.

SITUAÇÕES QUE LEVAM A UM PROCEDIMENTO DE WASHOUT	PROTOCOLO DE WASHOUT
Reações hepáticas e hematológicas graves	Após descontinuação do tratamento: <ul style="list-style-type: none">• Colestiramina 8g 3 vezes ao dia (24g por dia) durante 11 dias Em 3 voluntários saudáveis uma dose de 8g de colestiramina 3 vezes ao dia durante 24 horas reduziu os níveis plasmáticos do metabolito ativo A771726 em aproximadamente 40% em 24 horas e 49% a 65% em 48 horas.
Infeções graves não controladas (p.ex.: sepsis)	
Gravidez inesperada ou intenção em engravidar	
Outras situações: <ul style="list-style-type: none">• Reações da pele e/ou mucosas (p.ex.: estomatite ulcerosa), com suspeita de reações graves tais como síndrome de Stevens Johnson ou necrose epidérmica tóxica• Após descontinuação do tratamento e mudança para outro MARMD (p.ex.: metotrexato) que possa aumentar a possibilidade de riscos adicionais• Qualquer outra razão que exija uma rápida eliminação do metabolito ativo do medicamento	Ou <ul style="list-style-type: none">• 50g de carvão em pó ativado 4 vezes por dia (200g por dia) durante 11 dias A administração de carvão ativado (pó para suspensão) oralmente ou por sonda nasogástrica (50g a cada 6 horas durante 24 horas) mostrou uma redução dos níveis plasmáticos do metabolito ativo A771726 de 37% em 24 horas e 48% em 48 horas. Após o final do procedimento, deve ser confirmada a redução dos níveis plasmáticos de A771726 para valores inferiores a 0,02mg/L. A duração do protocolo de washout pode ser modificada de acordo com variáveis clínicas ou laboratoriais.

Notifique quaisquer suspeitas de reações adversas a Arava para:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P.:
Formulário online do Portal RAM disponível no site do INFARMED, I.P. em: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (preferencialmente) ou: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos | Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53 | 1749-004 Lisboa
Telefone: 21 798 71 40/41 | Fax: 21 798 73 97 E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt
Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Empreendimento Lagoas Park - Edifício 7 Piso 3 2740-244 Porto Salvo
Telefone: 21 358 94 00 / Fax: 21 358 96 09 / E-mail: PT-farmacovigilancia@sanofi.com



Informação
de Segurança
para o Médico

O Arava® (leflunomida) é um “medicamento antirreumático modificador da doença” (MARMD) indicado no tratamento de doentes adultos com artrite reumatoide ativa ou artrite psoriática ativa.

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

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

Os riscos mais importantes que deve ter em consideração ao prescrever incluem:

- Risco de hepatotoxicidade, incluindo casos muito raros de lesão hepática grave que podem ser fatais
- Risco de hematotoxicidade, incluindo casos raros de pancitopenia, leucopenia, eosinofilia e casos muito raros de agranulocitose
- Risco de infeções, incluindo casos raros de infeções graves não controladas (sepsis) que podem ser fatais
- Risco de malformações graves quando administrado durante a gravidez

O aconselhamento dos doentes, uma monitorização cuidada e o cumprimento das recomendações relativas ao procedimento de *washout* são medidas necessárias à minimização destes riscos.

Para mais informações sobre este medicamento poderá consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) aprovado (em anexo).

ACONSELHAMENTO DOS DOENTES

Antes de iniciar o tratamento os doentes devem ser aconselhados relativamente aos importantes riscos associados ao tratamento com o medicamento e às precauções a tomar para a minimização dos mesmos. De modo a facilitar a prestação de informação e aconselhamento aos doentes sobre o risco de efeitos teratogénicos associados a este medicamento deverá distribuir o folheto - Informação para o doente – **O que deve saber caso seja uma mulher em idade fértil, uma mulher que pretende engravidar ou um homem que planeia ser pai?**

ANÁLISES LABORATORIAIS DE ROTINA

Devido ao risco de hepato e hematotoxicidade, que em casos raros pode ser grave ou mesmo fatal (ver tabelas abaixo), é essencial uma monitorização cuidada dos parâmetros hepáticos e hemograma **antes e durante o tratamento**. Mais informação sobre a ocorrência destes efeitos indesejáveis está disponível no RCM (secção 4.8).

A administração concomitante com outros MARMDs hepatotóxicos ou hematotóxicos (p.ex.: metotrexato) não é aconselhada, devido ao risco identificado de sinergias nos efeitos adversos referidos.

Monitorização de enzimas hepáticas

TESTES LABORATORIAIS	FREQUÊNCIA
Pelo menos a determinação da ALT (SGPT) deve ser realizada	Antes de iniciar o tratamento e a cada 2 semanas durante os 6 primeiros meses
	Posteriormente, de 8 em 8 semanas, se estável
Aumentos confirmados da ALT	Ajuste da Dose/Descontinuação
Entre 2 a 3 vezes acima do LSN*	A redução da dose de 20 mg/dia para 10 mg/dia pode permitir a continuação do tratamento sob monitorização semanal
Entre 2 a 3 vezes acima do LSN, e que se mantém apesar da redução da dose Ou- Superior a 3 vezes acima do LSN	Descontinuar o tratamento Iniciar o procedimento de <i>washout</i> (ver secção “Procedimento de <i>washout</i> ”) e monitorizar as enzimas hepáticas até normalização

* LSN: Limite Superior do Normal

Monitorização hematológica

TESTES LABORATORIAIS	FREQUÊNCIA
Hemograma completo, incluindo contagem diferencial dos leucócitos e plaquetas	Antes de iniciar o tratamento e a cada 2 semanas durante os 6 primeiros meses
	De 8 em 8 semanas posteriormente
Descontinuação	
Reacções hematológicas graves, incluindo pancitopenia	Descontinuar o tratamento e quaisquer outros fármacos mielossupressores
	Iniciar o procedimento de <i>washout</i> (ver secção “Procedimento de <i>washout</i> ”)

INFEÇÕES

As propriedades imunossupressoras deste medicamento podem provocar um aumento da suscetibilidade às infeções, incluindo infeções oportunistas. Raramente podem também provocar infeções graves não controladas (p.ex.: sepsis) bem como outro tipo de infeções de natureza grave, tais como Leuco-encefalopatia Multifocal Progressiva (LMP).

Doentes com reação à tuberculina devem ser cuidadosamente monitorizados, em virtude do risco de reativação da tuberculose.

Na eventualidade de ocorrerem infeções graves não controladas poderá ser necessário interromper o tratamento com o medicamento e iniciar o procedimento de *washout* (ver secção “Procedimento de *washout*”)

O Arava® está contraindicado em:

- Doentes com estados de imunodeficiência grave, por exemplo com SIDA
- Doentes com infeções graves

GRAVIDEZ

As mulheres em idade fértil, mulheres que pretendem engravidar e homens que planeiam ser pais de uma criança devem ser informados sobre o risco de malformações associado ao uso deste medicamento e sobre a necessidade de utilização de métodos contraceptivos eficazes. Deverá, igualmente, indicar a estes doentes quais as medidas a tomar no caso de ocorrer, inadvertidamente, uma gravidez durante o período do tratamento ou após a descontinuação do mesmo. Esta informação deve ser transmitida antes do início do tratamento e também, regularmente, durante o tratamento e após o seu termo.

Risco de malformações

Com base em estudos em animais, o metabolito ativo da leflunomida, A771726 é suspeito de causar malformações graves quando administrado durante a gravidez. Por este motivo está contraindicado durante a gravidez

Mulheres

STATUS	RECOMENDAÇÕES
Mulheres em idade fértil	Métodos contraceptivos eficazes deverão ser utilizados durante e até 2 anos após o tratamento
Qualquer atraso no início do período menstrual Ou Qualquer outra razão que levante suspeita de gravidez	Teste de gravidez imediatamente Se a gravidez for confirmada: <ul style="list-style-type: none">• Descontinuar o tratamento• Iniciar o procedimento de <i>washout</i> (ver abaixo)• Medir a concentração plasmática de A771726 (ver abaixo)• Discutir os riscos da gravidez com a doente
Mulheres que pretendem engravidar	<ul style="list-style-type: none">• Discutir com a doente os riscos associados à gravidez e informá-la de que é necessário um período de espera de 2 anos após descontinuação do tratamento antes de poder engravidar. Se este período de espera, sob contraceção segura, não for considerado exequível pode ser recomendável a instituição profilática do procedimento de <i>washout</i>• Iniciar o procedimento de <i>washout</i> (ver abaixo)• Medir a concentração plasmática de A771726 (ver abaixo)