

ZVLÁŠTNÍ BEZPEČNOSTNÍ INFORMACE

Edukační materiál pro lékaře
Součást Plánu řízení rizik léčivého přípravku Arava®
Schváleno Státním ústavem pro kontrolu léčiv

Zvláštní bezpečnostní informace

Arava® (leflunomid), jako „chorobu modifikující antirevmatikum (Disease-modifying antirheumatic drug = DMARD) je indikována pro léčbu dospělých pacientů s aktivní revmatoidní artritidou nebo aktivní psoriatickou artritidou.

Jako součást Evropské registrace přípravku Arava®, v rámci plánu pro řízení rizik stanoveného pro tento přípravek, vytvořil držitel rozhodnutí o registraci výukový program, jehož součástí jsou také informace pro lékaře, kteří předepisovali nebo budou předepisovat přípravek Arava®.

Tento edukační materiál byl vytvořen s úmyslem snížení několika možných rizik, která byla identifikována v rámci Evropského plánu pro řízení rizik stanoveného pro přípravek Arava®.

K nejdůležitějším rizikům, kterých byste si měli být vědomi při předepisování přípravku Arava® 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 Arava®“ (viz závěr této informace).

RADY A INFORMACE PACIENTŮM

Prosíme, před zahájením léčby přípravkem Arava® se ujistěte, že pacienti byli informováni a poučeni o rizicích spojených s terapií přípravkem Arava® a také o vhodných opatřeních k minimalizaci těchto rizik. Za tímto účelem byl současně navíc k těmto specifickým bezpečnostním informacím vytvořen držitelem 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 přípravkem Arava® (viz tabulky níže).

Více informací o výskytu těchto nežádoucích účinků najdete v „souhrnu údajů o přípravku Arava®“.

Současné podávání přípravku Arava® a hepatotoxických nebo hematotoxických přípravků ze skupiny DMARD (např. s metotrexátem) se nedoporučuje.

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

INFEKCE

Imunosupresivní účinky přípravku Arava® 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“).

Arava® je kontraindikována 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 přípravkem Arava® a o nezbytnosti používat spolehlivou antikoncepci. Prosíme, prodiskutujte také opatření, která by měla následovat v případě nechtěného těhotenství v průběhu léčby přípravkem Arava® 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 přípravkem Arava®.

Riziko možných vrozených vad

Na základě studií na zvířatech je aktivní metabolit přípravku Arava® podávaný v průběhu těhotenství podezřelý, že působí závažné vrozené vady. Z tohoto důvodu je Arava® v těhotenství kontraindikována.

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 přípravku Arava®• Začít vymývací proceduru – washout (viz níže)• Provést analýzu hladiny metabolitu A771726 (viz níže)• Diskuze o rizicích takového těhotenství s pacientkou
Ženy plánující těhotenství	<ul style="list-style-type: none">• 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 2-letému 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 2 leté 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 přípravkem Arava® zajištěna spolehlivá antikoncepce.

Pro muže, kteří mohou 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 přípravkem Arava® je dostupná poradenská služba. K obdržení informací týkajících se této poradenské služby, prosím, kontaktujte zodpovědnou osobu společnosti sanofi-aventis na telefonním čísle +420 233 086 111.

VYMÝVACÍ PROCEDURA

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

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.

SITUACE VEDOUČÍ K VYMÝVACÍ PROCEDUŘE	POSTUP PŘI VYMÝVACÍ PROCEDUŘE
Závažné hematologické a hepatologické nežádoucí účinky	<p>Po ukončení léčby přípravkem Arava®:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cholestyramin 8g 3krát denně (24g denně) po dobu 11 dnů <p><i>Cholestyramin podávaný orálně v dávce 8g 3krát denně během 24 hodin 3 zdravým dobrovolníkům způsobil pokles plazmatických hladin aktivního metabolitu A771726 přibližně o 40 % během prvních 24 hodin a přibližně o 49 % až 65 % během 48 hodin.</i></p> <p style="text-align: center;">nebo</p> <ul style="list-style-type: none">• 50g aktivního živočišného uhlí 4krát denně (200g denně) po dobu 11 dnů <p><i>Podávání aktivního uhlí (prášek, z kterého se udělá suspenze) orálně nebo prostřednictvím nasogastrické sondy (50g každých 6 hodin během 24 hodin) ukázalo snížení plazmatické koncentrace aktivního metabolitu A771726 o 37 % během prvních 24 hodin a o 48 % během 48 hodin.</i></p> <p><i>Trvání vymývací procedury může být modifikováno v závislosti na klinických nebo laboratorních změnách.</i></p>
Závažné těžce zvládnutelné infekce (např. sepse)	
Těhotenství – plánované či neplánované	
Ostatní situace vedoucí k vymývací proceduře: <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 přípravkem Arava® a přechodem na jiný přípravek skupiny DMARD (např. metotrexát), kterým se může zvýšit možnost aditivního rizika• jakýkoliv jiný důvod vyžadující rychlou eliminaci aktivního metabolitu přípravku Arava® z lidského těla	

V České republice momentálně skončila registrace přípravku s účinnou látkou cholestyramin (Questran) a je možné jej získat pouze individuálním dovozem ze zahraničí pro individuálního pacienta prostřednictvím distributorů léčiv, a to dle platných pravidel Státního ústavu pro kontrolu léčiv – UST 11, verze 3 Formulář oznámení o použití neregistrovaného léčivého přípravku (najdete na internetových stránkách SUKLu – <http://www.sukl.cz/modules/unregistered/?rewrite=modules/unregistered>)

Aktivní uhlí v prášku je dostupné v lékárnách – z registrovaných přípravků nejvýhodnější balení pro „vymývací proceduru“ je Carbosorb POR PLV 1X25GM, a nebo Norit Carbomix POR GRA SUS 61,5 GM/LAHX50GM.

Příloha: Souhrn údajů o přípravku Arava®

CZ.LEF:10.1.1.01