

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Tento leták byl vypracován držitelem rozhodnutí o registraci jako doplněk k Souhrnu údajů o přípravku za účelem informovat Vás o všech citlivých záležitostech, které by mohly případně nastat při léčbě přípravkem Leflunomide medac.

**Pacienty je nutné informovat o důležitých rizicích spojených s léčbou přípravkem Leflunomide medac a o příslušných opatřeních při používání tohoto léku.**

*POZNÁMKA: Leflunomide medac by měli předepisovat pouze revmatologové, kteří se dokonale obeznámili s profilem účinnosti a bezpečnosti léčivé látky, leflunomidu.*

## DŮLEŽITÉ INFORMACE O HEPATOTOXICITĚ A HEMATOTOXICITĚ

**Během léčby leflunomidem byly hlášeny vzácné případy závažného poškození jater, včetně případů s fatálními následky. K většině případů závažného poškození jater dochází během 6 měsíců léčby. Často byla podávána současná léčba jinými hepatotoxickými léčivými přípravky.**

- Leflunomide medac je kontraindikován u pacientů s poškozením funkce jater.
- Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. methotrexátu) se nedoporučuje. Během léčby leflunomidem se doporučuje vyvarovat se konzumace alkoholu.
- Leflunomid je kontraindikován u pacientů s významně poškozenou funkcí kostní dřenež nebo výraznou anémií, leukopenií, neutropenií nebo trombocytopenií vzniklými z jiných příčin než v důsledku revmatoidní artritidy. V případě závažných hematologických reakcí, včetně pancytopenie, musí být podávání leflunomidu a jakékoli souběžné myelosupresivní terapie přerušeno a musí být zahájena eliminační kúra leflunomidu.

## LABORATORNÍ TESTY

- Hladina ALT (SGPT) a kompletní krevní obraz musí být kontrolovány před nasazením leflunomidu, každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a dále pak každých 8 týdnů.
- Při potvrzeném zvýšení ALT na hodnoty mezi 2 až 3násobkem horní hranice normy (ULN) může snížení dávky na 10 mg/den a týdenní monitorování umožnit pokračovat v podávání přípravku Leflunomide medac. Pokud zvýšení ALT (SGPT) na více než 2násobek horní hranice normy přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT na více než 3násobek horní hranice normy, leflunomid musí být vysazen a zahájena eliminační kúra. Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

## KONTRAIKACE TÝKAJÍCÍ SE TĚHOTENSTVÍ

**PŘED ZAHÁJENÍM LÉČBY LEFLUNOMIDEM MUSÍ BÝT VYLOUČENO TĚHOTENSTVÍ. LEFLUNOMID JE KONTRAIKOVÁN U TĚHOTNÝCH ŽEN NEBO U ŽEN VE FERTILNÍM VĚKU, KTERÉ NEPOUŽÍVAJÍ SPOLEHLIVOU ANTIKONCEPCI. BĚHEM LÉČBY LEFLUNOMIDEM NEBO PŘED UKONČENÍM KÚRY ELIMINACE LÉKU PO LÉČBĚ LEFLUNOMIDEM JE NUTNO VYVAROVAT SE OTĚHOTNĚNÍ.**

Na základě studií na zvířatech může Leflunomide medac zvýšit riziko úmrtí plodu nebo teratogenních účinků.

### Ženy ve fertilním věku

Nezačínajte léčbu přípravkem Leflunomide medac, dokud nebudou provedeny následující kroky:

- Bylo vyloučeno těhotenství
- Bylo potvrzeno užívání spolehlivé antikoncepce
- Pacientky byly plně informovány o možných závažných rizicích pro plod
- Pacientka musí být poučena o nutnosti neprodleně navštívit lékaře k provedení těhotenského testu v případě, že dojde k opoždění začátku menstruačního cyklu, nebo pokud existují jiné známky svědčící pro těhotenství, a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Je možné, že zahájení níže popsané kúry eliminace léku při prvním opoždění menstruace, čímž se dosáhne rychlého snížení koncentrace aktivního metabolitu v krvi, může riziko poškození plodu leflunomidem snížit.

## Ženy užívající Leflunomide medac, které si přejí otěhotnět

- Ženám léčeným leflunomidem, které si přejí otěhotnět, se doporučuje provést jedno z následujících opatření, aby byla jistota, že plod nebude vystaven toxickým koncentracím A771726, aktivního metabolitu leflunomidu.
- Vyčkávací období: Po 2 letech vyčkávacího období se provede první měření plazmatické koncentrace A771726. Potom musí být plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu po alespoň 14denním intervalu. Jsou-li obě hodnoty plazmatické koncentrace nižší než 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.
- Eliminační kúra: Po provedení jedné z eliminačních kúr (viz níže) je nutná verifikace výsledku provedením 2 vyšetření s odstupem nejméně 14 dnů a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do fertilizace nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.

## Informace pro muže

Pacienti mužského pohlaví by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem by měla být rovněž zajištěna spolehlivá antikoncepce.

Aby se minimalizovalo jakékoliv možné riziko, doporučuje se mužům, kteří chtějí počít dítě, užívání leflunomidu přerušit a zahájit eliminační kúru (viz níže). Po eliminační kúře je provedeno první měření plazmatické koncentrace A771726 a poté je plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu s odstupem nejméně 14 dnů. Jsou-li obě hodnoty plazmatické koncentrace nižší než 0,02 mg/l, je riziko fetální toxicity po následném vyčkávacím období trvajícím nejméně další 3 měsíce velmi nízké.

## Poradenská služba

Pro další informace týkající se měření A771726 prosím volejte na 543 233 857 nebo se obraťte emailem na leflunomide@medac.eu.

## RIZIKO INFEKCE

- Leflunomide medac je kontraindikován pro použití u pacientů s oslabenou imunitou
- Leflunomide medac je kontraindikován u pacientů trpících závažnými infekcemi

Podobně jako jiné látky s imunosupresivním potenciálem může i leflunomid zvýšit náchylnost k infekcím, včetně oportunních infekcí. Může se tudíž zvýšit celková incidence infekcí (zejména rhinitidy, bronchitidy a pneumonie). Infekce mohou mít závažnější povahu, a proto mohou vyžadovat časnou a intenzivní léčbu. V případě výskytu těžkých, nekontrolovaných infekcí může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést eliminační kúru.

U pacientů užívajících leflunomid spolu s jinými imunosupresivy byly hlášeny vzácné případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pacienti s tuberkulínovou reaktivitou musí být pečlivě sledováni z důvodu rizika reaktivace tuberkulózy.

## KOMBINACE S JINÝMI DMARD:

Leflunomid může mít v kombinaci s jinými hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD, například methotrexátem, synergické nebo aditivní účinky. Souběžná léčba jinými DMARD se nedoporučuje.

## ELIMINAČNÍ KÚRY

Po ukončení léčby leflunomidem

- se podává cholestyramin 8 g 3krát denně po dobu 11 dnů
- alternativně se podává 50 g aktivního uhlí v prášku 4krát denně po dobu 11 dnů.

Délka kúry může být upravena v závislosti na klinických nebo laboratorních parametrech. Jak cholestyramin, tak aktivní práškové uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že během eliminační kúry cholestyraminem nebo aktivním práškovým uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Doporučuje se použít jiné antikoncepční metody.

## ZKRATKY

ALT = alaninaminotransferáza (dříve glutamát-pyruvát transamináza = GPT)  
AST = aspartátaminotransferáza (dříve glutamát-oxalacetát transamináza = GOT)

## LEFLUNOMIDE MEDAC 10 MG / 20 MG POTAHOVANÉ TABLETY

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 10mg/20mg leflunomidum. **Pomocné látky:** Jedna tableta obsahuje 76mg/152mg laktózy a 0,06/0,12mg sojového lecitinu. Monohydrát laktózy, částečně substituovaná hyprolosa, kyselina vinná, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát, poly(vinyl) alkohol, mastek, oxid titaničitý, xantanová klovatina. **Terapeutické indikace:** Léčba dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmatikum (DMARD). Předchozí nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými DMARD (např. metotrexátem) může vést ke zvýšenému riziku výskytu vážných nežádoucích účinků; zahájení léčby leflunomidem je tedy nutno pečlivě zvážit s tímto aspektem poměru očekávaného přínosu a možných rizik. Navíc převedení z leflunomidu na jiné DMARD bez následné tzv. eliminační (*washout*) kúry může také zvýšit riziko vážných nežádoucích účinků dokonce i za dlouhou dobu po převedení. **Dávkování a způsob podání:** Léčba leflunomidem se zahajuje úvodní dávkou 100 mg jedenkrát denně po dobu tří dnů. Vynechání úvodní dávky může snížit riziko nežádoucích účinků. Doporučená udržovací dávka leflunomidu je 10 až 20 mg jedenkrát denně u revmatoidní artritidy. Léčba pacientů může být zahájena s 10 mg nebo 20 mg leflunomidu v závislosti na závažnosti (aktivitě) onemocnění. U pacientů s mírnou renální insuficiencí nebo u pacientů nad 65 let není úprava dávky doporučena. Nedoporučuje se pacientům mladším 18 let. Leflunomide medac tablety se polykají celé s dostatečným množstvím tekutiny. Užívání leflunomidu s jídlem neovlivňuje míru jeho vstřebávání. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku (zejména u pacientů se Stevens-Johnsonovým syndromem, toxickou epidermální nekrolýzou a multiformním erytémem v anamnéze), arašidy, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku. Porucha jaterních funkcí; těžký stav imunodeficiency, např. AIDS; významně poškozená funkce kostní dřenež nebo výrazná anémie, leukopenie, neutropenie či trombocytopenie vzniklá z jiných příčin než v důsledku revmatoidní artritidy; těžká infekce; středně těžká až těžká renální insuficience; těžká hypoproteinemii, např. u nefrotického syndromu. Těhotné ženy, nebo ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivou antikoncepci po dobu léčby leflunomidem a po jejím ukončení až do doby poklesu plazmatické koncentrace aktivního metabolitu pod 0,02 mg/l; těhotenství; kojení. **Nežádoucí účinky:** *Infekce a infestace:* Vzácné: závažné infekce, včetně sepse, která může být fatální. Tak jako jiná léčiva s imunosupresivním potenciálem, i leflunomid může zvýšit náchylnost na infekce, včetně oportunní infekce. Celkový výskyt infekcí tedy může vzrůst (zvláště u rinitidy, bronchitidy a pneumonie). *Novotvary:* Užíváním některých imunosupresivních přípravků se zvyšuje riziko malignity, zvláště lymfoproliferativních poruch. *Krev a lymfatický systém:* Časté: leukopenie (leukocyty >2 g/l), Méně časté: anemie, mírná trombocytopenie (destičky <100 g/l). Vzácné: pancytopenie, leukopenie (leukocyty <2 g/l), eozinofilie. Velmi vzácné: agranulocytóza. Recentní, současná nebo následné užívání přípravků s myelotoxickým účinkem může být spojeno s vyšším rizikem hematologických účinků. *Imunitní systém:* Časté: mírné alergické reakce. Velmi vzácné: různé anafylaktické/anafylaktoidní reakce, vaskulitida, včetně kožní nekrotizující vaskulitidy. *Metabolismus, výživa:* Časté: zvýšení CPK. Méně časté: hypokalémie, hyperlipidémie, hypofosfatémie. Vzácné: zvýšení LDH. Není známo: hypourikémie. *Psychiatrické poruchy:* Méně časté: úzkost. *Nervový systém:* Časté: parestezie, bolesti hlavy, závratě, periferní neuropatie. *Srdeční poruchy:* Časté: mírné zvýšení krevního tlaku. Vzácné: výrazné zvýšení krevního tlaku. *Respirační, hrudní a mediastinální:* Vzácné: intersticiální plicní onemocnění (včetně intersticiální pneumonitidy), které může být fatální. *Gastrointestinální:* Časté: průjem, nevolnost, zvracení, orální slizniční poruchy (např.: aftózní stomatitida, ústní ulcerace), bolesti břicha. Méně časté: nechutenství. Velmi vzácné: pankreatitida. *Hepatobiliární:* Časté: zvýšení jaterních parametrů (transaminázy, /speciálně ALT/, méně často gamma-GT a alkalické fosfatázy, bilirubinu). Vzácné: hepatitida, žloutenka/cholestáza, Velmi vzácné: vážná jaterní onemocnění jako selhání jater a akutní hepatální nekróza, které mohou být fatální. *Poruchy kůže a podkožní tkáně:* Časté: zvýšená ztráta vlasů, ekzémy, vyrážka (včetně makulopapulózní vyrážky), pruritus, suchá kůže. Méně časté: kopřivka. Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, multiformní erytém. Není známo: kožní lupus erythematoses, pustulózní psoriáza nebo zhoršení psoriázy. *Svalová a kosterní soustava a pojivové tkáně:* Časté: tendosynovitida, Méně časté: ruptura šlachy. *Ledviny a močové cesty:* Není známo: selhání ledvin. *Reprodukční systém a prsa:* Není známo: nevýznamné (reverzibilní) snížení koncentrace spermií, celkového počtu spermií a rychlé progresivní motility. *Celkové a v místě aplikace:* Časté: anorexie, snížení váhy (obvykle nevýrazné), astenie. **Držitel rozhodnutí o registraci:** medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fehlandtstr. 3, 20354 Hamburg, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/10/637/. **Datum poslední revize textu:** 01/2013.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznamte s úplnou informací o léku. Souhrnné informace o přípravku a informace pro lékaře i pacienta v rámci plánu na řízení rizik jsou k dispozici na adrese:

medac GmbH – organizační složka  
Kamenná čtvrt' 63, 639 00 Brno  
tel.: +420 543 233 857  
e-mail: czech@medac.eu, leflunomide@medac.eu  
www.medac-cz.eu, www.leflunomide-medac.com