



Najważniejsze informacje dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego Arava®

Produkt leczniczy Arava® (leflunomid) wskazany jest w leczeniu u dorosłych pacjentów z:

- aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów jako produkt leczniczy należący do grupy leków przeciwreumatycznych, modyfikujących przebieg choroby (DMARD – ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drug*),
- aktywną postacią artropatii łuszcycowej.

Niedawne lub równoczesne leczenie produktami leczniczymi z grupy DMARD (np. metotreksat) działającymi hepatotoksycznie lub hematotoksycznie może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Ponadto zastąpienie leflunomidu innym lekiem z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nawet po długim czasie od zmiany produktu leczniczego.

Procedury wymywania opisane są w dalszej części niniejszej Karty Informacyjnej i w pkt. 4.4. Charakterystyki Produktu Leczniczego Arava®.

Decyzją Komisji Wspólnot Europejskich produkt leczniczy Arava® uzyskał w wyniku procedury scentralizowanej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Jednym z warunków wprowadzenia leku do obrotu jest przygotowanie przez podmiot odpowiedzialny Karty Informacyjnej zawierającej najważniejsze informacje dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania leku. Niniejszą Kartę Informacyjną powinni otrzymać wszyscy lekarze, którzy przepisują produkt leczniczy Arava®.

Niniejszy materiał opracowano w celu zmniejszenia ryzyka najważniejszych możliwych powikłań, które mogą wystąpić w czasie leczenia produktem leczniczym Arava®.

Do najważniejszych zagrożeń, o których należy pamiętać, przepisując produkt leczniczy Arava® należą:

- ryzyko hepatotoksyczności, w tym bardzo rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, które mogą prowadzić do zgonu
- ryzyko hematotoksyczności, w tym przypadki pancytopenii, leukopenii, eozynofilii i agranulocytozy
- ryzyko infekcji, w tym rzadkie przypadki ciężkich niekontrolowanych infekcji (sepsa), które mogą prowadzić do zgonu
- ryzyko poważnych wad wrodzonych w przypadku przyjmowania produktu leczniczego w czasie ciąży

Aby zminimalizować te zagrożenia, należy przekazać pacjentom właściwe informacje, wykonywać odpowiednie badania kontrolne oraz właściwie stosować zalecenia dotyczące procedury wypłukiwania (wymywania) leku z organizmu.

Pełna informacja dotycząca produktu leczniczego Arava® jest zawarta w aktualnie zatwierdzonej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

EDUKACJA PACJENTÓW

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Arava® należy upewnić się, że pacjent został powiadomiony o ważnych zagrożeniach związanych z terapią produktem leczniczym Arava® oraz o środkach zapobiegawczych, które mogą zminimalizować ryzyko. W tym celu podmiot odpowiedzialny za wprowadzenie do obrotu opracował oprócz niniejszej broszury dotyczącej bezpieczeństwa Ulotkę specjalną dla pacjenta.

RUTYNOWE MONITOROWANIE KRWI

W związku z ryzykiem hepato- i hematoksyczności, które w rzadkich przypadkach mogą być ciężkie lub nawet prowadzić do zgonu (patrz poniższe tabele), bardzo istotne jest dokładne monitorowanie parametrów wątrobowych i liczby krwinek przed oraz w czasie leczenia produktem leczniczym Arava®.

Więcej informacji na temat występowania powyższych działań niepożądanych znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie polecamy jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Arava® i hepatotoksycznych lub hematotoksycznych leków z grupy DMARD (np. metotreksat).

Monitorowanie enzymów wątrobowych

BADANIA LABORATORYJNE	CZĘSTOTLIWOŚĆ
Należy kontrolować przynajmniej aktywność AIAT (SGPT)	Przed rozpoczęciem leczenia i co 2 tygodnie w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia
	Następnie, jeśli stan będzie stabilny, należy badać co 8 tygodni
Potwierdzona zwiększona aktywność AIAT	Dostosowanie dawki/ Przerwanie leczenia
Między 2- i 3-krotną górną granicą normy	Zmniejszenie dawki z 20 mg/dziennie do 10 mg/dziennie może pozwolić na kontynuowanie podawania produktu leczniczego Arava® z zachowaniem cotygodniowego monitoringu
2- do 3-krotna górna granica normy utrzymuje się pomimo zmniejszenia dawki lub występuje >3-krotność górnej granicy normy	Przerwać leczenie lekiem Arava® Rozpocząć procedurę wyłukiwania (patrz paragraf „Procedura wyłukiwania”) oraz monitorować poziom enzymów wątrobowych aż do uzyskania normalizacji

Monitoring hematologiczny

BADANIA LABORATORYJNE	CZĘSTOTLIWOŚĆ
Pełna morfologia krwi, w tym określenie poszczególnych frakcji leukocytów i płytek	Przed rozpoczęciem leczenia i co 2 tygodnie w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia
	Następnie co 8 tygodni
Przerwanie leczenia	
Ciężkie reakcje hematologiczne, w tym pancytopenia	Przerwać leczenie produktem leczniczym Arava® oraz leczenie mielosupresyjne, jeśli jest ono podawane Rozpocząć procedurę wyłukiwania (patrz paragraf „Procedura wyłukiwania”)

ZAKAŻENIA

Właściwości immunosupresyjne produktu leczniczego Arava® mogą sprawiać, że pacjenci staną się bardziej podatni na infekcje, w tym infekcje oportunistyczne. Rzadko mogą u nich również występować ciężkie niekontrolowane infekcje (np. sepsa) oraz infekcje o ciężkim przebiegu, takie jak postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML – ang. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).

Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykonać odpowiednie badania w celu wykluczenia czynnego lub utajonego zakażenia prątkami gruźlicy (np. *Interferon Gamma Release Test* - IGRA). W przypadku stwierdzenia zakażenia prątkiem gruźlicy należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwprątkowe.

W przypadku wystąpienia ciężkich, niekontrolowanych infekcji, konieczne może być przerwanie leczenia leflunomidem i rozpoczęcie procedury wypłukiwania (patrz paragraf „Procedura wypłukiwania”).

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Arava®:

- Nadwrażliwość na substancję czynną (szczególnie chorzy, u których wystąpiły w przeszłości: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy) lub nadwrażliwość na inną substancję wchodzącą w skład produktu leczniczego.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby.
- Pacjenci z ciężkimi niedoborami odporności np. AIDS.
- Pacjenci ze znacznym zaburzeniem czynności szpiku lub znaczną anemią, leukopenią, neutropenią czy trombocytopenią wywołanymi przez inne czynniki niż reumatoidalne zapalenie stawów lub artropatię łuszczycową.
- Pacjenci z ciężkimi zakażeniami.
- Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek, ponieważ brak wystarczających danych klinicznych o stosowaniu produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.
- Pacjenci z ciężką hipoproteinemią, np. w zespole nercycowym.
- Kobiety ciężarne lub w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia leflunomidem i po zakończeniu leczenia tak długo, aż stężenie czynnego metabolitu w surowicy zmniejszy się do wartości nie większej niż 0,02 mg/l. Przed rozpoczęciem leczenia leflunomidem należy wykluczyć ciążę.
- Kobiety karmiące piersią.

PROKREACJA

Prosimy o poinformowanie kobiet w wieku reprodukcyjnym, kobiet, które planują ciążę oraz mężczyzn pragnących zostać ojcami o ryzyku wad rozwojowych występującym przy stosowaniu produktu leczniczego Arava® oraz o konieczności stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji. Prosimy również o omówienie postępowania w przypadku niezaplanowanej ciąży w czasie leczenia oraz po przerwaniu leczenia. Informacje te należy podać przed leczeniem, a później regularnie przypominać w czasie i po leczeniu.

Ryzyko wad rozwojowych

W oparciu o badania na zwierzętach uważa się, że aktywny metabolit produktu leczniczego Arava®, A771726 może powodować poważne wady rozwojowe w razie podawania w czasie ciąży. Dlatego też stosowanie produktu leczniczego Arava® w czasie ciąży jest przeciwwskazane.

Kobiety

STATUS	ZALECENIA
Kobiety mogące zajść w ciążę	Skuteczna metoda antykoncepcji konieczna w czasie leczenia i przez okres do 2 lat po przerwaniu leczenia
Jakiegokolwiek opóźnienie w rozpoczęciu miesiączki lub Jakiegokolwiek inny powód podejrzewania ciąży	Natychmiastowe wykonanie testów ciążowych W przypadku potwierdzenia się ciąży: <ul style="list-style-type: none">▪ przerwać podawanie produktu leczniczego Arava®▪ rozpocząć procedurę wyłukiwania (patrz poniżej)▪ wykonać badania mierzące poziom A771726 w osoczu (patrz poniżej)▪ omówić z pacjentką ryzyko dla ciąży
Kobiety, które planują ciążę	<ul style="list-style-type: none">▪ Omówić z pacjentką ryzyko ciąży i poinformować pacjentkę o konieczności odczekania 2 lat po leczeniu, zanim pacjentka będzie mogła zajść w ciążę. Jeśli odczekanie tego okresu przy zastosowaniu właściwej metody antykoncepcji okaże się trudne, być może będzie zasadne włączenie procedury wyłukiwania leku▪ Rozpocząć procedurę wyłukiwania leku (patrz poniżej)▪ Wykonać badania mierzące stężenie A771726 w osoczu (patrz poniżej)

o Procedura wyłukiwania

Rozpocząć procedurę wyłukiwania (patrz paragraf „Procedura wyłukiwania”), która umożliwi uniknięcie 2-letniego okresu czekania. Ponieważ zarówno cholestyramina, jak i węgiel aktywny w proszku modyfikują absorpcję estrogenów i progestagenów, w czasie całego okresu wyłukiwania zaleca się stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji, innych niż metody doustne.

Jeśli nie można przeprowadzić procedury wyłukiwania, przed zajściem w ciążę należy odczekać 2 lata od momentu przerwania leczenia, w czasie których należy stosować właściwą metodę antykoncepcji.

o Badania wykonywane po zakończeniu okresu wyłukiwania

Należy przeprowadzić dwa niezależne badania, w odstępie przynajmniej 14 dni.

- Jeśli oba wyniki wynoszą $< 0,02$ mg/L ($0,02$ μ g/mL), nie jest konieczne prowadzenie dodatkowych zabiegów. Należy odczekać półtora miesiąca między pierwszym wynikiem badania $< 0,02$ mg/L a zapłodnieniem.
- Jeśli wynik któregośkolwiek z testów wynosi $> 0,02$ mg/L ($0,02$ μ g/mL), procedurę wyłukiwania należy przeprowadzić jeszcze raz, po czym należy wykonać 2 niezależne badania w odstępie 14 dni.

Należy odczekać półtora miesiąca między pierwszym pojawieniem się stężenia leku w osoczu na poziomie poniżej $0,02$ mg/L a planowaną ciążą.

Mężczyźni

Ponieważ istnieje ryzyko toksyczności dla płodu przenoszonej przez mężczyzn, w czasie leczenia produktem leczniczym Arava® należy zagwarantować odpowiednią metodę antykoncepcji.

W przypadku mężczyzn, którzy chcieliby zostać ojcami, należy rozważyć taką samą procedurę wyłukiwania leku, jaka zalecana jest w przypadku kobiet.

Należy odczekać 3 miesiące między pierwszym pojawieniem się stężenia leku w osoczu na poziomie poniżej 0,02 mg/L a planowaną ciążą.

Usługi doradcze ad hoc

Lekarzom i pacjentom leczonym produktem leczniczym Arava® oferowane są usługi doradcze ad hoc, w czasie których dostarczane są informacje dotyczące możliwości oznaczenia stężenia aktywnego metabolitu leflunomidu w osoczu, po zastosowaniu procedury przyspieszonej eliminacji (procedury wyłukiwania).

Na terenie Europy firma Sanofi-Aventis stworzyła możliwość centralnego wykonywania oznaczeń w laboratorium Eurofins w Holandii. W Polsce, dla pacjentów leczonych produktem leczniczym Arava® przygotowana została procedura pobierania krwi w celu oznaczania stężenia aktywnego metabolitu leflunomidu.

Materiał do badania pobierany jest w wyznaczonych regionalnych ośrodkach reumatologicznych i przesyłany do laboratorium w Holandii zgodnie z ustalonymi procedurami).

W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat tych usług, prosimy o skontaktowanie się z firmą Sanofi-Aventis – numer telefonu **+48 22 28 00 000**.

PROCEDURA WYŁUKIWANIA

Można oczekiwać, że stężenie aktywnego metabolitu leflunomidu A771726 w osoczu będzie wyższe niż 0,02 mg/L przez dłuższy czas. Stężenie to może spadać poniżej 0,02 mg/L przez okres około 2 lat po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Arava®.

Zaleca się przeprowadzenie procedury wyłukiwania opisanej w poniższej tabeli w celu przyspieszenia eliminacji A771726, w przypadku gdy lek powinien być jak najszybciej usunięty z organizmu.

ZDARZENIA PROWADZĄCE DO PROCEDURY WYŁUKIWANIA	PROTOKÓŁ PROCEDURY WYŁUKIWANIA
Ciężkie reakcje hematologiczne i wątrobowe	Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Arava®:
Ciężkie niekontrolowane infekcje (np. sepsa)	<ul style="list-style-type: none">Cholestyramina 8 g 3 razy dziennie (24 g dziennie) przez 11 dni
Ciąża – planowana lub nie	<i>Cholestyramina podawana doustnie w dawce 8 g 3 razy dziennie przez 24 godziny trzem zdrowym ochotnikom obniżyła stężenie aktywnego metabolitu A771726 w osoczu o około 40% w czasie 24 godzin i o 49% do 65% w czasie 48 godzin.</i>
Inne zdarzenia prowadzące do procedury wyłukiwania:	lub
<ul style="list-style-type: none">Reakcje skórne i/lub błon śluzowych (np. wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), z podejrzeniem ciężkich odczynów, takich jak zespół Stevens-Johnsona czy martwica toksyczno-rozplywna naskórkaPo przerwaniu stosowania produktu leczniczego Arava® i przejściu na inny DMARD (np. metotreksat), który może zwiększać możliwość dodatkowego ryzykaZ dowolnego innego powodu wymagającego szybkiej eliminacji aktywnego metabolitu produktu leczniczego Arava® z organizmu	<ul style="list-style-type: none">50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy dziennie (200 g dziennie) przez 11 dni <p><i>Jak wykazano, podawanie węgla aktywowanego (proszek do przygotowania zawiesiny) doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową (50 g co 6 godzin przez 24 godziny) obniża stężenie aktywnego metabolitu A771726 w osoczu o 37% w ciągu 24 i o 48% w ciągu 48 godzin.</i></p>
	Czas trwania protokołu wyłukiwania może być zmodyfikowany w zależności od zmiennych klinicznych lub laboratoryjnych.

Zgłaszanie niepożądanych działań produktu leczniczego

Każde podejrzenie niepożądanego działania, które wystąpiło po zastosowaniu produktu leczniczego Arava® należy zgłaszać do:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: (22) 49 21 301
faks: (22) 49 21 309
ndl@urpl.gov.pl

i/ lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa
tel.: (22) 28 00 000
faks: (22) 28 00 603
www.sanofi.pl

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie internetowej:
<http://www.urpl.gov.pl/formulndl.asp>