

Brošura za lekare

- značajne informacije o bezbednosti leka Arava® –

Lek **Arava®** (leflunomid), antireumatik koji modifikuje tok bolesti (eng. *disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD), indikovano je za lečenje odraslih pacijenata s aktivnim reumatoidnim artritisom ili aktivnim psorijaznim artritisom.

U skladu sa zahtevom Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) i EU planom upravljanja rizicima za ovaj proizvod, nosilac dozvole za lek izradio je edukativni materijal čija je svrha minimizacija najznačajnijih rizika povezanih sa primenom leka Arava®. Edukativni materijal se sastoji od ove brošure namenjene lekarima koji propisuju ili će propisivati lek Arava®, kao i brošure za pacijente.

Najvažniji rizici kojih morate biti svesni kad propisujete lek Arava® su:

- rizik od hepatotoksičnosti, uključujući veoma retke slučajeve teškog oštećenja jetre koji mogu biti fatalni,
- rizik od hematotoksičnosti, uključujući retke slučajeve pancitopenije, leukopenije, eozinofilije i veoma retke slučajeve agranulocitoze,
- rizik od infekcija uključujući retke slučajeve teških nekontrolisanih infekcija (sepsa) koji mogu biti fatalni,
- rizik od teških kongenitalnih malformacija kada se lek primenjuje tokom trudnoće.

Kako bi se minimizirali ovi rizici, potrebno je savetovanje i pažljivo praćenje pacijenata i poštovanje preporuka koje se odnose na proceduru eliminacije (eng. *wash-out*) aktivnog metabolita leflunomida iz organizma.

Detaljnije informacije o leku nalaze se u odobrenom Sažetku karakteristika leka za lek Arava® koji možete dobiti od stručnih saradnika nosioca dozvole za lek.

SAVETOVANJE PACIJENATA

Molimo Vas da pre započinjanja terapije, pacijente upoznate sa važnim rizicima povezanim sa terapijom lekom Arava® i odgovarajućim merama opreza koje je potrebno imati u vidu kako bi se minimizirali ti rizici. Sa tim ciljem, pored Uputstva za lek koje se nalazi u svakom pakovanju leka, nosilac dozvole za lek je pripremio i brošuru za pacijente koja sadrži važne informacije o teratogenosti leka Arava®.

RUTINSKA KONTROLA KRVI

Zbog rizika od hepatotoksičnosti i hematotoksičnosti, koji u retkim slučajevima mogu biti teški ili čak fatalni, neophodno je pažljivo pratiti parametre jetre i kompletnu krvnu sliku pre i za vreme lečenja lekom Arava® (pogledati tabelu u nastavku).

Više informacija o ovim neželjenim događajima nalazi se u Sažetku karakteristika leka.

Ne preporučuje se istovremena primena leka Arava® sa drugim hepatotoksičnim ili hematotoksičnim DMARD (npr. metotreksatom) zbog moguće sinergističke toksičnosti.

Kontrola enzima jetre

LABORATORIJSKI TESTOVI	UČESTALOST
Minimalno se mora proveriti vrednost ALT (SGPT)	Pre početka terapije i svake 2 nedelje tokom prvih 6 meseci terapije
	Nakon toga, ako su vrednosti stabilne, svakih 8 nedelja
Potvrđene povišene vrednosti ALT	Prilagođavanje doze/prekid terapije
Vrednosti ALT 2 do 3 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti (ULN*)	Dalja primena leka Arava® moguća je uz smanjenje doze sa 20 mg/dan na 10 mg/dan i nedeljno praćenje
Vrednosti ALT ostaju 2 do 3 puta veće od ULN, uprkos smanjenju doze, ili je prisutno povećanje ALT veće od 3 puta u odnosu na ULN	Prekinuti terapiju lekom Arava® Započeti proceduru eliminacije A771726 iz organizma (videti deo „Procedura eliminacije“) i pratiti enzime jetre do normalizacije vrednosti

* ULN: Gornja granica normalnih vrednosti (eng. upper limit of normal)

Hematološki monitoring

LABORATORIJSKI TESTOVI	UČESTALOST
Kompletna krvna slika, uključujući leukocitarnu formulu i trombocite	Pre početka terapije i svake 2 nedelje tokom prvih 6 meseci terapije
	Nakon toga svakih 8 nedelja
Prekid terapije	
Teške hematološke reakcije, uključujući pancitopeniju	Prekinuti terapiju lekom Arava® i bilo koju istovremenu terapiju mijelosupresivima Započeti proceduru eliminacije A771726 iz organizma (videti deo „Procedura eliminacije“)

INFEKCIJE

Imunosupresivne osobine leka Arava® mogu da povećaju osetljivost pacijenta na infekcije, uključujući oportunističke infekcije, i u retkim slučajevima mogu uzrokovati teške nekontrolisane infekcije (npr. sepsu), kao i infekcije koje su po svojoj prirodi teške, poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije.

Pacijenti sa pozitivnim tuberkulinskim testom se moraju pažljivo kontrolisati zbog moguće opasnosti od reaktivacije tuberkuloze.

U slučaju pojave teških nekontrolisanih infekcija, može biti neophodno prekidanje terapije leflunomidom i započinjanje procedure eliminacije (videti deo „Procedura eliminacije“).

Lek Arava® je kontraindikovano kod:

- pacijenata s teškim stanjima imunodeficijencije, npr. AIDS
- pacijenata s ozbiljnim infekcijama.

TRUDNOĆA

Molimo Vas da žene u reproduktivnom periodu, žene koje žele da zatrudne i muškarce koji žele da imaju decu informišete o riziku nastanka kongenitalnih malformacija pri primeni leka Arava® i važnosti primene pouzdane metode kontracepcije. Razgovarajte i o merama koje se moraju preduzeti u slučaju neplanirane trudnoće za vreme terapije i nakon prekida terapije. Ove informacije je potrebno pružiti pacijentima pre započinjanja terapije, ponavljati ih tokom terapije i nakon prekida terapije.

Rizik od kongenitalnih malformacija

Na osnovu istraživanja na životinjama, smatra se da aktivni metabolit leka Arava®, A771726, uzrokuje teške kongenitalne malformacije kad se primenjuje tokom trudnoće. Lek Arava® je dakle kontraindikovano u trudnoći.

Žene

STATUS	PREPORUKE
Žene u reproduktivnom periodu	Potrebna je primena pouzdane metode kontracepcije za vreme terapije i do 2 godine nakon terapije
Bilo kakvo kašnjenje menstruacije ili se iz bilo kog drugog razloga sumnja na trudnoću	Odmah uraditi test na trudnoću Kod potvrđene trudnoće: • Prekinuti lečenje lekom Arava® • Započeti proceduru eliminacije A771726 iz organizma (videti u nastavku) • Izvršiti analizu nivoa A771726 u plazmi (videti u nastavku) • Razgovarati sa pacijentkinjom o rizicima za trudnoću
Žene koje žele da zatrudne	• Razgovarati sa pacijentkinjom o rizicima za trudnoću i informisati je o potrebnom periodu čekanja od 2 godine nakon prestanka terapije, pre nego što sme da zatrudni. Ako je ovaj period čekanja uz pouzdane mere kontracepcije nepraktičan, savetuje se profilaktično sprovođenje procedure eliminacije • Inicirajte proceduru eliminacije A771726 iz organizma (videti u nastavku) • Izvršiti analizu nivoa A771726 u plazmi (videti u nastavku)

• Procedura eliminacije

Započeti eliminaciju (videti deo „Procedura eliminacije“) kojom se može izbeći period čekanja od 2 godine. S obzirom da holestiramin i aktivni ugalj u prahu mogu modifikovati apsorpciju estrogena i progesterona, ne preporučuje se korišćenje oralnih kontraceptivnih metoda već alternativnih kontraceptivnih metoda tokom celog perioda eliminacije.

U slučaju da se procedura eliminacije ne može sprovesti, potrebno je nakon prekida terapije čekati 2 godine uz korišćenje pouzdane kontracepcije, pre nego što dođe do trudnoće.

• Testiranje na kraju perioda eliminacije

Moraju se obaviti dva odvojena testa u razmaku od najmanje 14 dana.

- Ako su rezultati oba testa $<0,02$ mg/l ($0,02$ µg/ml), dodatne procedure nisu potrebne. Potrebno je sačekati da prođe mesec i po dana između prvog rezultata testa $<0,02$ mg/l i začetka ploda.

- Ako su rezultati bilo kojeg testa $>0,02$ mg/l ($0,02$ µg/ml), procedura eliminacije se mora ponoviti, kao i dva odvojena testa u vremenskom razmaku od 14 dana.

Potrebno je sačekati da prođe mesec i po dana između prvog rezultata testa $<0,02$ mg/l i začetka ploda.

Muškarci

Postoji mogućnost da očevi posreduju fetalnoj toksičnosti, pa je potrebno koristiti pouzdanu meru kontracepcije tokom terapije lekom Arava®.

Kod muškaraca koji žele da postanu očevi, treba razmotriti istu proceduru eliminacije koja se preporučuje za žene.

Potrebno je sačekati da prođu 3 meseca između prvog javljanja koncentracije $<0,02$ mg/l i začetka ploda.

U slučaju bilo kakvih pitanja ili potrebe za detaljnim informacijama u vezi sa testiranjem uzoraka u vezi sa lekom Arava®, molimo Vas obratite se nosiocu dozvole za lek Arava® (kontakt podaci navedeni na sledećoj strani).

PROCEDURA ELIMINACIJE

Očekuje se da će nivoi aktivnog metabolita leflunomida A771726 biti viši od 0,02 mg/l duži vremenski period. Smanjenje koncentracije ispod 0,02 mg/l očekuje se oko 2 godine nakon prestanka primene leka Arava®.

Procedura eliminacije (*wash-out*) opisana u tabeli u nastavku preporučuje se kada je potrebno ubrzati eliminaciju A771726 i brzo ga ukloniti iz tela.

Razlozi iniciranja procedure eliminacije	Protokol
Teške hematološke i hepaticke reakcije	Nakon prekida terapije lekom Arava®. • 8 g holestiramina 3 puta dnevno (24 g na dan) tokom 11 dana <i>Holestiramin primenjen oralno u dozi od 8 g 3 puta dnevno u toku 24 sata, na 3 zdrava dobrovoljca, snizio je nivo aktivnog metabolita A771726 u plazmi za oko 40% u toku 24 sata i za 49% do 65% u toku 48 sati.</i> ili • 50 g aktivnog uglja u prahu 4 puta dnevno (200 g na dan) tokom 11 dana <i>Primena aktivnog uglja (formulisanog kao suspenzija) oralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati tokom 24 sata) smanjuje koncentraciju aktivnog metabolita A771726 u plazmi za 37% u toku 24 sata i za 48% u toku 48 sati.</i> Trajanje protokola eliminacije može se modifikovati zavisno od kliničkih ili laboratorijskih nalaza.
Teške nekontrolisane infekcije (npr. sepsa)	
Trudnoća - planirana ili neplanirana	
Ostali događaji: • Reakcije kože i/ili sluzokože (npr. ulcerativni stomatitis) za koje se sumnja da mogu biti teške reakcije poput Stevens – Johnson-ovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize • Nakon prekida terapije lekom Arava® i prelaska na drugi DMARD (npr. metotreksat) koji može povećati mogućnost aditivne toksičnosti • Bilo koji drugi razlog koji zahteva brzu eliminaciju aktivnog metabolita leka Arava® iz tela.	

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji možete preuzeti sa portala CInMED (www.cinmed.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore

Bulevar Ivana Crnojevića 64A

81000 Podgorica

Tel: 020 310 280

Fax: 020 310 582

Elektronskom poštom: nezelenadejstva@cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED www.cinmed.me

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Arava® možete da prijavite i nosiocu dozvole u Crnoj Gori:

AMICUS PHARMA d.o.o Podgorica

Džordža Vašingtona 51, 81 000 Podgorica

e-mail: medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com

telefon: +382 20 436 800

Dodatni primerci edukativnog materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lijek Arava®:

AMICUS PHARMA d.o.o. Podgorica

Džordža Vašingtona 51, 81 000 Podgorica

e-mail: medinfo.montenegro@swixxbiopharma.com

telefon: +382 20 436 800