

Aneks 8: Ulotka dla lekarza

Informacja dotycząca bezpieczeństwa

Leflunomide Sandoz
20 mg, tabletki powlekane
Leflunomid

Leflunomide Sandoz, jako lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (ang. DMARD - Disease-Modifying Antirheumatic Drug), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów lub czynną artropatią łuszczycową.

Jednym z warunków wprowadzenia leku do obrotu jest przekazanie lekarzom i pacjentom dodatkowych, najważniejszych informacji dotyczących bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Leflunomide Sandoz. Dlatego podmiot odpowiedzialny opracował program edukacyjny, w skład którego wchodzi niniejsza ulotka przeznaczona dla lekarzy, którzy już przepisywali lub będą przepisywali Leflunomide Sandoz.

Ten materiał edukacyjny ma na celu poinformowanie o różnych zagrożeniach określonych w europejskim Planie Zarządzania Ryzykiem dla leku Leflunomide Sandoz w celu zmniejszenia ryzyka ich wystąpienia.

Przedstawiona ulotka nie zastępuje informacji zawartej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Leflunomide Sandoz

Do najistotniejszych zagrożeń, o których należy pamiętać podczas przepisywania leku Leflunomide Sandoz, należą:

- hepatotoksyczność, w tym bardzo rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, które może zakończyć się zgonem;
- toksyczne działanie na układ krwiotwórczy, w tym rzadkie przypadki pancytopenii, leukopenii, eozynofilii oraz bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy;
- zakażenia, w tym rzadkie przypadki ciężkich, niekontrolowanych zakażeń (posocznica), które mogą zakończyć się zgonem;
- ciężkie wady wrodzone, jeśli lek stosowany jest w czasie ciąży.

Dla zminimalizowania wymienionych zagrożeń konieczne jest udzielenie pacjentom porad, uważne monitorowanie ich stanu i przestrzeganie następujących zaleceń dotyczących procedury mycia leku.

Pełna informacja o leku Leflunomide Sandoz zawarta jest w ostatniej zatwierdzonej Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz załącznik).

DORADZTWO DLA PACJENTÓW

Przed rozpoczęciem stosowania leku Leflunomide Sandoz należy upewnić się, że pacjenci zostali poinformowani o istotnych zagrożeniach związanych z leczeniem i odpowiednich środkach ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka. W tym celu podmiot odpowiedzialny opracował specjalną ulotkę dla pacjenta, która stanowi uzupełnienie niniejszej informacji o bezpieczeństwie.

RUTYNOWE KONTROLOWANIE KRWI

Ze względu na ryzyko hepatotoksyczności i toksycznego wpływu na układ krwiotwórczy, które w rzadkich przypadkach mogą mieć ciężki przebieg lub nawet zakończyć się zgonem pacjenta (patrz tabele niżej), zasadnicze znaczenie ma uważne kontrolowanie wskaźników czynności wątroby oraz morfologii krwi przed rozpoczęciem stosowania leku Leflunomide Sandoz oraz w trakcie leczenia.

Więcej informacji o występowaniu tych działań niepożądanych znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leku Leflunomide Sandoz i leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD) o szkodliwym działaniu na wątrobę lub układ krwiotwórczy (tj. metotreksat). Ponadto, zastąpienie leflunomidu innym lekiem z grupy DMARD bez przeprowadzenia procedury wymywania może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych nawet po długim czasie od odstawienia leflunomidu.

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

BADANIE LABORATORYJNE	CZĘSTOŚĆ BADAŃ
Konieczne jest zbadanie przynajmniej aktywności AIAT (SGPT).	Przed rozpoczęciem leczenia i co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Następnie co 8 tygodni, jeśli uzyskany wynik nie zmienia się.
Potwierdzone zwiększenie aktywności AIAT	Dostosowanie dawki/przerwanie leczenia
Aktywność od 2 do 3 razy większa niż GGN*	Zmniejszenie dawki z 20 mg/dobę do 10 mg/dobę może pozwolić na dalsze stosowanie leku Leflunomide Sandoz pod warunkiem kontroli aktywności raz w tygodniu.
Aktywność 2 do 3 razy większa niż GGN mimo zmniejszenia dawki - lub - >3-krotna wartość GGN	Przerwanie stosowania leku Leflunomide Sandoz. Rozpoczęcie procedury wymywania (patrz punkt "Procedura wymywania") i kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych do czasu powrotu wartości do normy.

* GGN: Górna granica normy

Kontrolowanie parametrów hematologicznych

BADANIE LABORATORYJNE	CZĘSTOŚĆ BADAŃ
Pełna morfologia krwi ze wzorem odsetkowym krwinek białych i liczbą płytek krwi	Przed rozpoczęciem leczenia i co 2 tygodnie w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Następnie co 8 tygodni.
Przerwanie leczenia	
Ciężkie reakcje hematologiczne, w tym pancytopenia	Przerwanie stosowania leku Leflunomide Sandoz i jakiegokolwiek stosowanego jednocześnie leczenia mielosupresyjnego. Rozpoczęcie procedury wymywania (patrz punkt "Procedura wymywania").

ZAKAŻENIA

Immunosupresyjne właściwości leku Leflunomide Sandoz mogą być przyczyną większej podatności pacjentów na zakażenia (również oportunistyczne) i rzadko powodować rozwój ciężkich, niekontrolowanych zakażeń (np. posocznicy), a także zakażeń o ciężkim przebiegu, jak np. postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).

Pacjentów z dodatnim odczynem tuberkulinowym trzeba uważnie obserwować ze względu na ryzyko uaktywnienia gruźlicy.

Jeśli wystąpią ciężkie, niekontrolowane zakażenia, konieczne może być przerwanie leczenia leflunomidem i wdrożenie procedury wymywania (patrz punkt "Procedura wymywania").

Stosowanie leku Leflunomide Sandoz jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z ciężkimi niedoborami odporności, np. AIDS;
- u pacjentów z ciężkimi zakażeniami

CIAŻA

Kobiety w wieku rozrodczym i planujące ciążę oraz mężczyźni planujących potomstwo należy poinformować o ryzyku rozwoju wad wrodzonych, związanym z leczeniem lekiem Leflunomide Sandoz i o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji. Należy również przedyskutować z nimi metody postępowania w razie niezamierzonej ciąży w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Informacji tych należy udzielić przed rozpoczęciem leczenia, a także przypominać o nich regularnie podczas leczenia i po jego zakończeniu.

Ryzyko rozwoju wad wrodzonych

Na podstawie badań na zwierzętach podejrzewa się, że czynny metabolit leku Leflunomide Sandoz, A771726, może powodować rozwój ciężkich wad wrodzonych, jeśli lek stosowany jest w czasie ciąży. Z tego względu stosowanie leku Leflunomid Sandoz w czasie ciąży jest przeciwwskazane.

Kobiety

STATUS	ZALECENIA
Kobiety w wieku rozrodczym	Konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i do 2 lat po jego zakończeniu
Jakiegokolwiek opóźnienie miesiączki lub Jakiegokolwiek inna przyczyna podejrzewania ciąży	Natychmiastowe wykonanie testu ciążowego W razie potwierdzenia ciąży: <ul style="list-style-type: none">• Odstawić lek Leflunomide Sandoz• Rozpocząć procedurę wymywania (patrz niżej)• Oznaczyć stężenie A771726 w osoczu (patrz niżej)• Omówić z pacjentką zagrożenie dla ciąży
Kobiety planujące ciążę	<ul style="list-style-type: none">• Omówić z pacjentką zagrożenie dla ciąży i poinformować ją o konieczności odczekania 2 lat od zakończenia leczenia do planowanej ciąży. Jeśli taki okres oczekiwania z zastosowaniem skutecznej antykoncepcji uważany jest za niewykonalny, doradza się zapobiegawcze wdrożenie procedury wymywania.• Wdrożyć procedurę wymywania (patrz niżej)• Oznaczyć stężenie A771726 w osoczu (patrz niżej)

• Procedura wymywania

Należy rozpocząć procedurę wymywania (patrz punkt "Procedura wymywania"), co pozwoli uniknąć 2-letniego okresu oczekiwania. Zarówno kolestyramina, jak i węgiel aktywowany są w stanie zmodyfikować wchłanianie estrogenów i progesteronu, dlatego w trakcie całego okresu wymywania zaleca się stosowanie innych metod zapobiegania ciąży niż doustne środki hormonalne. Jeśli niemożliwe jest przeprowadzenie procedury wymywania, po zakończeniu leczenia konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji przez 2 lata okresu oczekiwania na planowaną ciążę.

• Badanie po zakończeniu okresu wymywania

Konieczne jest wykonanie dwóch niezależnych badań w odstępie co najmniej 14 dni.

- Jeśli w 2 badaniach stężenie wynosi $<0,02$ mg/l ($0,02$ μ g/ml), dalsze postępowanie nie jest konieczne. Należy zachować 1,5-miesięczną przerwę między uzyskaniem pierwszego wyniku

<0,02 mg/l a zająciem w ciąży.

- Jeśli wynik któregośkolwiek z badań wynosi >0,02 mg/l (0,02 µg/ml), należy powtórnie przeprowadzić procedurę wymywania, a następnie wykonać kolejne 2 oznaczenia w odstępie co najmniej 14 dni.

Konieczny okres oczekiwania między pierwszym wynikiem stężenia w osoczu poniżej 0,02 mg/l a zająciem w ciąży wynosi 1,5 miesiąca.

Mężczyźni

Ze względu na możliwy udział mężczyzn w toksycznym działaniu leku na płód, podczas leczenia produktem Leflunomide Sandoz należy stosować skuteczną antykoncepcję.

U mężczyzn planujących ojcostwo należy rozważyć przeprowadzenie takiej samej procedury wymywania, jak zalecana u kobiet.

Konieczny okres oczekiwania między pierwszym wynikiem stężenia w osoczu poniżej 0,02 mg/l a zapłodnieniem wynosi 3 miesiące.

Doraźne porady

Podmiot odpowiedzialny zapewnia doraźne porady dla lekarzy i pacjentów przyjmujących lek Leflunomide Sandoz.

Sandoz Polska zapewnia możliwość centralnego wykonywania oznaczeń stężenia w surowicy aktywnego metabolitu leflunomidu w laboratorium Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN.

W celu uzyskania szczegółowych informacji na ten temat prosimy o kontakt z Sandoz Polska pod numerem telefonu +48 22 209 70 00

PROCEDURA WYMYWANIA

Można się spodziewać, że stężenie w osoczu czynnego metabolitu leflunomidu, A771726, będzie utrzymywać się powyżej 0,02 mg/l przez dłuższy czas. Zmniejszenie do wartości poniżej 0,02 mg/l powinno nastąpić po upływie około 2 lat od zakończenia stosowania leku Leflunomide Sandoz.

W celu przyspieszenia szybkiego usunięcia A771726 z organizmu, jeśli jest to konieczne, zaleca się przeprowadzenie opisaną w poniższej tabeli procedury wymywania.

ZDARZENIA WYMAGAJĄCE PROCEDURY WYMYWANIA	PROTOKÓŁ PROCEDURY WYMYWANIA
Ciężkie reakcje hematologiczne i wątrobowe	Po zakończeniu stosowania leku Leflunomide Sandoz: <ul style="list-style-type: none">• Kolestyramina 8 g 3 razy na dobę (24 g/dobę) przez 11 dni.
Ciężkie niekontrolowane zakażenia (np. posocznica)	<i>Kolestyramina * podawana doustnie 3 zdrowym ochotnikom przez 24 godziny w dawce 8 g 3 razy na dobę zmniejszyła stężenie czynnego metabolitu</i>
Ciąża (planowana lub nieplanowana)	

<p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reakcje skórne i (lub) śluzówkowe (np. wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), z podejrzeniem ciężkiej reakcji, tj. zespół Stevensa-Johnsona lub toksycznego martwiczego oddzielania naskórka • Po przerwaniu stosowania leku Leflunomide Sandoz i zmianie na inny lek z grupy DMARD (tj. metotreksat), co może zwiększyć zagrożenie wystąpienia dodatkowego ryzyka • Konieczność szybkiego usunięcia czynnego metabolitu leku Leflunomide Sandoz z organizmu z dowolnej innej przyczyny. 	<p><i>A771726 w osoczu o około 40% po 24 godzinach i o 49% do 65% po 48 godzinach.</i></p> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy na dobę (200 g/dobę) przez 11 dni. <p><i>Wykazano, że podawanie węgla aktywowanego (w zawieszynie sporządzonej z proszku) doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową (50 g co 6 godzin przez 24 godziny) zmniejsza stężenie czynnego metabolitu A771726 o 37% po 24 godzinach i o 48% po 48 godzinach.</i></p> <p>Czas trwania procedury wymywania można modyfikować w zależności od parametrów klinicznych lub laboratoryjnych.</p>
--	--

* Kolestyramina nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce. Jest dostępna poprzez import docelowy.

Leflunomide Sandoz – Charakterystyka Produktu Leczniczego

Zgłaszanie działań niepożądanych.

Prosimy, aby fachowi pracownicy ochrony zdrowia zgłaszali wszelkie przypadki podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Leflunomid Sandoz do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z następujących danych kontaktowych:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
 Al. Jerozolimskie 181C
 02-222 Warszawa,
 tel: (22) 49 21 301,
 faks: (22) 49 21 309
 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Formularze zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego są dostępne pod adresem <http://www.urpl.gov.pl/pl-formularze-i-wnioski>

lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego