

MODELO DE BULA**SANOFI-AVENTIS**

Esta bula é continuamente atualizada, favor proceder a sua leitura antes de utilizar o produto.

ARAVA[®]
leflunomida

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos

ARAVA[®] 10 mg – caixas com 30 comprimidos.

ARAVA[®] 20 mg – caixas com 30 comprimidos.

ARAVA[®] 100 mg – caixas com 3 comprimidos.

USO ADULTO**COMPOSIÇÃO**

ARAVA[®] 10 mg

Cada comprimido revestido contém:

leflunomida.....10 mg
excipientes q.s.p 1 comprimido
(lactose monoidratada, amido de milho, povidona K25, sílica anidra coloidal, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, macrogol 8000, dióxido de titânio, talco).

ARAVA[®] 20 mg

Cada comprimido revestido contém:

leflunomida.....20 mg
excipientes q.s.p 1 comprimido
(lactose monoidratada, amido de milho, povidona K25, sílica anidra coloidal, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, macrogol 8000, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, talco).

ARAVA[®] 100 mg

Cada comprimido revestido contém:

leflunomida.....100 mg
excipientes q.s.p 1 comprimido
(lactose monoidratada, amido de milho, povidona K25, sílica anidra coloidal, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, macrogol 8000, dióxido de titânio, talco).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: ARAVA[®] é um medicamento utilizado no tratamento da artrite reumatóide, reduzindo os sinais e sintomas, inibindo a

destruição das articulações e melhorando as funções físicas e de saúde relacionadas à qualidade de vida. Indicado também para o tratamento da artrite psoriática ativa.

Cuidados de armazenamento: Conservar o produto em sua embalagem original, bem fechada, à temperatura ambiente (entre 15-30°C).

Prazo de validade: vide cartucho. Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto. Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido, pois pode ser prejudicial à saúde.

Gravidez e lactação: devido ao risco de malformação fetal, a existência de gravidez deve ser excluída antes do início e durante o tratamento com ARAVA® e como precaução em até 2 anos após o seu término. ARAVA® é estritamente contra-indicado durante a gravidez ou em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo uso de nenhum método contraceptivo efetivo. Informe ao seu médico qualquer suspeita de gravidez (como por exemplo, atraso na menstruação) durante o tratamento ou até 2 anos após o uso de ARAVA®. ARAVA® é excretado no leite materno, portanto, não é recomendado que lactantes amamentem seus filhos durante o tratamento com ARAVA®. Informe ao seu médico se você estiver amamentando.

Cuidados de administração: siga corretamente as instruções do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: não interromper ou modificar o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: informe ao seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, tontura, coceira, perda de cabelo, bem como quaisquer outros sinais ou sintomas descritos no item "Reações Adversas".

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: não é recomendado o uso concomitante de ARAVA® com substâncias hepatotóxicas. Se o paciente já estiver utilizando antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) e/ou corticosteróides de baixas doses, tais tratamentos podem ser mantidos após o início do tratamento com ARAVA®.

Contra-Indicações e Precauções: ARAVA® é contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à leflunomida ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Contra-indicado também para mulheres grávidas ou que estejam no período fértil e não utilizem métodos contraceptivos confiáveis e seguros. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja utilizando antes do início ou durante o tratamento. Informe seu médico caso tenha problemas no fígado, deseje ter filhos (para homens ou mulheres) ou apresente qualquer infecção.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para diagnóstico precoce e tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

Farmacodinâmica

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

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 antiinflamatórias.

"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 do ARAVA®.

Em modelos animais de doenças autoimunes, a leflunomida apresentou os melhores efeitos protetores quando administrada logo no início 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 antiinflamatórias, ainda que com atividades analgésica e antipirética fracas ou ausentes. Em um modelo experimental de septicemia, a leflunomida não alterou a resistência de ratos a infecção por bactérias patogênicas.

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 biosíntese de pirimidina. Estudos de ligação

utilizando substâncias radiomarcadas, demonstraram que o metabólito ativo se liga e inibe a enzima humana diidroorotato desidrogenase.

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.

Posteriormente, foi relatado que o A771726 é capaz de inibir , "in vitro" e "in vivo", a enzima tirosina quinase. 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 diidroorotato desidrogenase.

Farmacocinética

A leflunomida é rapidamente convertida no seu metabólito ativo (A771726), através de metabolismo pré-sistêmico na parede intestinal e fígado. Não foi detectada leflunomida inalterada no plasma, urina ou fezes em um estudo realizado com leflunomida radiomarcada com C¹⁴, em três voluntários saudáveis. Em outros estudos, as concentrações de leflunomida inalterada detectadas no plasma foram extremamente baixas, da ordem de ng/mL. O único metabólito plasmático radiomarcado detectado foi o A771726. Este metabólito é responsável por praticamente toda a atividade "in vivo" do ARAVA®.

Absorção:

Os dados de excreção gerados através de estudos com C¹⁴ indicaram que pelo menos cerca de 82 a 95% da dose é absorvida. O tempo para atingir o pico de concentração plasmática do A771726 foi 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 absorção da mesma 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 ARAVA® para atingir o estado de equilíbrio. Em estudos que utilizaram doses múltiplas de leflunomida em pacientes com artrite reumatóide, 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 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, a taxa de ligação do A771726 às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, é alta. 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 reumatóide ou insuficiência renal crônica.

A forte ligação do A771726 às proteínas plasmáticas pode levar ao deslocamento de outros medicamentos altamente ligados a estas proteínas. Entretanto, estudos "in vitro" de ligação às proteínas plasmáticas com varfarina em concentrações clinicamente relevantes, não demonstraram nenhuma interação entre esta 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 em 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-trifluormetilanilina). A biotransformação 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 da dose de leflunomida radiomarcada, foi detectada radioatividade 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 conseqüentemente do declínio das suas concentrações plasmáticas.

Este fato parece ser explicado pelo mecanismo de diálise gastrointestinal e/ou pela interrupção da reciclagem êntero-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 devida a extração da droga 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 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.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda:

Foram estudados dados sobre a toxicidade aguda da leflunomida, administrada oral e intraperitonealmente 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 mais altas, entretanto, causaram diversas patologias em ratos, tais como: hipoplasia da medula óssea, redução da trombocitopoiese esplênica, atrofia do timo, hemorragias no sistema gastrointestinal e outros tecidos e morte.

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 mortes 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 outro estudo, com duração de 3 meses em cães e com a administração de altas doses (8 mg/Kg de peso corpóreo), foi observada redução da próstata e da massa testicular.

Mutagenicidade:

Foram realizados testes para determinação da mutagenicidade (teste de Ames, teste de síntese de DNA indeterminada, teste de mutação do gene HGPRT) e da clastogenicidade (teste do micronúcleo de camundongos "in vivo" e teste de citogenicidade em células da medula óssea de hamster chinês) da leflunomida, todos com resultados negativos. Entretanto, o 4-trifluormetilnilina (TFMA), um metabólito menor da leflunomida, apresentou resultado positivo de mutagenicidade no teste de Ames, no teste de mutação do gene HGPRT e também para o teste "in vitro" de clastogenicidade (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 estudo realizado em ratos com duração de 2 anos, 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 teste 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). Em camundongos fêmeas, 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). 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.

INDICAÇÕES

ARAVA® é indicado para o tratamento de artrite reumatóide ativa, reduzindo os sinais e sintomas, inibindo a destruição das articulações e melhorando as funções físicas e de saúde relacionadas à qualidade de vida.

ARAVA® é também indicado para o tratamento da artrite psoriática ativa.

CONTRA-INDICAÇÕES

ARAVA® é contra-indicado em pacientes que apresentam hipersensibilidade à leflunomida ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

ARAVA® é contra-indicado 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.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

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 (ver item REAÇÕES ADVERSAS).

Caso ocorra uma reação adversa grave 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, conforme descrito no item SUPERDOSAGEM, e mantê-la ou repeti-la, se clinicamente necessário.

Em caso de suspeita de reação imunológica e/ou alérgica grave, pode ser necessário prolongar a administração de colestiramina ou carvão ativado para se obter a eliminação rápida e suficiente do A771726 (ver item GRAVIDEZ).

Sistema Hepático

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, e devido ao possível risco de hepatotoxicidade, leflunomida deve ser utilizada com cautela em pacientes com função hepática prejudicada. O uso de leflunomida é desaconselhado em pacientes com insuficiência hepática significativa ou com doença hepática pré-existente.

Deve-se monitorizar 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.

Recomendações para ajuste posológico ou interrupção do tratamento segundo o grau de gravidade 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), a dose de ARAVA® pode ser reduzida a critério médico, possibilitando a continuação da administração de leflunomida, desde que sob monitorização rigorosa.

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 uso da 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, em casos isolados com consequência fatal. 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 monitorização sejam rigorosamente seguidas.

Sistema Imunológico e Hematopóietico

Em pacientes com anemia pré-existente, leucopenia e/ou trombocitopenia, bem como em pacientes com alteração da função da medula óssea ou naqueles que apresentam risco de supressão da medula óssea, o risco da ocorrência de reações hematológicas é aumentado (Vide item 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 a monitorização hematológica freqüente (hemograma completo, incluindo leucograma e contagem de plaqueta):

- pacientes que receberam ou estejam recebendo tratamento com medicamentos imunossupressores ou hematotóxicos, e quando o tratamento com leflunomida for seguido por tais substâncias sem que se observe o período adequado de eliminação do mesmo;
- pacientes com histórico de alterações hematológicas importantes;

- **pacientes com alterações hematológicas importantes no início do tratamento, sem relação causal com a doença artrítica.**

Ver o item SUPERDOSAGEM para ações a serem seguidas em caso de reações hematológicas graves.

Devido ao potencial imunossupressor e embora não exista experiência clínica suficiente, o uso de leflunomida é desaconselhado para pacientes com:

- **imunodeficiência grave (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 item Reações Adversas). Infecções podem ser mais graves 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 item Superdosagem).

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para diagnóstico precoce e tratamento.

É recomendada a monitorização cuidadosa de pacientes com reação de tuberculina positiva devido ao risco de reativação da tuberculose.

Sistema respiratório

Foi raramente relatada doença intersticial pulmonar durante tratamento com leflunomida (Vide item Reações Adversas). A doença intersticial pulmonar é um distúrbio potencialmente fatal, que pode ocorrer de forma aguda durante a terapia. Sintomas pulmonares, como tosse e dispnéia, podem ser motivos para a interrupção do tratamento e para investigações adicionais, se necessário.

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.

Pressão Sangüínea

A pressão sangüínea deve ser verificada antes do início e periodicamente durante o tratamento com leflunomida.

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 desejem ter filhos devem considerar a interrupção do tratamento e a utilização do procedimento de eliminação da leflunomida.

Uso em Mulheres com Possibilidade de Engravidar

Não foram realizados estudos clínicos para avaliar os riscos do uso de leflunomida em mulheres grávidas. 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 contra-indicado em mulheres grávidas ou mulheres com possibilidade de engravidar que não estejam utilizando métodos contraceptivos adequados 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 avisada de que qualquer suspeita de gravidez, como por exemplo atraso na menstruação, deve ser notificada imediatamente ao médico para que seja realizado teste de gravidez. Em caso de resultado positivo, o médico e a paciente devem discutir juntos os riscos para a gravidez. A rápida diminuição da concentração sangüínea do A771726, através do procedimento de eliminação do fármaco, descrito abaixo, pode reduzir os riscos para o feto com relação a ARAVA[®], se o procedimento for realizado logo após a constatação do atraso menstrual.

Processo de eliminação do fármaco

Após a suspensão do tratamento com leflunomida, recomenda-se a todas as mulheres que queiram engravidar, a adoção de um dos procedimentos de eliminação do fármaco, descritos abaixo:

- Administrar 8 g de colestiramina, 3 vezes ao dia, durante 11 dias; ou
- Administrar 50 g de carvão ativado, 4 vezes ao dia, durante 11 dias.

Não se faz necessária a realização deste procedimento em 11 dias consecutivos, a não ser em caso de necessidade de redução rápida da concentração plasmática do fármaco.

Em ambos os casos, a concentração plasmática do 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 inferiores a 0,02 mg/L de metabólito ativo podem ser consideradas de risco mínimo.

Sem a utilização do procedimento de eliminação do fármaco, podem ser necessários até 2 anos para que se alcance valores de concentrações plasmáticas inferiores a 0,02 mg/L devido às variações individuais nas taxas de depuração do fármaco. Contudo, mesmo após este período, é necessário verificar se os níveis 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 métodos contraceptivos alternativos.

Gravidez

ARAVA® é contra-indicado em mulheres grávidas ou que possam vir a engravidar. Caso seja utilizado durante a gravidez, ou se a paciente vier a engravidar durante o tratamento, a mesma deve ser informada sobre os riscos potenciais para o feto.

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 ARAVA®. A decisão de se iniciar o tratamento ou de se amamentar deve ser baseada na importância do medicamento para a mãe.

Idade

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com mais de 65 anos de idade. A segurança e eficácia de ARAVA® na população pediátrica não foram estabelecidas; portanto o seu uso em pacientes menores de 18 anos de idade não é recomendado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pode ocorrer aumento das reações adversas quando do uso recente ou concomitante de ARAVA® 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.

A interação de leflunomida (10 ou 20 mg por dia) e metotrexato (10 a 25 mg por semana) foi estudada em um grupo de 30 pacientes com artrite reumatóide. Observou-se elevação de 2 a 3 vezes nas enzimas hepáticas em 5 dos 30 pacientes. Estas elevações normalizaram-se em 2 pacientes mantendo-se a administração dos dois fármacos e em 3 pacientes com a interrupção da leflunomida. Observou-se elevação de mais de 3 vezes nas enzimas hepáticas em outros 5 pacientes. Estes pacientes também voltaram ao estado normal, dois dos quais com a continuação da administração dos dois fármacos e três dos quais após a interrupção da leflunomida. Portanto, embora não seja necessário um período de aguardo, é recomendada a monitoração cuidadosa das enzimas hepáticas durante a fase inicial da substituição de leflunomida para metotrexato.

Não foi observada interação farmacocinética entre a leflunomida (10 a 20 mg por dia) e metotrexato (10 a 25 mg por semana).

As enzimas envolvidas no metabolismo da leflunomida e de seus metabólitos não são exatamente conhecidas. Um estudo de interação "in vivo" com cimetidina (inibidor inespecífico do citocromo P450) não demonstrou interação significativa.

A administração concomitante de dose única de leflunomida em indivíduos recebendo doses múltiplas de rifampicina (indutor inespecífico do citocromo P450) aumentou os picos plasmáticos 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 plasmáticos de leflunomida após administrações múltiplas em pacientes recebendo concomitantemente leflunomida e rifampicina.

Estudos "in vitro" indicam que o A771726 inibe a atividade do citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Fármacos como fenitoína, tolbutamida, varfarina e muitos AINEs são metabolizados por este sistema enzimático. O significado clínico destes resultados em relação a fenitoína e a tolbutamida é desconhecido. Em estudos clínicos não foram observados problemas de segurança quando da administração concomitante de AINEs metabolizados pelo CYP2C9 e leflunomida. Foram relatados casos de aumento do tempo de protrombina durante a administração concomitante de leflunomida e varfarina.

A administração de colestiramina ou carvão ativado provoca a diminuição rápida e significativa da concentração plasmática de A771726. Uma explicação para este fato parece ser a interrupção do ciclo entero-hepático e/ou a diálise gastrointestinal do A771726.

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a eficácia e segurança de vacinações durante o tratamento com leflunomida. Entretanto, a utilização de vacinas ativas é desaconselhada.

A meia-vida prolongada da leflunomida deve ser considerada quando da administração de vacina ativa após a interrupção da leflunomida.

Estudos de interação "in vivo" não demonstraram interações 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 sadias, não houve redução da atividade do contraceptivo e a farmacocinética do A771726 esteve dentro dos valores previstos.

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

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.

REAÇÕES ADVERSAS

- **Sistemas Gastrointestinal e Fígado:**
 - 1 a 10% dos pacientes podem apresentar diarreia, náusea, vômitos, anorexia, alterações 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);
 - raramente, em 0,01 – 0,1% dos pacientes pode ocorrer: hepatite, icterícia/colestase;
 - muito raramente (em ≤ 0,01% dos pacientes) pode ocorrer dano hepático grave, como insuficiência hepática e necrose hepática aguda, que pode ser fatal. Pode ocorrer também pancreatite.

- **Sistema Cardiovascular:**
 - 1 a 10% dos pacientes podem apresentar elevação da pressão sanguínea.

- **Sistema Hematológico e Linfático:**
 - 1 a 10% dos pacientes podem apresentar leucopenia com contagem de leucócitos $> 2 \times 10^9/L$ ($>2 \text{ g/l}$);
 - 0,1 a 1,0% dos pacientes podem apresentar anemia, trombocitopenia com contagem de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ ($<100 \text{ g/l}$);

- Raramente (0,01-0,1% dos pacientes) podem apresentar leucopenia com contagem de leucócitos $< 2 \times 10^9/L$ ($< 2 \text{ g/l}$) e eosinofilia ou pancitopenia;
- O uso recente, concomitante ou consecutivo de agentes potencialmente mielotóxicos pode estar associado ao maior risco de efeitos hematológicos.
- **Sistema Nervoso:**
 - 1 a 10% dos pacientes podem apresentar cefaléia, vertigem e parestesia;
 - 0,1 a 1% dos pacientes podem apresentar distúrbios do paladar e ansiedade;
 - Muito raramente (em $\leq 0,01\%$ dos pacientes), pode ocorrer neuropatia periférica.
- **Reações alérgicas, pele e anexos:**
 - 1 a 10% dos pacientes podem apresentar reações alérgicas leves (incluindo exantema-maculopapular e outros), prurido, eczema, pele ressecada, aumento da perda de cabelo;
 - 0,1 a 1% dos pacientes podem apresentar urticária;
 - Muito raramente (em $\leq 0,01\%$ dos pacientes) podem ocorrer reações anafiláticas/anafilactóides graves, 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;
 - Muito raramente (em $\leq 0,01\%$ dos pacientes), pode ocorrer vasculite, incluindo vasculite cutânea necrotizante. Devido à doença subjacente, uma relação causal não pôde ser estabelecida.
- **Infecção:**
 - Raramente (0,01-0,1% dos pacientes) podem ocorrer infecções severas e sepsis, que pode ser fatal.
A maioria dos casos relatados foi confundida por tratamento imunossupressor concomitante e/ou doença co-mórbida, em adição à artrite reumatóide, que pode predispor os pacientes à infecção.

Medicamentos como leflunomida que apresentam potencial imunossupressor podem levar os pacientes a serem mais susceptíveis à infecções, incluindo infecções oportunistas.

Em estudos clínicos, a incidência de rinite e bronquite (5% vs. 2%) e pneumonia (3% vs. 0%) foi levemente aumentada em pacientes tratados com leflunomida, comparativamente ao placebo, enquanto que a incidência geral de infecções foi comparável entre os dois grupos.

- **Doenças do mediastino, torácica e respiratória:**

- Raramente (em 0,01 – 0,1% dos pacientes) pode ocorrer doença intersticial pulmonar (incluindo pneumonite intersticial), que pode ser fatal.
- Outras reações:
 - 1 a 10% dos pacientes podem apresentar perda de peso e astenia;
 - 0,1 a 1% dos pacientes podem apresentar 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 na concentração de espermatozoides, contagem total de espermatozoides e na motilidade progressiva rápida, todas reversíveis, não podem ser excluídas.

O risco de malignidade, particularmente desordens linfoproliferativas, também é conhecido por estar aumentado com o uso de alguns fármacos imunossupressores.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com ARAVA® deve ser iniciado e acompanhado por médicos com experiência no tratamento de artrite reumatóide.

Para recomendações de monitorização, verificar item PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS.

O tratamento com ARAVA® para artrite reumatóide é iniciado com uma dose de ataque de 100 mg uma vez/dia, durante 3 dias. A dose de manutenção recomendada é de 20 mg de ARAVA® uma vez/dia. Se a dose de 20 mg não for clinicamente tolerada, a dose pode ser reduzida a critério médico.

O tratamento com ARAVA® para artrite psoriática é iniciado também com uma dose de ataque de 100 mg uma vez/dia, durante 3 dias. A dose de manutenção é de 20 mg de ARAVA® uma vez/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 ARAVA® é geralmente de longa duração.

ARAVA® deve ser ingerido inteiro, com quantidade suficiente de líquido.

ARAVA® não é recomendado para o uso em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que a segurança e eficácia nestes grupos ainda não foram estabelecidas.

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

SUPERDOSAGEM

Sintomas:

Foram relatados casos de superdosagem crônica em pacientes sob tratamento com ARAVA®, com doses diárias 5 vezes superiores à dose diária recomendada e relatos de superdosagem aguda em adultos e crianças. Não houve efeitos adversos relatados na maioria dos casos de superdosagem. Os efeitos adversos foram consistentes com o perfil de segurança para ARAVA®. As reações adversas mais freqüentes foram diarreia, dor abdominal, leucopenia, anemia e elevação nos testes de função hepática.

Procedimento em caso de superdosagem:

Caso ocorra superdosagem ou toxicidade relevante, recomenda-se a administração de colestiramina ou carvão ativado para acelerar a eliminação da leflunomida. A administração de colestiramina por via oral, na dose de 8 g, três vezes ao dia, durante 24 horas a três voluntários saudáveis, diminuiu os níveis plasmáticos do metabólito ativo (A771726) em aproximadamente 40% nas primeiras 24 horas e em 49% a 65% após 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% após 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.

Dependência: não é conhecido o potencial de leflunomida para causar dependência.

PACIENTES IDOSOS

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

RISCO PARA GRAVIDEZ. PODE CAUSAR MALFORMAÇÃO FETAL.
--

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira
CRF-SP nº 5.854

MS 1.1300.0264

Fabricado por:

Aventis Intercontinental

56, route de Choisy-au-Bac

60205 – Compiègne - França

Importado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

Suzano – São Paulo

CNPJ 02.685.377/0008-23

CEP 08613-010

® Marca Registrada

IB 100205B

Atendimento ao consumidor:

0800-703-0014

www.sanofi-aventis.com.br

N.º. de lote, data de fabricação e vencimento: vide cartucho.