

SITUACE VEDOUcí K VYMÝVACí PRO-CEDUŘE	POSTUP PŘI VYMÝVACí PROCEDUŘE
<p>Závažné hematologické a hepatologické nežádoucí účinky.</p> <p>Závažné těžce zvládnutelné infekce (např. sepse)</p> <p>Těhotenství – plánované či neplánované</p> <p>Ostatní situace vedoucí k vymývací proceduře:</p> <ul style="list-style-type: none"> kožní a/nebo slizniční nežádoucí účinky (např. ulcerativní stomatitis) s podezřením na závažné nežádoucí účinky jako je Stevens-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza při ukončení léčby leflunomidem a přechodem na jiný přípravek skupiny DMARD (např. metotrexát), kterým se může zvýšit možnost aditivního rizika jakýkoliv jiný důvod vyžadující rychlou eliminaci aktivního metabolitu leflunomidu z lidského těla 	<p>Po ukončení léčby leflunomidem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cholestyramin 8 g 3krát denně (24 g denně) po dobu 11 dnů * <p>nebo</p> <ul style="list-style-type: none"> 50 g aktivního živočišného uhlí 4krát denně (200 g denně) po dobu 11 dnů ** <p>Trvání vymývací procedury může být modifikováno v závislosti na klinických nebo laboratorních změnách.</p>

* 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

** 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.

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 zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena příslušným držitelům rozhodnutí o registraci.

Aktuálně platné Souhrny údajů o přípravku (SmPC) lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících leflunomid lze nalézt v části Kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

Verze: 1.0

EDUKAČNÍ MATERIÁL

Informace pro zdravotnické pracovníky k bezpečnému užívání léčivých přípravků obsahujících leflunomid

Leflunomid, jako „chorobu modifikující antirevmatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou nebo aktivní psoriatickou artritidou. Za účelem snížení některých možných rizik vytvořili držitelé rozhodnutí o registraci společný edukační materiál pro lékaře, kteří předepisují nebo budou předepisovat přípravky s obsahem leflunomidu.

K nejdůležitějším rizikům, kterých byste si měli být vědomi při předepisování přípravků s leflunomidem 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 (SPC) konkrétního léčivého přípravku.

RADY A INFORMACE PACIENTŮM

Před zahájením léčby přípravkem s obsahem leflunomidu se prosím ujistěte, že pacienti byli informováni a poučeni o rizicích spojených s terapií těmito přípravky a také o vhodných opatřeních k minimalizaci těchto rizik. Za tímto účelem byl současně navíc k těmto specifickým bezpečnostním informacím vytvořen držiteli 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 leflunomidem (viz tabulky níže). Více informací o výskytu těchto nežádoucích účinků najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Současné podávání přípravků s leflunomidem a hepatotoxických nebo hematotoxických přípravků ze skupiny DMARD (např. s metotrexátem) se nedoporučuje.

Datum přípravy materiálu: duben 2019, schváleno SÚKL: květen 2019

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 leflunomidu za pravidelných týdenních kontrol.
2–3 násobek horní hranice normy přetrvává i přes snížení dávky nebo přítomen > 3 násobek horní hranice normy	Ukončení užívání leflunomidu. Iniciace 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	Ukončení užívání leflunomidu a jakékoliv současné myelosupresivní léčby. Iniciace vymývací procedury (viz část „Vymývací procedura“).
Výskyt závažného hematologického nežádoucího účinku včetně pancytopenie	

INFEKCE

Imunosupresivní účinky leflunomidu 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“).

Přípravky s obsahem leflunomidu jsou kontraindikovány 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 přípravky s obsahem leflunomidu a o nezbytnosti používat spolehlivou antikoncepci. Prosíme, prodiskutujte také opatření, která by měla následovat v případě nechtěného těhotenství v průběhu léčby leflunomidem a po ukončení léčby. Tyto informace by měly být pacientům předány před zahájením léčby, dále pravidelně v průběhu léčby a také v období po ukončení léčby přípravky s obsahem leflunomidu.

Riziko možných vrozených vad

Na základě studií na zvířatech je aktivní metabolit leflunomidu, A771726, podávaný v průběhu těhotenství podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Z tohoto důvodu jsou přípravky obsahující leflunomid v těhotenství kontraindikovány.

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 leflunomidu• začít vymývací proceduru – washout (viz níže)• provést analýzu hladiny metabolitu A771726 (viz níže)• Diskuze o rizicích takového těhotenství s pacientkou
Ženy plánující těhotenství	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 2letému vyčkávacímu období. Jak cholestyramin, tak i aktivní uhlí mohou ovlivňovat absorpci estrogenů a progestagenů, 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 2leté 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 0,02 mg/l (0,02 µg/ml), nejsou nutná další opatření. Je pouze požadováno vyčkávací období jeden a půl měsíce mezi prvním výsledkem testu pod 0,02 mg/l a oplodněním.
- Pokud jsou výsledky kteréhokoliv ze dvou testů nad 0,02 mg/l (0,02 µg/ml), musí být opět provedena „vymývací procedura“ se dvěma samostatnými laboratorními testy v intervalu 14 dnů. Mezi prvním výskytem plasmatické hladiny pod 0,02 mg/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 leflunomidem 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 0,02 mg/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 přípravky s leflunomidem prosím kontaktujte příslušného držitele rozhodnutí o registraci užívaného přípravku s leflunomidem.

Aktuálně platné Souhrny údajů o přípravku (SmPC) lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících leflunomid lze nalézt v části Kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

VYMÝVACÍ PROCEDURA

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

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.