# הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לרופא

**תאריך 27.04.2014**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום:**

ARAVA 10mg, ARAVA 20mg, ARAVA 100mg

1217830132, 1217930133, 1218030134

**שם בעל הרישום: סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ**

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ההחמרות המבוקשות** | | |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
| **Contraindications** |  | • Hypersensitivity to the active substance (especially previous Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme) or to teriflunomide or to any of the excipients listed in section 6.1.  *###############################* |
| **Special Warnings and Special Precautions for Use** |  | Concomitant administration of hepatotoxic or haematotoxic DMARDs “disease-modifying antirheumatic drug" (e.g. methotrexate) is not advisable.  The active metabolite of leflunomide, A771726, has a long half-life, usually 1 to 4 weeks. Serious undesirable effects might occur (e.g. hepatotoxicity, haematotoxicity or allergic reactions, see below), even if the treatment with leflunomide has been stopped. Therefore, when such toxicities occur or if for any other reason A771726 needs to be cleared rapidly from the body, the washout procedure has to be followed. The procedure may be repeated as clinically necessary.  For washout procedures and other recommended actions in case of desired or unintended pregnancy, see section 4.6.  Co-administration of teriflunomide with leflunomide is not recommended, as leflunomide is the parent compound of teriflunomide.  **~~#################################~~**  There have been case reports of increased prothrombin time, when leflunomide and warfarin were co-administered. Therefore, when warfarin is co administered, close INR follow-up and monitoring is recommended.  **~~#################################~~**  *Skin reactions*  In case of ulcerative stomatitis, leflunomide administration should be discontinued.  ~~Very rare~~ Cases of Stevens Johnson syndrome ~~or~~ ,toxic epidermal necrolysis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported in patients treated with leflunomide. As soon as skin and/or mucosal reactions are observed which raise the suspicion of such severe reactions, Arava and any other possibly associated treatment must be discontinued, and a leflunomide washout procedure initiated immediately. A complete washout is essential in such cases. In such cases re-exposure to leflunomide is contra-indicated (see section 4.3).  Pustular psoriasis and worsening of psoriasis have been reported after the use of leflunomide. Treatment withdrawal may be considered taking into account patient's disease and past history.  **~~###############################~~** |
| **Interaction with Other Medicaments and Other Forms of Interaction** |  | ###########################  Methotrexate: In a small (n=30) study with co-administration of leflunomide (10 to 20 mg per day) with methotrexate (10 to 25 mg per week) a 2- to 3-fold elevation in liver enzymes was seen in ~~on~~ 5 of 30 patients. All elevations resolved, 2 with continuation of both drugs and 3 after discontinuation of leflunomide. A more than 3-fold increase was seen in another 5 patients. All of these also resolved, 2 with continuation of both drugs and 3 after discontinuation of leflunomide. Therefore, although, in general, no  waiting period is necessary when changing from leflunomide to methotrexate, closer  monitoring of liver enzymes is recommended in the initial phase after switching.  ~~In patients with rheumatoid arthritis, no pharmacokinetic interaction between the leflunomide (10 to 20 mg per day) and methotrexate (10 to 25 mg per week) was demonstrated.~~  ###########################  Warfarin: There have been case reports of increased prothrombin time, when  leflunomide and warfarin were co-administered. A pharmacodynamic interaction  with warfarin was observed with A771726 in a clinical pharmacology study (see  below). Therefore, when warfarin is co-administered, close INR follow-up and  monitoring is recommended.  ###########################  ~~The enzymes involved in the metabolism of leflunomide and its metabolites are not exactly known~~. In vitro inhibition studies in human liver microsomes suggest that  cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2C19 and 3A4 are involved in leflunomide  metabolism. An *in vivo* interaction study with leflunomide and cimetidine (non-specific weak-cytochrome P450 (CYP) inhibitor) has demonstrated a lack of a significant ~~interaction~~ impact on A771726 exposure.  Following concomitant administration of a single dose of leflunomide to subjects receiving multiple doses of rifampicin (non-specific cytochrome P450 inducer) A771726 peak levels were increased by approximately 40%, whereas the AUC was not significantly changed. The mechanism of this effect is unclear.  The potential for leflunomide levels to continue to increase with multiple dosing  may need to be considered if patients are to be receiving both leflunomide and  rifampicin.  ###########################  BCRP substrates: Although a pharmacokinetic interaction with a BCRP substrate  (rosuvastatin) was observed with A771726 (see below), no pharmacokinetic  interaction in 12 patients between leflunomide (10 to 20 mg per day) and  methotrexate (a BCRP substrate; 10 to 25 mg per week) was demonstrated  ###########################  In vivo drug interaction studies have demonstrated a lack of significant drug  interaction between leflunomide and triphasic oral contraceptives. In a study in which leflunomide was given concomitantly with a triphasic oral contraceptive pill containing 30 µg ethinyloestradiol to healthy female volunteers, there was no reduction in contraceptive activity of the pill, and A771726 pharmacokinetics were within predicted ranges. A pharmacokinetic interaction with oral contraceptives  was observed with A771726 (see below).  The following pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies were  conducted with A771726 (principal active metabolite of leflunomide). As similar  drug-drug interactions can not be excluded for leflunomide at recommended doses, the following study results and recommendations should be considered in patients treated with leflunomide:  *Effect on repaglinide (CYP2C8 substrate):* There was an increase in mean repaglinide Cmax and AUC (1.7- and 2.4-fold, respectively), following repeated doses of A771726, suggesting that A771726 is an inhibitor of CYP2C8 in vivo. Therefore, monitoring patients with concomitant use of drugs metabolised by CYP2C8, such as repaglinide, paclitaxel, pioglitazone or rosiglitazone, is recommended as they may have higher exposure.  *Effect on caffeine (CYP1A2 substrate):* Repeated doses of A771726 decreased mean Cmax and AUC of caffeine (CYP1A2 substrate) by 18% and 55%, respectively, suggesting that A771726 may be a weak inducer of CYP1A2 in vivo. Therefore, medicinal products metabolised by CYP1A2 (such as duloxetine, alosetron, theophylline and tizanidine) should be used with caution during concomitant treatment, as it could lead to the reduction of the efficacy of these products.  *Effect on organic anion transporter 3 (OAT3) substrates*: There was an increase in  mean cefaclor Cmax and AUC (1.43- and 1.54-fold, respectively), following repeated  doses of A771726, suggesting that A771726 is an inhibitor of OAT3 in vivo. Therefore, when coadministered with substrates of OAT3, such as cefaclor, benzylpenicillin, ciprofloxacin, indomethacin, ketoprofen, furosemide, cimetidine, methotrexate, zidovudine, caution is recommended.  *Effect on BCRP and /or organic anion transporting polypeptide B1 and B3*  *(OATP1B1/B3) substrates:* There was an increase in mean rosuvastatin Cmax and AUC (2.65- and 2.51-fold, respectively), following repeated doses of A771726. However, there was no apparent impact of this increase in plasma rosuvastatin exposure on the HMG-CoA reductase activity. If used together, the dose of rosuvastatin should not exceed 10 mg once daily. For other substrates of BCRP (e.g., methotrexate, topotecan, sulfasalazine, daunorubicin, doxorubicin) and the OATP family especially HMG-CoA reductase inhibitors (e.g., simvastatin, atorvastatin, pravastatin, methotrexate, nateglinide, repaglinide, rifampicin) concomitant administration should also be undertaken with caution. Patients should be closely monitored for signs and symptoms of excessive exposure to the medicinal products and reduction of the dose of these medicinal products should be considered.  *Effect on oral contraceptive (0.03 mg ethinylestradiol and 0.15 mg levonorgestrel):*  There was an increase in mean ethinylestradiol Cmax and AUC0-24 (1.58- and 1.54-fold, respectively) and levonorgestrel Cmax and AUC0-24 (1.33- and 1.41-fold, respectively) following repeated doses of A771726. While this interaction is not expected to adversely impact the efficacy of oral contraceptives, consideration should be given to the type of oral contraceptive treatment.  Effect on warfarin: Repeated doses of A771726 had no effect on the pharmacokinetics of S-warfarin, indicating that A771726 is not an inhibitor or an inducer of CYP2C9. However, a 25% decrease in peak international normalised ratio (INR) was observed when A771726 was coadministered with warfarin as compared with warfarin alone. Therefore, when warfarin is co-administered, close INR follow-up and monitoring is recommended. |
| **Undesirable effects** |  | |  |  | | --- | --- | | ###########################  *Skin and subcutaneous tissue disorders* | | | Common: | increased hair loss, eczema, rash (including maculopapular rash), pruritus, dry skin | | Uncommon: | urticaria | | Very rare: | toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme | | Not known: | cutaneous lupus erythematosus, pustular psoriasis or worsening psoriasis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms  (DRESS) (see section 4.4)  ########################### | |

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה.

העלון הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך **27/04/14**

# הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לצרכן

**תאריך 27.04.2014**

**שם התכשיר באנגלית** ARAVA 10mg, ARAVA 20mg, ARAVA 100mg

**מספר רישום**1217830132, 1217930133, 1218030134

**שם בעל הרישום: סאנופי-אוונטיס ישראל בע"מ**

טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ההחמרות המבוקשות** | | |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
| **לפני שימוש בתרופה** |  | **#############**  אין להשתמש בתרופה אם  אי פעם הייתה לך תגובה **אלרגית** ללפלונומיד (במיוחד תגובת עור קשה, לעיתים קרובות מלווה בחום, כאבי פרקים, כתמי עור אדומים, או שלפוחיות, למשל תסמונת Stevens-Johnson או לטריפלונומיד או לאחד מהמרכיבים האחרים של תרופה זו (ראה סעיף 6),  • יש לך בעיות כלשהן **בכבד**,  • יש לך בעיות **בכליות** בדרגה בינונית עד חמורה,  • יש לך כמות נמוכה מאד של **חלבונים בדם,**  • אתה סובל מבעיה כלשהי המשפיעה על **המערכת החיסונית** שלך (למשל איידס),  • יש לך בעיה ב**מח העצם**, או ספירה נמוכה של תאים אדומים או לבנים בדם או מספר מופחת של טסיות דם,  • אתה סובל מ**זיהום חמור**,  • הנך בהריון, חושבת שאת עשויה להיות בהריון, או מניקה.  **#############**  אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה  שוחח עם הרופא, הרוקח או האחות לפני נטילת ערבה  • אם סבלת אי פעם מ**שחפת** או **ממחלת ריאות שנקראת interstitial lung disease,** • אם אתה **זכר** ומעונין להיות אבא לילד. היות ולא ניתן לשלול אפשרות שערבה עוברת לזרע, יש להשתמש באמצעי מניעה אמינים במהלך טיפול עם ערבה. גבר המבקש להיות אבא לילד צריך לפנות לרופא שעשוי לייעץ לו להפסיק לקחת ערבה וליטול תרופות מסוימות כדי לפנות את הערבה במהירות ובאופן מספק מגופו. לאחר מכן, יצטרך לבצע בדיקת דם כדי לוודא שהערבה פונתה בצורה מספקת מגופו ואז להמתין לפחות עוד 3 חודשים לפני שינסה להוליד ילד.  ערבה יכולה לעתים לגרום לבעיות מסוימות בדם , בכבד, בריאות או בעצבי הזרועות או הרגליים. היא עלולה גם לגרום לתגובות אלרגיות חמורות(כולל Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms -DRESS), או להגדיל את הסיכון לזיהום חריף. ראה **סעיף 4 תופעות לוואי.**  DRESS זוהי תגובה המאופיינת בתחילה בתסמינים דמויי שפעת ופריחה בפנים, בהמשך פריחה מפושטת יותר עם חום גבוה, עלייה ברמות אנזימי כבד בדם, עלייה בתאי דם לבנים מסוג אאוזינופילים ובלוטות לימפה נפוחות.  הרופא שלך יבצע **בדיקות דם** במרווחי זמן קבועים , לפני ובמהלך הטיפול בערבה כדי לפקח על תאי הדם והכבד שלך. הרופא שלך יבדוק גם את לחץ הדם שלך באופן סדיר היות וערבה יכולה לגרום לעלייה בלחץ דם.  **#############**  **אם אתה לוקח , או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.**  במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:   * תרופות אחרות לטיפול ב**דלקת פרקים שגרונית** כגון תרופות נגד מלריה (לדוגמא, כלורוקווין והידרוקסיכלורוקווין), זהב בהזרקה   תוך שרירית או במתן פומי, D-פניצילאמין, אזאתיאופרין ותרופות אחרות שמדכאות את מערכת החיסון (למשל, מטוטרקסאט) או טריפלונומיד, כיוון ששילובים אלו אינם מומלצים.   * **כולסטיראמין** (להפחתת כולסטרול) או **פחם פעיל,** שכן תרופות אלה עלולות להוריד את כמות הערבה שנספגת בגוף, * **פניטואין** (לטיפול באפילפסיה), **וורפרין** או **פנפרוקומון** (לדילול הדם) או **טולבוטאמיד** (לסוכרת), שכן תרופות אלו עלולות להעלות את הסיכון להופעת תופעות לוואי. * תרופות למניעת הריון, רפגלינדין, פקליטקסל, פיוגליטאזון, רוסיגליטאזון, דולוקסטין, אלוסטרון, תיאופילין, טיזאנידין, צפאקלור, בנזילפניצילין, ציפרופלוקסין, אינדומתאצין, קטופרופן, פורוזמיד, סימטידין, זידובודין, רוסובסטטין, טופוטקאן, סולפזאלצין, דנורוביסין, דוקסורוביסין, סימבסטטין, אטורבסטטין, פרבסטטין, מאטגלינדין, רפאגלינדין, ריפמפיצין. * אם אתה כבר נוטל תרופות **נוגדות דלקת** לא סטרואידליות (NSAID) ו/או **קורטיקוסטרואידים**,ניתן להמשיך בנטילתן אחרי תחילת הטיפול בערבה.     **חיסונים** - אם עליך להתחסן, התייעץ עם הרופא. חיסונים מסוימים לא יכולים להינתן בזמן הטיפול בערבה וזמן מסוים לאחר הפסקת הטיפול בערבה.  **#############**  **שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול**  לא מומלץ לשתות אלכוהול בתקופת הטיפול עם התרופה. שתיית אלכוהול בזמן הטיפול בתרופה עלולה להעלות את הסיכון לפגיעה בכבד.  **#############** |
| **כיצד תשתמש בתרופה?** |  | תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.  המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.  המינון המקובל בדרך כלל הוא:  טבליה אחת של 100מ"ג פעם ביום למשך 3 ימים ולאחר מכן:  לדלקת פרקים שגרונית: 10 או 20 מ"ג, פעם ביום, בתלות בחומרת המחלה.  לדלקת פרקים ספחתית: 20 מ"ג, פעם ביום.  אין ללעוס! יש **לבלוע** את הטבלייה **בשלמותה** עם הרבה **מים**.  יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא. יתכן שיעברו 4 שבועות או יותר עד שתתחיל להרגיש שיפור במצבך.  חלק מהמטופלים יחושו בשיפור נוסף אחרי 4-6 חודשי טיפול.  בדרך כלל, הטיפול בערבה אורך זמן ממושך.  גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא  **בדיקות ומעקב**  לפני תחילת ובמהלך השימוש בתרופה הרופא יפנה אותך לבדיקות דם ותפקודי כבד.  בתקופת הטיפול הרופא יפנה אותך גם לבדיקות לחץ דם היות והתרופה עלולה להעלות את לחץ הדם.  אם הנך נוטל וורפרין במקביל לטיפול בערבה, יש לערוך מעקב קפדני על ה- INR שלך.  **#############** |
| **תופעות לוואי:** |  | ~~בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי כגון:~~  כמו בכל תרופה, השימוש בערבה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים.  אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.  פנה לרופא **מיד** והפסק לקחת ערבה אם: - אתה חווה **חולשה**, מרגיש סחרחורת או **קשיי נשימה**, כיוון שאלה עלולים להיות סימנים של תגובה אלרגית חמורה, - אתה מפתח **פריחה בעור** או **כיבים בפה**, שכן אלה עשויים להצביע על תגובות חמורות, לפעמים מסכנות חיים (למשל  (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme  פנה לרופא **מיד** אם אתה חווה:  -**עור חיוור, עייפות**, או **שטפי דם** מתחת לעור, שכן אלה עשויים להצביע על הפרעות בדם שנגרמות מחוסר איזון בסוגים שונים של תאי דם, - **עייפות, כאב בטן** או **צהבת** (הצהבת העיניים או העור), שכן אלה עשויים להצביע על מצבים חמורים כגון כשל כבד, שעלול להיות קטלני, - תסמינים של **זיהום** כגון **חום, כאב גרון** או **שיעול**, שכן תרופה זו עלולה להעלות את הסיכון לזיהום חמור שעלול לסכן חיים, - **שיעול** או **בעיות נשימה**, שכן אלה עשויים להצביע על דלקת ריאות, - עקצוץ בלתי רגיל, חולשה או כאב בכפות הידיים או הרגליים, שכן אלה עשויים להצביע על בעיות במערכת העצבים.  **תופעות לוואי נפוצות (עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 10 אנשים)** - ירידה קלה במספר תאי הדם הלבנים (לויקופניה),  - תגובות אלרגיות קלות,  - חוסר תיאבון, ירידה במשקל (בדרך כלל לא מהותית),  - עייפות (asthenia),  - כאב ראש, סחרחורת,  - תחושות שונות מהרגיל בעור כמו עקצוץ (paraesthesia),  - עלייה קלה בלחץ דם,  - שלשול,  - בחילות, הקאות,  - דלקת או כיבים בפה,  - כאב בטן,  - עליה בחלק מתוצאות בדיקת תפקודי כבד,  - נשירת שיער מוגברת,  - אקזמה, עור יבש, פריחה, גרד,  - כאב בגידים שנגרם ע"י דלקת (בדרך כלל בכפות הידיים או הרגליים),  - עליה באנזימים מסוימים בדם (phosphokinase creatine).  -בעיה בעצבי הידיים או הרגלים (peripheral neuropathy).  **תופעות לוואי לא נפוצות (עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 100 אנשים)**  - ירידה במספר תאי דם אדומים (אנמיה) וירידה במספר טסיות דם (טרומבוציטופניה),  - ירידה ברמת האשלגן בדם,  - חרדה,  - הפרעות בטעם,  - אורטיקריה (סרפדת nettle rash),  - קרע בגיד,  - עלייה ברמות שומן בדם (כולסטרול וטריגליצרידים),  -ירידה ברמת הזרחן בדם.  **תופעות לוואי נדירות (עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 1000 בני אדם)**  -עליה במספר תאי הדם האזונופילים (אאוזינופיליה) ; ירידה קלה במספר תאי הדם הלבנים (לויקופניה ); ירידה במספר כלל תאי הדם (פנציטופניה) , -עלייה חמורה בלחץ דם,  - תגובה דלקתית בריאות (interstitial lung disease)  -עלייה בתוצאות בדיקות תפקודי כבד אשר עלולה להתפתח למצבים חמורים כגון הפטיטיס וצהבת, - זיהומים חמורים הנקראים אלח דם אשר עשויים להיות קטלניים, -עליה באנזימים מסוימים בדם ( לקטט דהידרוגנז ).  **תופעות לוואי נדירות מאוד (עשויות להשפיע על עד 1 מתוך 10,000 בני אדם )** -ירידה ניכרת בתאי דם לבנים (אגרנולוציטוזיס), - תגובות אלרגיות חמורות וחמורות בפוטנציה, - דלקת של כלי דם הקטנים (וסקוליטיס), - דלקת בלבלב (פנקראטיטיס), - פגיעה חמורה בכבד כגון כשל כבד או נמק שעלול להיות קטלני, - תגובות חמורות, לפעמים מסכנות חיים (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme)  תופעות לוואי אחרות כגון אי ספיקת כליות, ירידה ברמת חומצה אורית בדם, פגיעה בפוריות הגבר (שהנה הפיכה עם הפסקת הטיפול בתרופה), זאבת עורית (מאופיינת בפריחה / אודם באזורי העור שנחשפים לאור), פסוריאזיס ( חדשה או מוחמרת), או תגובה או תגובה אלרגית חמורה לתרופה הנקראת DRESS (ראה בסעיף 2 אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה),עלולות להתרחש בתדירות לא ידועה. |

מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע ירוק.

העלון הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך **27/04/14**