

## **Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,**

společnost Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. by Vás ráda informovala o důležitých bezpečnostních otázkách, které je třeba vzít v úvahu před předepsáním přípravku Repso. Léčivou látkou přípravku Repso je leflunomid.

Leflunomid je indikován k léčbě pouze dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmatikum (DMARD = disease-modifying antirheumatic drug) nebo s aktivní psoriatickou artritidou.

Prosím upozorněte své pacienty na důležitá rizika spojená s léčbou leflunomidem. Pro účely informovat dotčené pacienty o důležitých rizicích spojených s léčbou leflunomidem máte k dispozici informační leták pro pacienty (Repso – rady a informace pro pacienty).

Léčba leflunomidem má být zahájena a sledována odborníky se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy. Leflunomid má být podáván pacientům pouze pod pečlivým lékařským dohledem. Podrobné informace naleznete v Souhrnu údajů (SPC) pro přípravek Repso.

## **PŘED LÉČBOU**

Před začátkem léčby leflunomidem je nutné pečlivě zhodnotit pacientovu anamnézu a provést odpovídající klinická a laboratorní vyšetření. Ta mají obsahovat alespoň následující položky:

### Těhotenství

Před zahájením léčby nesmí být pacientka těhotná a nesmí otěhotnět ani v průběhu léčby leflunomidem. Pacient - muž se nemá snažit zplodit dítě z důvodu rizika teratogenity. Na zajištění přiměřené ochrany před početím může být potřebné poradenství ohledně antikoncepce.

### Kojení

Léčba leflunomidem je kontraindikována.

### Jaterní testy – hepatotoxicita

Bylo hlášeno zvýšení ALT a závažné poškození jater, proto se doporučuje provádět jaterní testy každé dva týdny po dobu prvních šesti měsíců léčby a pak každých osm týdnů po dobu trvání léčby. V případě zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) na 2-3 násobek horní hranice normy je vhodné zvážit snížení dávky leflunomidu z 20 mg na 10 mg za pravidelných týdenních kontrol. Pokud 2-násobné zvýšení ALT přetrvává nebo dojde k jejímu 3-násobnému zvýšení nad horní limit normy, pak se ukončí užívání leflunomidu a zahájí se vymývací procedury. Po přerušení léčby se musí pokračovat ve sledování jaterních testů až do normalizace jejich hodnot.

### Kompletní krevní obraz, včetně diferenciálu a krevních destiček

Doporučuje se provádět tato vyšetření se stejnou frekvencí jako u jaterních testů. Při výskytu závažných hematologických nežádoucích účinků jako je pancytopenie, leukopenie, agranulocytóza se doporučuje ukončit léčbu přípravkem Repso a jakoukoli další imunosupresivní léčbu a zahájit vymývací proceduru (viz dále – Vymývací procedura).

### Nedávno užívané léky

Nedávná léčba hepato- a hemato-toxickými léky nebo jinými DMARD, včetně methotrexátu, může zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků (hepato- nebo hematotoxicity).

### Souběžně podávané léky

Souběžná léčba hepatotoxickými a hematotoxickými léky a jinými DMARD s leflunomidem, včetně methotrexátu, se nedoporučuje z důvodu možného zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků (hepato- nebo hematotoxicity).

#### Komorbidity, u nichž je léčba leflunomidem kontraindikována

Snížená funkce jater; těžká hypoproteinémie, těžká imunodeficience; střední až těžká renální insuficience; závažná infekce; snížená funkce kostní dřeně; signifikantní anémie, leukopenie, neutropenie nebo trombocytopenie způsobená jinou příčinou než revmatoidní nebo psoriatickou artritidou; hypersenzitivita na léčivou látku (zejména historie výskytu Stevens- Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy, erytému multiforme v anamnéze) nebo na některou z pomocných látek přípravku.

#### Infekce

Imunosupresivní účinky Repsa mohou u pacientů způsobit větší náchylnost k infekcím, včetně oportunních a vzácně mohou způsobit závažné těžce zvládnutelné infekce (např. sepse), stejně jako infekce, které jsou závažné již primárně, jako je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Při výskytu závažné těžce zvládnutelné infekce je třeba léčbu leflunomidem přerušit a provést vymývací proceduru (viz dále – Vymývací procedura).

### **ZAHÁJENÍ LÉČBY**

Po klinickém zhodnocení před léčbou, konzultaci a souhlasu s monitorováním během léčby je možné léčbu zahájit.

Léčba leflunomidem se začíná úvodní dávkou 100 mg jednou denně po dobu 3 dnů, zatímco udržovací léčba je 10 mg až 20 mg jednou denně. Terapeutický účinek se obvykle začíná projevovat po 4 až 6 týdnech a může se dále zlepšovat během 4 až 6 měsíců.

Alanin aminotransferáza (ALT) a úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček je nutno kontrolovat současně a se stejnou četností před zahájením léčby leflunomidem, každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a potom každý 8. týden.

### **UDRŽOVACÍ LÉČBA**

Pokud jsou všechny sledované hodnoty v mezích normy, mohou být po prvních 6 měsících léčby prováděny kontroly jaterních testů a krevního obrazu vždy po osmi týdnech.

Je nutno sledovat veškeré změny pacientova zdravotního stavu nebo skladby užívaných léků, aby těmto změnám odpovídala léčba a frekvence sledování hodnot jaterních testů a krevního obrazu.

#### Postup při nálezů zvýšené ALT

V případě zvýšení ALT na 2-3 násobek horní hranice normy je vhodné zvážit snížení dávky leflunomidu z 20 mg na 10 mg za pravidelných týdenních kontrol. Pokud 2-násobné zvýšení ALT přetrvává nebo dojde k jejímu 3-násobnému zvýšení nad horní limit normy, pak se ukončí užívání leflunomidu a zahájí se vymývací procedura. Po přerušení léčby se musí pokračovat ve sledování jaterních testů až do normalizace jejich hodnot.

### **UKONČENÍ LÉČBY**

Léčbu leflunomidem je možné ukončit kdykoliv.

Plazmatické koncentrace aktivního metabolitu leflunomidu A771726 nižší než 0,02 mg/l se nepovažují za aktivitu, která by měla u člověka klinický význam.

Hladina aktivního metabolitu leflunomidu A771726 přesahující 0,02 mg/l byla v plazmě nalezena po delší dobu od přerušení léčby. Tato hladina byla v plazmě zjištěna dokonce ještě dva roky po ukončení

léčby leflunomidem. Eliminaci A771726 lze urychlit vymývací procedurou, jejíž použití lze zvážit při ukončení léčby.

Aby se prokázalo, že hladina metabolitu A771726 je pod 0,02 mg/l, měří se plazmatické koncentrace metabolitu. Jsou nutné dva testy. První se provede buď po přerušení léčby, nebo po dokončení vymývací procedury, druhý test se provádí nejméně 14 dní po prvním testu.

## VYMÝVACÍ PROCEDURA

K dosažení rychlého snížení plazmatické hladiny po ukončení léčby leflunomidem se doporučuje jeden z následujících postupů:

- 50 g aktivního uhlí čtyřikrát denně po dobu 11 dnů
- 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dnů – v ČR však není cholestyramin v současné době registrován. Lze jej získat pouze individuálním dovozem ze zahraničí pro individuálního pacienta prostřednictvím distributorů léčiv.

Délku léčby je možné upravit v závislosti na klinických nebo laboratorních nálezech. Bez použití vymývací procedury lze očekávat dostatečně nízkou plazmatickou hladinu A771726 až za dva roky po ukončení léčby leflunomidem. Z důvodu individuální variability clearance léku může plazmatická hladina u některých pacientů klesnout pod uvedenou hodnotu za kratší dobu (např. za šest měsíců).

## TĚHOTENSTVÍ

Na základě studií na zvířatech existuje podezření, že leflunomid může způsobit úmrtí plodu nebo mít teratogenní účinky při podání těhotným ženám. Z toho důvodu je leflunomid kontraindikován u:

- těhotných žen nebo žen ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci, během a po dobu dvou let po léčbě leflunomidem nebo tak dlouho, dokud plazmatická hladina aktivního metabolitu přesahuje 0,02 mg/l
- žen, které kojí, protože studie na zvířatech ukazují, že leflunomid a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka
- mužů, kteří chtějí počít dítě

Pokud jeden z partnerů užívá leflunomid, je nutné zabránit těhotenství.

## ŽENY

Nejsou k dispozici výsledky kontrolovaných studií, které by hodnotily použití leflunomidu u těhotných žen. Ženy ve fertilním věku nesmějí začít léčbu leflunomidem, dokud se nevykloučí těhotenství a dokud není potvrzeno, že užívají spolehlivou antikoncepci.

Ženám, které by chtěly otěhotnět a léčí se leflunomidem, se doporučuje po ukončení léčby podstoupit vymývací proceduru na dosažení rychlého snížení plazmatické hladiny anebo počkat dva roky.

Plazmatická hladina aktivního metabolitu (A771726) musí být nižší než 0,02 mg/l (0,02 µg/ml). Při nižších plazmatických hodnotách (které se musí ověřit dvěma samostatnými testy v intervalu alespoň 14 dní) se teratogenní riziko považuje za zanedbatelné. Mezi prvním testem s naměřenou hodnotou nižší než 0,02mg/l a oplodněním se vyžaduje dodržet vyčkávací období jeden a půl měsíce.

Pro pacienty léčené Repsem je dostupná poradenská služba k poskytování informací ohledně testování plazmatických hladin leflunomidu v plazmě. Kontaktujte, prosím, zodpovědnou osobu společnosti Teva Pharmaceuticals CR s.r.o. na e-mailové adrese [safety.czech@teva.cz](mailto:safety.czech@teva.cz) k získání dalších informací ohledně tohoto testování.

Lékaři, kteří předepisují leflunomid, by měli své pacienty o existenci této služby informovat.

## MUŽI

Leflunomid nesmí užívat muži, kteří by mohli počít dítě a nepoužívají spolehlivou antikoncepci během léčby leflunomidem a celé dva roky po ní, pokud nepodstoupí vymývací proceduru.

O riziku mužem zprostředkované fetální toxicity nejsou specifické údaje. Nebyly provedeny studie na zvířatech hodnotící toto konkrétní riziko. Aby se minimalizovalo možné riziko, muž, který si přeje počít dítě, musí zvážit ukončení užívání leflunomidu a podstoupit vymývací proceduru, nebo počkat dva roky po ukončení léčby.

U mužů, kteří užívali leflunomid a přejí si počít dítě, musí být plazmatická hladina aktivního metabolitu (A771726) nižší než 0,02 mg/l a musí být ověřena dvěma samostatnými testy v intervalu nejméně 14 dní.

Po druhém testu potvrzujícím plazmatickou koncentraci nižší než 0,02 mg/l se vyžaduje další vyčkávací období 3 měsíců.

Po tomto období se riziko mužem zprostředkované fetální toxicity považuje za velmi nízké.

Pro pacienty léčené Repsem je dostupná poradenská služba k poskytování informací ohledně testování plazmatických hladin leflunomidu v plazmě. Kontaktujte, prosím, zodpovědnou osobu společnosti Teva Pharmaceuticals CR s.r.o. na e-mailové adrese [safety.czech@teva.cz](mailto:safety.czech@teva.cz) k získání dalších informací ohledně tohoto testování.

Lékaři, kteří předepisují leflunomid, by měli své pacienty o existenci této služby informovat.