

Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ULOTKA DLA LEKARZA

Leflunomide Orion

Leflunomide Orion (leflunomid), 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.

Jako jeden z warunków wprowadzenia leku Leflunomide Orion do obrotu w ramach planu zarządzania ryzykiem dla tego produktu leczniczego, podmiot odpowiedzialny opracował program edukacyjny, w skład którego wchodzi niniejsza ulotka przeznaczona dla lekarzy, którzy już przepisywali lub będą przepisywali Leflunomide Orion.

Ten materiał edukacyjny ma na celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia różnych zagrożeń określonych w planie zarządzania ryzykiem dla leku Leflunomide Orion.

Do najistotniejszych zagrożeń, o których należy pamiętać podczas przepisywania leku Leflunomide Orion, 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 wymywania leku.

Pełna informacja o leku Leflunomide Orion zawarta jest w ostatniej zatwierdzonej Charakterystyce Produktu Leczniczego umieszczonej na stronie internetowej: www.orionpharma.info.pl

DORADZTWO DLA PACJENTÓW

Przed rozpoczęciem stosowania leku Leflunomide Orion (leflunomid) 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 jako uzupełnienie niniejszej karty informacyjnej dotyczącej bezpieczeństwa.

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 poniżej), zasadnicze znaczenie ma uważne kontrolowanie wskaźników czynności wątroby oraz morfologii krwi przed rozpoczęciem stosowania leku Leflunomide Orion oraz w trakcie leczenia. Więcej informacji o występowaniu tych działań niepożądanych znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leku Leflunomide Orion i leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD) o szkodliwym działaniu na wątrobę lub układ krwiotwórczy (tj. metotreksat), patrz punkt 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Zmiana na inne leczenie

Zastąpienie leflunomidu innym lekiem z grupy DMARD (np. metotreksatem) bez przeprowadzenia procedury wymywania (patrz poniżej) może zwiększać ryzyko wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych nawet po długim czasie od odstawienia leflunomidu (tj. interakcje kinetyczne, działanie toksyczne na narządy).

Podobnie niedawne leczenie pacjenta produktami leczniczymi wykazującymi działanie hepatotoksyczne lub działanie toksyczne na układ krwiotwórczy (np. metotreksat) może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych; dlatego też decyzję o rozpoczęciu stosowania leflunomidu należy poprzedzić wnikliwą analizą spodziewanych korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń, a w początkowej fazie po zamianie zalecana jest szczegółowa obserwacja.

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

Badanie laboratoryjne	Częstość Badań
Konieczne jest zbadanie przynajmniej aktywności AlAT (AGPT).	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 AlAT	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 Orion 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 Orion. 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 Orion i jakiegokolwiek stosowanego jednocześnie leczenia mielosupresyjnego. Rozpoczęcie procedury wymywania (patrz punkt "Procedura wymywania").

ZAKAŻENIA

Immunosupresyjne właściwości leku Leflunomide Orion 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 Orion jest przeciwwskazane:

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

CIĄŻA

Kobiety w wieku rozrodczym i planujące ciążę oraz mężczyźni planujących potomstwo należy poinformować o ryzyku rozwoju wad wrodzonych, związanym z leczeniem lekiem Leflunomide Orion 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 Orion, A771726, może powodować rozwój ciężkich wad wrodzonych, jeśli lek stosowany jest w czasie ciąży. Z tego względu stosowanie leku Leflunomid Orion 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 jakakolwiek inna przyczyna podejrzewania ciąży	Natychmiastowe wykonanie testu ciążowego. W razie potwierdzenia ciąży: <ul style="list-style-type: none">• Odstawić lek leflunomid• Rozpocząć procedurę wymywania (patrz niżej)• Oznaczyć stężenie A771726 w osoczu (patrz niżej)• Omówić z pacjentką zagrożenie dla ciąży
Kobiety planujące ciążę	Omówić z pacjentką zagrożenie dla ciąży i poinformować ją o konieczności odczekania 2

	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ($0,02$ µg/ml), dalsze postępowanie nie jest konieczne. Należy zachować 1,5-miesięczną przerwę między uzyskaniem pierwszego wyniku $<0,02$ mg/l a zajściem w ciążę.
- Jeśli wynik któregokolwiek 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 zajściem w ciążę wynosi 1,5 miesiąca.

Mężczyźni

Ze względu na możliwy udział mężczyzn w toksycznym działaniu leku na płód, podczas leczenia produktem Leflunomide Orion 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 Orion na temat możliwości wykonania oznaczenia stężenia w surowicy krwi aktywnego metabolitu leflunomidu. W celu uzyskania szczegółowych informacji na ten temat prosimy o kontakt z Orion Pharma Poland Sp. z o.o.:

Tel: 22 833 31 77

e-mail: kontakt@orionpharma.info.pl

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 Orion.

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

ZDARZENIA WYMAGAJACE PROCEDURY WYMYWANIA	PROTOKÓŁ PROCEDURY WYMYWANIA
Ciężkie reakcje hematologiczne i wątrobowe	Po zakończeniu stosowania leku Leflunomide Orion:
Ciężkie niekontrolowane zakażenia (np. posocznica)	
Ciąża (planowana lub nieplanowana)	<ul style="list-style-type: none">Kolestyramina 8 g 3 razy na dobę (24 g/dobę) przez 11 dni.
Inne zdarzenia prowadzące do procedury wymywania:	<p><i>Kolestyramina podawana doustnie 3 zdrowym ochotnikom przez 24 godziny w dawce 8 g 3 razy na dobę zmniejszyła stężenie czynnego metabolitu A771726 w osoczu o około 40% po 24 godzinach i o 49% do 65% po 48 godzinach.</i></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 naskórkaPo przerwaniu stosowania leku Leflunomide Orion i zmianie na inny lek z grupy DMARD (tj. metotreksat), co może zwiększyć zagrożenie wystąpienia dodatkowego ryzykaKonieczność szybkiego usunięcia czynnego metabolitu leku Leflunomide Orion z organizmu z dowolnej innej przyczyny.	<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) zmniejszyła 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>