

EDUKAČNÍ MATERIÁL

**Informace pro zdravotnické pracovníky
k bezpečnému užívání léčivého přípravku
Leflunopharm (leflunomid)**

Leflunopharm (leflunomid), jako „chorobu modifikující antirevmatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou nebo aktivní psoriatickou artritidou.

Jako součást evropské registrace přípravku Leflunopharm, v rámci plánu pro řízení rizik stanoveného pro tento přípravek, vytvořil držitel rozhodnutí o registraci výukový program, jehož součástí jsou také informace pro lékaře, kteří předepisovali nebo budou předepisovat přípravek Leflunopharm.

Tento edukační materiál byl vytvořen s úmyslem snížení několika možných rizik, která byla identifikována v rámci Evropského plánu pro řízení rizik stanoveného pro přípravek Leflunopharm.

K nejdůležitějším rizikům, kterých byste si měli být vědomi při předepisování přípravku Leflunopharm patří:

- Riziko hepatotoxicity včetně velmi vzácných případů závažného poškození jater, které mohou být fatální
- Riziko hematotoxicity včetně vzácných případů pancytopenie, leukopenie, eosinofilie a velmi vzácných případů agranulocytózy.
- Riziko infekcí včetně vzácných případů závažných infekcí (sepsí), nereagujících na léčbu, které mohou být fatální
- Riziko závažných vrozených vad, pokud je přípravek podáván v těhotenství

Pro omezení těchto rizik jsou důležité rady a informace pacientům, pečlivé sledování pacientů a následující doporučení týkající se „vymývací procedury“.

Úplné informace jsou uvedeny v aktuální verzi „Souhrnu údajů o přípravku“.

RADY A INFORMACE PACIENTŮM

Prosíme, před zahájením léčby přípravkem Leflunopharm se ujistěte, že pacienti byli informováni a poučeni o rizicích spojených s terapií přípravkem Leflunopharm a také o vhodných opatřeních k minimalizaci těchto rizik. Za tímto účelem byl současně navíc k těmto specifickým bezpečnostním informacím vytvořen držitelem rozhodnutí o registraci zvláštní leták pro pacienty.

RUTINNÍ MONITOROVÁNÍ LABORATORNÍCH PARAMETRŮ

Vzhledem k riziku hepatální a hematologické toxicity, která může být ve vzácných případech vážná či dokonce fatální, je nezbytné pečlivé sledování jaterních a hematologických laboratorních parametrů před a během léčby přípravkem Leflunopharm (viz tabulky níže).

Více informací o výskytu těchto nežádoucích účinků najdete v „Souhrnu údajů o přípravku“.

Současné podávání přípravku Leflunopharm a hepatotoxických nebo hematotoxických přípravků ze skupiny DMARD (např. s metotrexátem) se nedoporučuje.

MONITOROVÁNÍ JATERNÍCH ENZYMŮ

LABORATORNÍ TESTY	ČETNOST
Minimálně musí být vyšetřeno ALT (SGPT)	Před zahájením léčby a každé dva týdny během prvních 6 měsíců léčby
	Dále, jsou-li hodnoty stabilní, každých 8 týdnů
Potvrzené zvýšení ALT	Úpravy dávky/ukončení léčby
Mezi 2–3 násobkem horní hranice normy	Snížením dávky z 20 mg/den na 10 mg/den lze pokračovat v podávání přípravku Leflunopharm za pravidelných týdenních kontrol.
2–3 násobek horní hranice normy přetrvává i přes snížení dávky nebo přítomen > 3 násobek horní hranice normy	Ukončení užívání přípravku Leflunopharm. Inicace vymývací procedury (viz část „Vymývací procedura“) a sledování hodnot jaterních enzymů až do doby jejich normalizace.

MONITOROVÁNÍ HEMATOLOGICKÝCH PARAMETRŮ

LABORATORNÍ TESTY	ČETNOST
Vyšetření kompletního krevního obrazu včetně diferenciálního krevního obrazu a trombocytů	Před zahájením léčby a každé dva týdny během prvních 6 měsíců léčby
	Dále, jsou-li hodnoty stabilní, každých 8 týdnů
Ukončení užívání	
Výskyt závažného hematologického nežádoucího účinku včetně pancytopenie	Ukončení užívání přípravku Leflunopharm a jakékoliv současné myelosupresivní léčby. Iniciace vymývací procedury. (viz část „Vymývací procedura“)

INFEKCE

Imunosupresivní účinky přípravku Leflunopharm mohou u pacientů způsobit větší náchylnost k infekcím včetně infekcí 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).

Pacienti s tuberkulinovou reaktivitou musí být pečlivě sledováni z důvodu rizika vzniku tuberkulózy.

V případě, že se vyskytnou závažné, těžce zvládnutelné infekce, může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést „vymývací proceduru“ (viz část „Vymývací procedura“).

Leflunopharm je kontraindikován u:

- Pacientů se závažnými stavy imunodeficience, např. AIDS
- Pacientů se závažnými infekcemi

TĚHOTENSTVÍ

Prosíme, informujte ženy ve fertilním věku, ženy, které si přejí otěhotnět a muže, kteří se mohou stát otci dětí, o možném riziku vrozených vad při léčbě přípravkem Leflunopharm a o nezbytnosti používat spolehlivou antikoncepci. Prosíme, prodiskutujte také opatření, která by měla následovat v případě nechtěného těhotenství v průběhu léčby přípravkem Leflunopharm a po ukončení léčby. Tyto informace by měly být pacientům předány před zahá-

jením léčby, dále pravidelně v průběhu léčby a také v období po ukončení léčby přípravkem Leflunopharm.

Riziko možných vrozených vad

Na základě studií na zvířatech je aktivní metabolit přípravku Leflunopharm, A771726, podávaný v průběhu těhotenství podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Z tohoto důvodu je Leflunopharm v těhotenství kontraindikován.

Ženy

Stav	Doporučení
Ženy ve fertilním věku	Doporučena účinná antikoncepce během léčby a ještě až 2 roky po ukončení léčby
Jakékoliv zpoždění menstruace nebo jakýkoli jiný důvod pro podezření na graviditu	Bezodkladné provedení těhotenského testu Pokud je gravidita potvrzena: <ul style="list-style-type: none">• Přerušit užívání přípravku Leflunopharm• Začít vymývací proceduru – washout (viz níže)• Provést analýzu hladiny metabolitu A771726 (viz níže)• Diskuze o rizicích takového těhotenství s pacientkou
Ženy plánující těhotenství	<ul style="list-style-type: none">• Diskutovat s pacientkou rizika pro těhotenství a informovat jí o požadovaném vyčkávacím období 2 let po ukončení léčby než může otěhotnět. Pokud je toto vyčkávací období s užíváním spolehlivé antikoncepce považováno za nepraktické, je vhodné profylaktické provedení vymývací procedury (washout).• Začít vymývací proceduru – washout (viz níže)• Provést analýzu hladiny metabolitu A771726 (viz níže)

Vymývací procedura

Zahajte „vymývací proceduru“ (viz část „Vymývací procedura“), která Vám umožní vyhnout se 2-letému vyčkávacímu období. Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí mohou ovlivňovat absorpci estrogenů a progesteronů, proto je v průběhu eliminační kúry doporučeno použití alternativní antikoncepční metody, jiné než perorální antikoncepce.

Pokud nemůže být „vymývací procedura“ provedena, je požadováno po ukončení léčby 2-leté vyčkávací období před otěhotněním s užíváním spolehlivé antikoncepce.

Laboratorní analýza na konci „vymývací procedury“

Musí být provedeny dva samostatné laboratorní testy v intervalu nejméně 14 dnů.

- Jestliže jsou výsledky obou testů pod 0,02mg/l (0,02µg/ml), nejsou nutná další opatření. Je pouze požadováno vyčkávací období jeden a půl měsíce mezi prvním výsledkem testu pod 0,02mg/l a oplodněním.
- Pokud jsou výsledky kteréhokoliv ze dvou testů nad 0,02mg/l (0,02µg/ml), musí být opět provedena „vymývací procedura“ se dvěma samostatnými laboratorními testy v intervalu 14 dnů.

Mezi prvním výskytem plasmatické hladiny pod 0,02mg/l a oplodněním je vyžadováno vyčkávací období v délce jednoho a půl měsíce.

Muži

Protože i muži mohou způsobit fetální toxicitu, měla by být během léčby přípravkem Leflunopharm zajištěna spolehlivá antikoncepce.

Pro muže, kteří chtějí zplodit dítě, by měla být zvážena stejná „vymývací procedura“ jako je doporučena pro ženy.

Mezi prvním výskytem plasmatické hladiny pod 0,02mg/l a oplodněním je vyžadováno vyčkávací období 3 měsíců.

Poradenská služba k testování plasmatických hladin leflunomidu

Pro poskytování informací k testování plasmatických hladin leflunomidu u pacientů léčených přípravkem Leflunopharm je dostupná poradenská služba. K obdržení informací týkajících se této poradenské služby, prosím, kontaktujte zodpovědnou osobu společnosti Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. na telefonním čísle +420 227 629 511.

VYMÝVACÍ PROCEDURA

Lze očekávat, že plasmatické hladiny aktivního metabolitu leflunomidu (A771726) budou delší dobu nad úroveň 0,02mg/l. Pokles plasmatické koncentrace pod úroveň 0,02mg/l lze očekávat asi 2 roky po ukončení léčby přípravkem Leflunopharm.

Vymývací procedura, která je popsána v tabulce níže, je doporučením k urychlení eliminace metabolitu A771726 v případě, že je nutno jej rychle odstranit z lidského těla.

SITUACE VEDOUČÍ K VYMÝVACÍ PROCEDUŘE	POSTUP PŘI VYMÝVACÍ PROCEDUŘE
Závažné hematologické a hepatologické nežádoucí účinky	Po ukončení léčby přípravkem Leflunopharm:
Závažné těžce zvládnutelné infekce (např. sepse)	• Cholestyramin 8 g 3krát denně (24 g denně) po dobu 11 dnů
Těhotenství – plánované či neplánované	<i>Cholestyramin podávaný orálně v dávce 8 g 3krát denně během 24 hodin 3 zdravým dobrovolníkům způsobil pokles plasmatických hladin aktivního metabolitu A771726 přibližně o 40 % během prvních 24 hodin a přibližně o 49 % až 65 % během 48 hodin.</i>
Ostatní situace vedoucí k vymývací proceduře:	• 50 g aktivního živočišného uhlí 4krát denně (200 g denně) po dobu 11 dnů
• kožní a/nebo slizniční nežádoucí účinky (např. ulcerativní stomatitis) s podezřením na závažné nežádoucí účinky jako je Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza	<i>Podávání aktivního uhlí (prášek, z kterého se udělá suspenze) orálně nebo prostřednictvím nasogastrické sondy (50 g každých 6 hodin během 24 hodin) ukázalo snížení plasmatické koncentrace aktivního metabolitu A771726 o 37 % během prvních 24 hodin a o 48 % během 48 hodin.</i>
• při ukončení léčby přípravkem Leflunopharm a přechodem na jiný přípravek skupiny DMARD (např. metotrexát), kterým se může zvýšit možnost aditivního rizika	<i>Trvání vymývací procedury může být modifikováno v závislosti na klinických nebo laboratorních změnách.</i>
• jakýkoliv jiný důvod vyžadující rychlou eliminaci aktivního metabolitu přípravku Leflunopharm z lidského těla	

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Czech Republic, tel.: +420 227 629 511, email: pvg@glenmarkpharma.com.

SPC přípravku Leflunopharm je k dispozici na webové stránce SÚKL.

