



• 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 activado 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 contracepção 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 $<0.02\text{mg/L}$ ($0.02\mu\text{g/mL}$) não é necessário nenhum procedimento adicional. Deve ser respeitado, no entanto, um período de espera de um mês e meio entre o primeiro resultado $< 0.02\text{mg/L}$ e a fertilização.
- Se o resultado de qualquer um dos testes for $>0.02\text{mg/L}$ ($0.02\mu\text{g/mL}$), 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 $0,02\text{mg/L}$ 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 contracepção efectiva durante o tratamento com leflunomida.

Para os homens que desejam ter um filho deve ser considerado o mesmo procedimento de *washout* recomendado para as mulheres.

A concentração plasmática do metabolito activo da leflunomida, A771726 é medida pela primeira vez após o procedimento de *washout*. Em seguida, a concentração plasmática do A771726 deve ser determinada novamente após um

intervalo de pelo menos 14 dias. Se ambas as concentrações plasmáticas estiverem abaixo de $0,02\text{mg/L}$, e após um período de espera de pelo menos 3 meses, o risco de toxicidade fetal é muito baixo.

Serviço de aconselhamento *Ad hoc*

Um serviço de aconselhamento está disponível para fornecer informação sobre a determinação de níveis plasmáticos de leflunomida. Contacte, por favor, a sanofi-aventis para obter mais informação sobre este serviço (Telefone: 21 358 94 00).

PROCEDIMENTO DE *WASHOUT*

É de esperar que os níveis plasmáticos do metabolito activo da leflunomida, A771726 estejam acima de $0,02\text{mg/L}$ por um período prolongado. Previsivelmente, a concentração desce para valores inferiores a $0,02\text{mg/L}$ 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 <i>WASHOUT</i>	PROTOCOLO DE <i>WASHOUT</i>
Reacções hepáticas e hematológicas graves	Após descontinuação do tratamento:
Infecções graves não controladas (p.ex.: sepsis)	• Colestiramina 8g 3 vezes ao dia (24g por dia) durante 11 dias
Gravidez – planeada ou não	Em 3 voluntários saudáveis uma dose de 8g de colestiramina 3 vezes ao dia durante 24 horas reduziu os níveis plasmáticos do metabolito activo A771726 em aproximadamente 40% em 24 horas e 49% a 65% em 48 horas.
Outras situações:	Ou
• Reacções da pele e/ou mucosas (p.ex.: estomatite ulcerosa), com suspeita de reacções graves tais como síndrome de Stevens Johnson ou necrose epidérmica tóxica	• 50g de carvão activado 4 vezes por dia (200g por dia) durante 11 dias
• Após descontinuação do tratamento e mudança para outro MARMD (p.ex.: metotrexato) que possa aumentar a possibilidade de riscos adicionais	A administração de carvão activado (pó para suspensão) oralmente ou por sonda nasogástrica (50g a cada 6 horas durante 24 horas) mostrou uma redução dos níveis plasmáticos do metabolito activo A771726 de 37% em 24 horas e 48% em 48 horas.
• Qualquer outra razão que exija uma rápida eliminação do metabolito activo do medicamento	A duração do protocolo de <i>washout</i> pode ser modificada de acordo com variáveis clínicas ou laboratoriais.



Informação de Segurança

O Arava® (leflunomida) é um “medicamento anti-reumático modificador da doença” (MARMD) indicado no tratamento de doentes adultos com artrite reumatóide activa ou artrite psoriática activa.

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

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

No âmbito do plano de gestão de risco para este medicamento, o titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) desenvolveu um programa educacional que inclui esta informação dirigida aos médicos prescritores e que pretende minimizar vários riscos identificados.

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 infecções, incluindo casos raros de infecções 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.

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 Se estável, de 8 em 8 semanas posteriormente
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 mielossuppressores Iniciar o procedimento de <i>washout</i> (ver secção “Procedimento de <i>washout</i> ”)

INFECÇÕES

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

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

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

O Arava® está contra-indicado em:

- Doentes com estados de imunodeficiência grave, por exemplo com SIDA
- Doentes com infecções 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 à leflunomida 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 activo da leflunomina, A771726 é suspeito de causar malformações graves quando administrado durante a gravidez. Por este motivo está contra-indicado 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: • 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	• 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 contracepção segura, não for considerado exequível pode ser recomendável a instituição profiláctica do procedimento de <i>washout</i> • Iniciar o procedimento de <i>washout</i> (ver abaixo) • Medir a concentração plasmática de A771726 (ver abaixo)