

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

## LEFLUNOMID SANDOZ 20 MG – INFORMAČNÍ LETÁK PRO LÉKAŘE

*Léčba by měla být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi v léčbě revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy.*

*Lékař by měl poučít pacienty o závažném riziku spojeném s léčbou leflunomidem a o příslušných bezpečnostních opatření při použití léčivého přípravku.*

### Hepatické reakce a nedávná nebo současná léčba jinými DMARD

#### Hepatické reakce

Leflunomid je kontraindikován u pacientů s poruchou jaterních funkcí.

- Během léčby leflunomidem byly hlášeny vzácné případy závažného poškození jater, včetně případů s fatálními následky. K většině případů závažného poškození jater došlo během 6 měsíců léčby. Často byla podávána současná léčba jinými hepatotoxickými léčivými přípravky. Považuje se za nezbytné, aby byla přísně dodržována monitorovací doporučení.
- ALT (alanin aminotransferáza) nebo SGPT (sérová glutamopyruvát transferáza) 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
- Při zvýšení ALT (SGPT) na hodnoty mezi 2-3násobkem horní hranice normálu je možné zvažovat snížení dávky z 20 mg na 10 mg a monitorování musí být prováděno v týdenních intervalech. Pokud zvýšení ALT (SGPT) na více než dvojnásobek horní hranice normálu přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT (SGPT) na více než trojnásobek horní hranice normálu, podávání leflunomidu musí být ukončeno a zahájena eliminační kúra (pro eliminační kúru viz tabulka 2). Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

**Tabulka 1: Sledování jaterních enzymů u pacientů léčených leflunomidem**

|                                                                                |                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rutinní monitorování hladiny ALT (SGPT)                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>- před zahájením léčby</li><li>- každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby</li><li>- dále pak každých 8 týdnů</li></ul>                         |
| Hladina ALT (SGPT) mezi 2 až 3násobkem horní hranice normy (ULN)               | <ul style="list-style-type: none"><li>- snížení dávky z 20 mg/den na 10 mg/den může umožnit další podávání přípravku Leflunomid Sandoz</li><li>- je nutné týdenní sledování.</li></ul> |
| ALT (SGPT) > 3-násobek ULN nebo přetrvávající zvýšení na více než 2násobek ULN | <ul style="list-style-type: none"><li>- přípravek Leflunomid Sandoz musí být VYSAZEN</li><li>- je nutné zahájit eliminační kúru</li></ul>                                              |

## **Tabulka 2: Eliminační kúra po ukončení léčby leflunomidem:**

Podává se cholestyramin<sup>1</sup> 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační kúry je obvykle 11 dní. Délku lze upravit v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

<sup>1</sup>Přípravek s obsahem účinné látky cholestyramin není v současné době v ČR registrován, je možné jej získat pouze individuálním dovozem ze zahraničí pro individuálního pacienta prostřednictvím distributorů léčiv.

Při léčbě leflunomidem se doporučuje vyvarovat se konzumace alkoholu, který může mít aditivní hepatotoxický účinek.

- U pacientů s hypoproteinémií lze očekávat zvýšené plazmatické hladiny aktivního metabolitu leflunomidu A771726, protože tento metabolit A771726 se silně váže na bílkoviny a je v játrech metabolizován a vylučován žlučí. Přípravek Leflunomid Sandoz je kontraindikován u pacientů s těžkou hypoproteinémií nebo poškozením jaterních funkcí (viz bod 4.3 SPC).

## **Nedávná nebo současná léčba jinými DMARD**

Současné podávání hepatotoxických nebo hematotoxických DMARD (např. methotrexátu) se nedoporučuje.

- Podávání leflunomidu s antimalarií užívanými u revmatických chorob (např. chlorochin a hydroxychlorochin), intramuskulárně nebo perorálně podávaným zlatem, D-penicilaminem, azathioprinem a jinými imunosupresivy (s výjimkou methotrexátu, viz bod 4.5 SPC) dosud nebylo studováno. Nejsou proto známa rizika spojená s kombinovanou, zejména dlouhodobou léčbou. Kombinace s jinými DMARD (např. methotrexátem) se nedoporučuje, protože taková léčba může vést k aditivní nebo dokonce synergické toxicitě (např. hepato- nebo hematotoxicitě).
- Nedávná nebo současná léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými léčivými přípravky (např. DMARD jako je methotrexát) může vést ke zvýšenému riziku výskytu závažných nežádoucích účinků. Zahájení léčby leflunomidem je tedy nutno pečlivě zvážit s ohledem na poměr očekávaného přínosu a možných rizik a v počáteční fázi po převedení se doporučuje důsledné monitorování.
- Převedení z leflunomidu na jiné DMARD bez eliminační (*washout*) kúry (viz tabulka 2 a bod 4.4 SPC) může také zvýšit riziko závažných nežádoucích účinků, dokonce i za dlouhou dobu po převedení.

## **Infekce**

### **Leflunomid je kontraindikován u**

- pacientů v těžkém stavu imunodeficiency, např. AIDS.
  - pacientů s významně poškozenou funkcí kostní dřeně nebo výraznou anémií, leukopenií, neutropenií či trombocytopenií vzniklých z jiných příčin než v důsledku revmatoidní nebo psoriatické artritidy.
  - pacientů s těžkou infekcí (viz bod 4.4 SPC).
- Je známo, že léčivé přípravky s imunosupresivními vlastnostmi - stejně jako leflunomid – mohou způsobit vyšší vnímavost pacientů k infekcím, včetně oportunních infekcí.
  - Infekce mohou mít těžší průběh a mohou proto vyžadovat včasnou a důraznou léčbu.

- V případě rozvinutí těžké nezvladatelné infekce může být nezbytné léčbu leflunomidem přerušit a provést eliminační kúru, jak je popsáno dále.

#### **Eliminační kúra po ukončení léčby leflunomidem:**

Podává se cholestyramin<sup>1</sup> 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační kúry je obvykle 11 dní. Délku lze upravit v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

<sup>1</sup>*Přípravek s obsahem účinné látky cholestyramin není v současné době v ČR registrován, je možné jej získat pouze individuálním dovozem ze zahraničí pro individuálního pacienta prostřednictvím distributorů léčiv.*

- Pacienti s tuberkulinovou reaktivitou musí být pečlivě sledováni z důvodu možného rizika reaktivace tuberkulózy.

## **Teratogenicita**

### **Těhotenství**

Leflunomid je kontraindikován u těhotných žen nebo žen 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 (viz bod 4.6 SPC). Před zahájením léčby leflunomidem musí být těhotenství vyloučeno.

- Existuje podezření, že aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podávaného v průběhu těhotenství, způsobuje závažné vrozené vady.
- Ženy v plodném věku musí užívat účinnou antikoncepci během a po dobu 2 let po léčbě (viz „čekací doba“), nebo po dobu eliminační kúry a dále až do ověření výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l ještě jeden a půl měsíce (viz dále v textu).
- Pacientka musí být informována o nutnosti neprodleně navštívit lékaře k provedení těhotenského testu v případě, že dojde k opoždění začátku menstruačního cyklu nebo pokud existují jiné známky svědčící o těhotenství, a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Zahájením dále popsané kúry eliminace léku, kterou se dosáhne rychlého snížení koncentrace aktivního metabolitu v krvi, je možné při prvním opoždění začátku menstruačního cyklu riziko poškození plodu leflunomidem snížit.
- U žen léčených leflunomidem, které si přejí otěhotnět, se doporučuje provést jedno z následujících opatření, aby byla jistota, že plod nebude vystaven toxickým koncentracím metabolitu A771726 (cílová koncentrace je pod 0,02 mg/l).

### **Vyčkávací období**

- Je možné předpokládat, že plazmatické koncentrace A771726 budou přetrvávat nad hladinou 0,02 mg/l po delší dobu. Snížení koncentrace pod 0,02 mg/l lze očekávat až po 2 letech od ukončení léčby leflunomidem.
- První měření plazmatické koncentrace A771726 se provede po 2 letech vyčkávacího období. Potom musí být plazmatická koncentrace A771726 stanovena znovu po uplynutí alespoň 14 dní. Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.

V případě potřeby dalších informací o vyšetřování vzorků kontaktujte, prosím, držitele rozhodnutí o registraci (viz níže).

### **Eliminační kúra**

#### **Eliminační kúra po ukončení léčby leflunomidem:**

Podává se cholestyramin<sup>1</sup> 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační kúry je obvykle 11 dní. Délku lze upravit v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

<sup>1</sup>Přípravek s obsahem účinné látky cholestyramin není v současné době v ČR registrován, je možné jej získat pouze individuálním dovozem ze zahraničí pro individuálního pacienta prostřednictvím distributorů léčiv.

- Po provedení jedné z těchto kúr je však rovněž nutné ověření výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do oplození nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.
- Ženy ve fertilním věku musí být informovány, že budou-li chtít otěhotnět, budou muset po ukončení léčby leflunomidem do oplození vyčkat po dobu 2 let. Jestliže se jeví přibližně dvouleté vyčkávací období s nutností používání spolehlivé antikoncepce jako nepraktické, může být doporučeno provedení eliminační kúry.
- Jak cholestyramin<sup>1</sup>, tak i aktivní uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že v průběhu eliminační kúry cholestyraminem<sup>1</sup> nebo aktivním uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Je proto vhodné zvolit použití jiné antikoncepční metody.

### **Rozmnožování (doporučení pro muže)**

- Pacienti mužského pohlaví by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. Během léčby leflunomidem musí být zajištěna spolehlivá antikoncepce.
- O riziku možné fetální toxicity přenášené jedinci mužského pohlaví nejsou dostupné žádné konkrétní informace. Testy na zvířatech, které by zjistily toto specifické riziko, nebyly provedeny.
- Aby se minimalizovalo jakékoliv možné riziko, doporučuje se mužům, kteří plánují otcovství, nejprve podávání leflunomidu přerušit a následně zahájit eliminační kúru.

#### **Eliminační kúra po ukončení léčby leflunomidem:**

Podává se cholestyramin<sup>1</sup> 8 g třikrát denně. Alternativně je možné podat 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně. Délka kompletní eliminační kúry je obvykle 11 dní. Délku lze upravit v závislosti na klinickém vyšetření a laboratorních hodnotách.

<sup>1</sup>Přípravek s obsahem účinné látky cholestyramin není v současné době v ČR registrován, je možné jej získat pouze individuálním dovozem ze zahraničí pro individuálního pacienta prostřednictvím distributorů léčiv.

- V obou případech je třeba nejprve stanovit koncentraci A771726 v plasmě a plazmatická koncentrace A771726 musí být znovu stanovena v intervalu nejméně 14 dní. Jsou-li obě naměřené koncentrace pod hodnotou 0,02 mg/l, je riziko fetální toxicity po následném vyčkávacím období dalších 3 měsíců velmi nízké.

#### **Případy, kdy je potřeba provést eliminační kúra**

- **Převedení z leflunomidu na jiné DMARD (např. methotrexát).**
- **Pokud se objeví závažné nežádoucí účinky (např. hepatotoxicita, hemotoxicita nebo alergické reakce).**
- **V případě plánovaného nebo neplánovaného těhotenství (mimo jiná opatření)**
- **Z jakéhokoliv důvodu, kdy A771726 (aktivní metabolit leflunomidu) má být rychle odstraněn z těla**

**Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku nebo se obraťte na držitele rozhodnutí o registraci:**

#### **Další informace**

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

Tato informace může být také hlášena společnosti Sandoz na e-mail: [farmakovigilance.cz@novartis.com](mailto:farmakovigilance.cz@novartis.com) nebo tel.: 800 40 40 50.

V případě potřeby dalších edukačních materiálů se obraťte na držitele registračního rozhodnutí Sandoz s.r.o. na uvedené kontakty:

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111, [office.cz@sandoz.com](mailto:office.cz@sandoz.com)