
Leflunomidă Sandoz (leflunomidă)

10 mg și 20 mg
Comprimate filmate

Broșură pentru medici

Leflunomida ca „medicament antireumatic modificador al bolii” (MAMB) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită reumatoidă activă sau cu artrită psoriazică activă.

Ca parte a înregistrării europene a medicamentului Leflunomidă Sandoz în contextul planului de gestionare a riscurilor acestui produs, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) a elaborat un program educațional, inclusiv această broșură pentru medici, destinat medicilor care au prescris sau vor prescrie Leflunomidă Sandoz.

Acest material educațional are ca scop reducerea la minimum a mai multor riscuri identificate în cadrul planului european de gestionare a riscurilor stabilit pentru leflunomidă.

Cele mai importante riscuri de care trebuie să fiți conștienți atunci când prescrieți Leflunomidă Sandoz includ:

- Riscul de hepatotoxicitate, inclusiv cazuri foarte rare de leziuni hepatice grave, care pot fi letale.
- Riscul de hematotoxicitate, inclusiv cazuri rare de pancitopenie, leucopenie, eozinofilie și cazuri foarte rare de agranulocitoză.
- Riscurile de infecții, inclusiv cazuri rare de infecții severe necontrolate (sepsis), care pot fi letale.
- Riscul de malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii.

Consilierea pacienților, monitorizarea atentă și respectarea recomandărilor privind procedura de eliminare sunt necesare pentru reducerea la minimum a acestor riscuri.

Informațiile complete pentru prescriere sunt furnizate în rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aprobat pentru Leflunomidă Sandoz.

CONSILIEREA PACIENȚILOR

Înainte de începerea tratamentului cu Leflunomidă Sandoz, vă rugăm să vă asigurați că pacienții au fost consiliați cu privire la riscurile importante asociate tratamentului cu leflunomidă și la măsurile de precauție adecvate pentru reducerea la minimum a acestor riscuri.

MONITORIZAREA DE RUTINĂ PRIN ANALIZE DE SÂNGE

Din cauza riscului de hepatotoxicitate și hematotoxicitate, care în cazuri rare pot fi severe sau chiar letale (a se vedea tabelele de mai jos), este esențială o monitorizare atentă a parametrilor hepatici și a numărului de celule sanguine înainte și în timpul tratamentului cu leflunomidă. Mai multe informații despre apariția acestor reacții adverse sunt disponibile în rezumatul caracteristicilor produsului.

Administrarea concomitentă de leflunomidă și MAMB hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu, metotrexat) nu este recomandată, vezi pct. 4.4 din RCP.

Trecerea la alte tratamente

Deoarece leflunomida are o persistență îndelungată în organism, o trecere la un alt MAMB (de exemplu, metotrexat) fără efectuarea procedurii de eliminare (vezi mai jos) poate duce la posibilitatea apariției unor riscuri suplimentare chiar și pentru o perioadă lungă de timp după schimbare (de exemplu, interacțiune cinetică, toxicitate la nivelul organelor).

În mod similar, un tratament recent cu medicamente hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu, metotrexat) poate avea ca rezultat creșterea apariției reacțiilor adverse; prin urmare, inițierea tratamentului cu leflunomidă trebuie luată în considerare cu atenție în ceea ce privește aceste aspecte ale raportului beneficiu/risc și se recomandă o monitorizare mai atentă în faza inițială după schimbare.

Monitorizarea enzimelor hepatice

ANALIZE DE LABORATOR	FRECVENȚĂ
Trebuie determinată cel puțin concentrația serică a ALT (alanin aminotransferaza, denumită și glutamat-piruvat transaminaza = GPT)	Înainte de începerea tratamentului și la fiecare 2 săptămâni în primele 6 luni de tratament Apoi, dacă este stabil, la fiecare 8 săptămâni după aceea
Creșteri confirmate ale valorilor ALT	Ajustarea dozei/Înteruperea tratamentului
Între 2 și 3 ori LSVN *	Reducerea dozei de la 20 mg/zi la 10 mg/zi poate permite continuarea administrării leflunomidei sub monitorizare săptămânală.
Persistă valori de 2 - 3 ori mai mari decât LSVN, în ciuda reducerii dozei sau valorile rămân crescute la >3 ori LSVN	Înterupeți tratamentul cu leflunomidă. Inițiați o procedură de eliminare (vezi secțiunea „Procedura de eliminare”) și monitorizați enzimele hepatice până la normalizare.

* LSVN : limita superioară a valorilor normale

Monitorizare hematologică

ANALIZE DE LABORATOR	FRECVENȚĂ
O hemoleucogramă completă, inclusiv număr total de globule albe și trombocite	Înainte de începerea tratamentului și la fiecare 2 săptămâni în primele 6 luni de tratament Apoi, la fiecare 8 săptămâni după aceea
Înteruperea tratamentului	

Reacții hematologice severe, inclusiv pancitopenie	Întrerupeți tratamentul cu leflunomidă și orice alt tratament mielosupresor concomitent Inițiați procedura de eliminare (vezi secțiunea „Procedura de eliminare”)
--	--

INFECȚII

Proprietățile imunosupresoare ale leflunomidei pot face ca pacienții să fie mai sensibili la infecții, inclusiv la infecții oportuniste, și pot determina, rar, infecții severe necontrolate (de exemplu, sepsis), precum și infecții de natură severă, cum este leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP).

Pacienții cu rezultat pozitiv la testul cutanat la tuberculină trebuie monitorizați cu atenție din cauza riscului de tuberculoză.

În cazul în care apar infecții severe, necontrolate, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu leflunomidă și inițierea unei proceduri de eliminare (vezi secțiunea „Procedura de eliminare”).

Leflunomida este contraindicată la:

- Pacienții cu stări de imunodeficiență severă, de exemplu, sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA).
- Pacienții cu infecții grave.

SARCINA

Vă rugăm să informați femeile cu potențial fertil, femeile care doresc să rămână gravide și bărbații care doresc să aibă un copil despre riscul apariției malformațiilor congenitale asociat cu utilizarea de leflunomidă și la necesitatea utilizării unei metode contraceptive eficiente. De asemenea, vă rugăm să discutați despre măsurile care trebuie urmate în cazul unei sarcini apărute neintenționat în timpul tratamentului și după întreruperea acestuia. Aceste informații trebuie furnizate înainte de începerea tratamentului, în mod regulat în timpul tratamentului și după tratament.

Riscul de apariție a malformațiilor congenitale

Pe baza studiilor efectuate la animale, metabolitul activ al leflunomidei, A771726 este suspectat că determină malformații congenitale grave, atunci când este administrat în timpul sarcinii. Prin urmare, leflunomida este contraindicată în timpul sarcinii.

Femei

SITUAȚIE	RECOMANDĂRI
Femei cu potențial fertil	Sunt necesare măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 2 ani după întreruperea tratamentului
Orice întârziere în apariția menstruației sau Orice alt motiv de a suspecta o sarcină	Efectuarea imediată a unui test de sarcină Dacă se confirmă sarcina: <ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți administrarea leflunomidei• Inițiați o procedură de eliminare (a se vedea mai jos)• Efectuați analiza valorii plasmaticice al metabolitului A771726 (a se vedea mai jos)• Discutați cu pacienta despre riscurile asupra sarcinii
Femei care doresc să rămână gravide	<ul style="list-style-type: none">• Discutați despre riscurile asupra sarcinii cu pacienta și informați-o cu privire la perioada necesară de așteptare de 2 ani de la întreruperea tratamentului înainte de a rămâne gravidă. Dacă această perioadă de așteptare, cu utilizarea unei metode contraceptive eficiente, nu este considerată practică, poate fi recomandată instituirea profilactică a unei proceduri de eliminare.• Inițiați procedura de eliminare (a se vedea mai jos)• Efectuați analiza valorii plasmaticice al metabolitului A771726 (a se vedea mai jos)

• Procedura de eliminare

Începeți procedura de eliminare (a se vedea secțiunea „Procedura de eliminare”) care permite evitarea perioadei de așteptare de 2 ani. Atât colestiramina, cât și pulberea de cărbune activat pot modifica absorbția estrogenilor și progestativelor, de aceea se recomandă utilizarea unor metode contraceptive alternative, altele decât contraceptivele orale, pe durata întregii perioade de eliminare.

Dacă procedura de eliminare nu poate fi efectuată, este necesară o perioadă de așteptare de 2 ani după întreruperea tratamentului, în care se utilizează o metodă contraceptivă eficientă, înainte de a rămâne gravidă.

- **Testarea la sfârșitul perioadei de eliminare**

Trebuie efectuate două teste separate la un interval de cel puțin 14 zile.

- Dacă rezultatele celor 2 teste sunt $< 0,02 \text{ mg/l}$ ($0,02 \text{ } \mu\text{g/ml}$), nu sunt necesare alte proceduri. Este necesară o perioadă de așteptare de o lună și jumătate între primul rezultat $< 0,02 \text{ mg/L}$ și momentul concepției.
- În cazul în care rezultatul oricărui test este $> 0,02 \text{ mg/l}$ ($0,02 \text{ } \mu\text{g/ml}$), procedura de eliminare trebuie efectuată din nou, cu 2 teste separate la interval de 14 zile.

Între prima apariție a unei concentrații plasmatice sub $0,02 \text{ mg/l}$ și momentul concepției, este necesară o perioadă de așteptare de o lună și jumătate.

Bărbați

Deoarece există o posibilă toxicitate fetală de origine paternă, trebuie garantată o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului cu leflunomidă.

Pentru bărbații care doresc să aibă un copil, trebuie luată în considerare aceeași procedură de eliminare recomandată pentru femei.

Între prima apariție a unei concentrații plasmatice sub $0,02 \text{ mg/l}$ și momentul concepției, este necesară o perioadă de așteptare de 3 luni.

Serviciul de consultanță ad-hoc

Un serviciu de consultanță ad-hoc este disponibil pentru a oferi informații cu privire la testarea valorii plasmatice a leflunomidei pentru pacienții tratați cu Leflunomidă Sandoz 10 și 20 mg, comprimate filmate. Pentru informații suplimentare privind acest serviciu, vă rugăm să contactați:

Sandoz SRL Calea Floreasca nr.169 A

Cladirea A, etaj 1, Sector 1, București

Telefon: 021.407.5160; Fax: 021.407.5161

medical.ro@sandoz.com

PROCEDURA DE ELIMINARE

Este de așteptat ca valorile plasmaticice ale metabolitului activ al leflunomidei, A771726 să fie peste 0,02 mg/l pentru o perioadă prelungită. Este de așteptat ca, concentrația să scadă sub 0,02 mg/l la aproximativ 2 ani după întreruperea tratamentului cu leflunomidă.

Procedura de eliminare descrisă în tabelul de mai jos este recomandată pentru accelerarea eliminării metabolitului A771726, atunci când este necesar ca acesta să fie eliminat rapid din organism.

EVENIMENTE PENTRU CARE SE RECOMANDĂ PROCEDURA DE ELIMINARE	PROTOCOLUL PROCEDURII DE ELIMINARE
Reacții hematologice și hepatice severe	<p>După întreruperea tratamentului cu leflunomidă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colestiramină 8 g de 3 ori pe zi (24 g pe zi) timp de 11 zile <p><i>Colestiramina administrată pe cale orală în doză de 8 g de 3 ori pe zi timp de 24 de ore la 3 voluntari sănătoși a scăzut valorile plasmaticice ale metabolitului activ A771726 cu aproximativ 40% în 24 de ore și cu 49% până la 65% în 48 de ore.</i></p> <p style="text-align: center;">sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 g de pulbere de cărbune activat de 4 ori pe zi (200 g pe zi) timp de 11 zile <p><i>S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat (pulbere transformată în suspensie) pe cale orală sau prin sondă nazogastrică (50 g la fiecare 6 ore timp de 24 de ore) a redus concentrațiile plasmaticice ale metabolitului activ A771726 cu 37% în 24 de ore și cu 48% în 48 de ore.</i></p> <p>Durata protocolului de eliminare poate fi modificată în funcție de variabilele clinice sau de laborator.</p>
Infecții severe necontrolate (de exemplu, sepsis)	
Sarcina – planificată sau nu	
Alte evenimente care necesită o procedură de eliminare:	
<ul style="list-style-type: none"> • Reacții cutanate și/sau ale mucoaselor (de exemplu, stomatită ulcerativă), cu suspiciune de reacții severe, precum sindromul Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică. • După întreruperea tratamentului cu leflunomidă și trecerea la un alt MAMB (de exemplu, metotrexat), care poate crește posibilitatea unui risc adițional • Din orice alt motiv care necesită eliminarea rapidă a metabolitului activ al leflunomidei din organism. 	

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Leflunomidă Sandoz, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

E-mail: adr@anm.ro

<https://adr.anm.ro/>

www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Novartis Pharma Services România S.R.L.

Telefon de Farmacovigilență: +4 021 310 44 30

Fax: +4 021 310 40 29,

e-mail: drugsafety.romania@novartis.com