

LEFLUGEN 20 MG, POTAHOVANÉ TABLETY

INFORMAČNÍ LETÁK PRO LÉKAŘE

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Cílem tohoto informačního letáku je zdůraznit nejvýznamnější rizika spojená s užíváním přípravku Leflugen a zdůraznit nutnost informování pacientů o těchto rizicích. Další informace naleznete v Souhrn údajů o přípravku.

Úvod

Leflugen je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku leflunomid. Leflunomid je chorobu modifikující antirevmatikum (DMARD) s antiproliferativními vlastnostmi a je indikován pro léčbu dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou a aktivní psoriatickou artritidou.

Důležitá rizika spojená s užíváním přípravku Leflugen

- 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 nekontrolovaných infekcí (sepsy), které mohou být fatální.
- Riziko závažných vrozených vad, pokud je přípravek podáván v průběhu těhotenství.

Pacienty je třeba upozornit na následující rizika spojená s léčbou přípravkem Leflugen a při použití tohoto přípravku musí být přijata příslušná opatření.

Nebezpečí vážného poškození jater:

Vzácně byly během léčby leflunomidem hlášeny případy těžkého poškození jater, včetně fatálních případů. Většina případů se objevila během prvních 6 měsíců léčby. Často v těchto případech probíhala současně léčba jinými hepatotoxickými léky. Považuje se za nezbytné, aby byla přísně dodržována monitorovací doporučení.

Vyšetření alanin aminotransferázy (ALT) nebo sérové glutamopyruvát transferázy (SGPT) stejně jako úplné vyšetření krevního obrazu včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček je nutno provádět 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 normy, 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 normy přetrvává nebo pokud dojde ke zvýšení ALT na více než trojnásobek horní hranice normy, podávání leflunomidu musí být ukončeno a zahájena eliminační procedura. Doporučuje se, aby se v monitorování jaterních enzymů pokračovalo i po ukončení léčby leflunomidem, dokud hladiny jaterních enzymů neklesnou na normální hodnoty.

LEFLUGEN 20 MG, POTAHOVANÉ TABLETY

Při léčbě leflunomidem je doporučeno vyvarovat se konzumaci alkoholu, který může mít aditivní hepatotoxický účinek.

Riziko hematotoxicity:

Před začátkem léčby leflunomidem, dále každé 2 týdny během prvních 6 měsíců léčby a potom každý 8. týden je nutno provést společně s ALT úplné vyšetření krevního obrazu, včetně stanovení diferenciálního počtu leukocytů a krevních destiček.

U pacientů s již existující anémií, leukopenií a/nebo trombocytopenií a u pacientů s porušenou funkcí kostní dřeně stejně jako u pacientů s rizikem útlumu kostní dřeně existuje zvýšené riziko vzniku hematologických poruch. V případě výskytu takových nežádoucích účinků je vhodné zvážit provedení eliminační procedury (viz níže), aby se snížila plazmatická koncentrace A771726.

Vyskytne-li se vážná hematologická reakce, např. pancytopenie, podávání leflunomidu a případně další myelosupresivní léčby musí být přerušeno a je třeba zahájit eliminační proceduru leflunomidu.

Riziko interakce s jinými chorobu modifikující antirevmatickými léky (DMARD):

V důsledku dlouhodobého přetrvávání leflunomidu v těle může změna na jiné DMARD (např. metotrexát) bez provedení eliminační procedury (viz níže) zvýšit možnost aditivního rizika dokonce i dlouhou dobu po převedení (tj. kinetická interakce, orgánová toxicita).

Podobně předcházející léčba hepatotoxickými nebo hematotoxickými přípravky (např. metotrexátem) může vést ke zvýšení vzniku nežádoucích účinků. Proto se v počáteční fázi po převedení doporučuje důslednější monitorování jaterních enzymů a krevních testů.

Riziko teratogenicity:

Aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podávaný v průběhu těhotenství je podezřelý z toho, že působí závažné vrozené vady. Přípravek Leflugen je v těhotenství kontraindikován.

Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou antikoncepci během léčby a až 2 roky po léčbě dokud neklesnou plazmatické koncentrace A771726 pod 0,02 mg/l.

Pacientka má 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 pro těhotenství a je-li vyšetření pozitivní, lékař musí informovat pacientku o rizicích takového těhotenství. Zahájením dále popsané 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.

Ženám léčeným 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):

LEFLUGEN 20 MG, POTAHOVANÉ TABLETY

Vyčkávací procedura

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 alespoň 14denním intervalu. Jsou-li obě hodnoty koncentrací pod 0,02 mg/l, neočekává se žádné riziko teratogenity.

V případě potřeby dalších informací o vyšetřování vzorků, prosím, kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci nebo jeho místní zastoupení.

Eliminační (vymývací) procedura

Po ukončení léčby leflunomidem:

- se podává cholestyramin 8 g třikrát denně po dobu 11 dní (*přípravek s obsahem účinné látky cholestyramine není v současné době v ČR registrován a je možné jej získat pouze individuálním dovozem ze zahraničí pro individuálního pacienta*)
- alternativně se podává 50 g aktivního uhlí v prášku čtyřikrát denně po dobu 11 dní.

Po provedení jedné z těchto kúr je však rovněž nutná verifikace výsledku provedením dvou vyšetření s odstupem nejméně 14 dní a po prvním vyšetření s hodnotou plazmatické koncentrace pod 0,02 mg/l je do fertilizace nezbytné ještě jeden a půl měsíce vyčkat.

Ženy ve fertilním věku by měly být informovány, že budou-li chtít otěhotnět, budou muset po ukončení léčby leflunomidem do oplodnění vyčkat po dobu 2 let. Jestliže se jeví přibližně dvouleté vyčkávací období s nutností používání spolehlivé antikoncepce jako nepraktické, může být doporučeno provedení eliminační procedury.

Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí může ovlivňovat absorpci estrogenů a progestogenů do té míry, že v průběhu eliminační procedury cholestyraminem nebo aktivním uhlím nelze zaručit spolehlivý účinek perorální antikoncepce. Je proto vhodné zvolit použití jiné antikoncepční metody.

Riziko fetální toxicity v případě léčby mužských pacientů

Pacienti mužského pohlaví by si měli být vědomi možné fetální toxicity přenášené muži. **Během léčby leflunomidem by měla 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 poté podstoupit **vyčkávací nebo eliminační proceduru** viz výše.

LEFLUGEN 20 MG, POTAHOVANÉ TABLETY

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

Riziko infekcí:

Je známo, že léčivé přípravky s imunosupresivními vlastnostmi – jako je 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 ukončit a provést eliminační proceduru.

Přípravek je tedy kontraindikován u pacientů v těžkém stavu imunodeficiency, např. AIDS a u pacientů s těžkou infekcí.

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