

Informații specifice privind siguranța

Leflunomide Winthrop® (leflunomida), ca „medicament antireumatic modificator al bolii” (MAMB), este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă activă sau artrită psoriazică activă.

În cadrul autorizării medicamentului Leflunomide Winthrop® în Uniunea Europeană, ca parte a planului de management al riscului pentru acest medicament, Deținătorul Autorizației de punere pe piață a pus la punct un program educațional, care include acest pliant pentru medicii care prescriu Leflunomide Winthrop®.

Acest material educațional are ca scop minimizarea câtorva riscuri identificate în cadrul planului european de management al riscului, stabilit pentru Leflunomide Winthrop®.

Cele mai importante riscuri de care trebuie să fiți informați când prescrieți Leflunomide Winthrop® includ:

- Riscul de hepatotoxicitate, inclusiv cazuri foarte rare de leziuni hepatice severe, care pot fi letale
- Riscul de hematotoxicitate, inclusiv cazuri rare de pancitopenie, leucopenie, eozinofilie și cazuri foarte rare de agranulocitoză
- Riscul 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.

Pentru a minimiza aceste riscuri sunt necesare informarea pacienților, monitorizarea atentă și respectarea recomandărilor privind procedura de eliminare.

Informații complete privind prescrierea sunt disponibile în Rezumatul Caracteristicilor Produsului aprobat în prezent pentru Leflunomide Winthrop® (anexat).

INFORMAREA PACIENȚILOR

Înainte de începerea tratamentului cu Leflunomide Winthrop[®], vă rugăm să vă asigurați că pacientul a primit informații privind riscurile importante asociate tratamentului cu Leflunomide Winthrop[®] și măsurile de precauție adecvate pentru minimizarea acestor riscuri. În acest scop, Deținătorul Autorizației de punere pe piață a elaborat un prospect specific pentru pacienții care sunt în perioada fertilă, în completare față de acest pliant pentru medicii care prescriu Leflunomide Winthrop[®].

MONITORIZAREA DE RUTINĂ PRIN ANALIZE ALE SÂNGELUI

Datorită riscului de hepato- și hematotoxicitate, care în cazuri rare pot fi severe sau chiar letale (vezi tabelele de mai jos), este esențială monitorizarea atentă a parametrilor hepatici și numărătoarea elementelor figurate sanguine, înaintea și în timpul tratamentului cu Leflunomide Winthrop[®].

Mai multe informații despre apariția acestor reacții adverse sunt disponibile în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (anexat).

Nu este recomandată administrarea concomitentă a Leflunomide Winthrop[®] cu alte MAMB hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu metotrexat).

Monitorizarea enzimelor hepatice

TESTE DE LABORATOR	FRECVENȚĂ
Trebuie determinată cel puțin valoarea ALT (GPT)	Înainte de începerea tratamentului și la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor 6 luni de tratament
	Ulterior, dacă este stabilă, la fiecare 8 săptămâni
Creșteri confirmate ale valorilor ALT	Ajustarea dozei / Întreruperea tratamentului
Între 2 și 3 ori LSVN*	Scăderea dozei de la 20 mg/zi la 10 mg/zi poate permite continuarea administrării Leflunomide Winthrop [®] sub monitorizare săptămânală
Persistă valori de 2 - 3 ori mai mari decât LSVN, în ciuda reducerii dozei - Sau - > 3 ori LSVN	Întrerupeți tratamentul cu Leflunomide Winthrop [®] Inițiați procedura de eliminare (vezi pct. „Procedura de eliminare”) și monitorizați valoarea enzimelor hepatice până la normalizare

*LSVN: Limita superioară a valorilor normale

Monitorizarea hematologică

TESTE DE LABORATOR	FRECVENȚĂ
O numărătoare completă a elementelor figurate sanguine, inclusiv numărătoare diferențiată a leucocitelor și plachetelor	Înainte de inițierea tratamentului și la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor 6 luni de tratament
	Ulterior, la fiecare 8 săptămâni
Întreruperea tratamentului	
Reacții hematologice severe, inclusiv pancitopenie	Întrerupeți tratamentul cu Leflunomide Winthrop [®] și orice tratament concomitent mielosupresiv Inițiați procedura de eliminare (vezi pct. „Procedura de eliminare”)

INFECȚIILE

Proprietățile imunosupresive ale Leflunomide Winthrop[®] pot crește susceptibilitatea pacienților la infecții, inclusiv infecții cu germeni oportuniști, și pot determina, rar, infecții severe necontrolate (de exemplu sepsis), precum și infecții severe prin natura lor, cum este leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP).

Pacienții cu reacție pozitivă la tuberculină trebuie supravegheați atent, datorită riscului de tuberculoză.

În cazul în care apar infecții severe, necontrolate, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu leflunomidă și instituirea procedurii de eliminare (vezi pct. „Procedura de eliminare”).

Leflunomide Winthrop® este contraindicat la:

- Pacienți cu stări imunodeficitare severe, de exemplu SIDA
- Pacienți cu infecții grave.

SARCINA

Vă rugăm să informați femeile aflate la vârsta fertilă, femeile care doresc să rămână gravide sau bărbații care doresc să procreze despre riscul apariției malformațiilor congenitale la utilizarea Leflunomide Winthrop® și despre necesitatea utilizării unor metode contraceptive eficiente. De asemenea, vă rugăm să discutați despre măsurile care trebuie respectate în cazul unei sarcini apărute neintenționat în timpul tratamentului și după întreruperea tratamentului. Aceste informații trebuie oferite pacientei/ului 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 A771726 al Leflunomide Winthrop® este suspectat că determină malformații congenitale grave atunci când este administrat în timpul sarcinii. Prin urmare, medicamentul Leflunomide Winthrop® este contraindicat în timpul sarcinii.

Femeile

STATUS	RECOMANDĂRI
Femei aflate la vârsta fertilă	Sunt necesare măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 2 ani după întreruperea tratamentului
Orice întârziere a menstruației	Efectuarea imediată a testului de sarcină
Sau	Dacă prezența sarcinii se confirmă: <ul style="list-style-type: none">• Întrerupeți tratamentul cu Leflunomide Winthrop®• Inițiați procedura de eliminare (vezi mai jos)• Determinați concentrația plasmatică a A771726 (vezi mai jos)• Discutați cu pacienta despre riscurile asupra sarcinii
Orice alt motiv de a suspecta o sarcină	
Femei care doresc să rămână gravide	<ul style="list-style-type: none">• Discutați cu pacienta despre riscurile asupra sarcinii și informați-o despre perioada de așteptare de 2 ani necesară după 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 procedurii de eliminare.• Inițiați procedura de eliminare (vezi mai jos)• Determinați concentrația plasmatică a A771726 (vezi mai jos)

○ Procedura de eliminare

Inițiați procedura de eliminare (vezi pct. „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, astfel încât se recomandă utilizarea unei metode contraceptive alternative, alta decât anticoncepționalele orale, pe durata întregii perioade de eliminare.

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

○ Testarea la sfârșitul perioadei de eliminare

Trebuie efectuate 2 determinări separate, la interval de cel puțin 14 zile.

- Dacă rezultatele celor două determinări sunt $< 0,02$ mg/l ($0,02$ μ g/ml), nu sunt necesare proceduri ulterioare. Este necesară o perioadă de așteptare de o lună și jumătate între primul rezultat $< 0,02$ mg/l și fertilizare.
- Dacă rezultatele ambelor determinări sunt $> 0,02$ mg/l ($0,02$ μ g/ml), trebuie repetată procedura de eliminare, cu două determinări separate la interval de 14 zile.

Între prima determinare a unei concentrații plasmatiche sub $0,02$ mg/l și fertilizare este necesară o perioadă de așteptare de o lună și jumătate.

Bărbații

Deoarece există o posibilă toxicitate fetală de origine paternă, trebuie garantată o contracepție eficientă în timpul tratamentului cu Leflunomide Winthrop®.

Pentru bărbații care doresc să procreeze, trebuie luată în considerare aceeași procedură de eliminare recomandată la femei.

Între prima determinare a unei concentrații plasmatice sub 0,02 mg/l și fertilizare este necesară o perioadă de așteptare de 3 luni.

Serviciul de consultanță *ad-hoc*

Este disponibil un serviciu de consultanță *ad-hoc* pentru a oferi informații cu privire la determinarea în laborator a concentrației plasmatice de leflunomidă la pacienții tratați cu Leflunomide Winthrop®. Vă rugăm să contactați compania sanofi-aventis, la numărul de telefon +40 (0) 21 317 31 36 pentru a obține informații suplimentare cu privire la acest serviciu.

PROCEDURA DE ELIMINARE

Concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ A771726 al leflunomidei pot fi peste 0,02 mg/l pentru o perioadă lungă de timp. Este de așteptat ca acestea să scadă sub 0,02 mg/l la aproximativ 2 ani după întreruperea tratamentului cu Leflunomide Winthrop®.

Procedura de eliminare descrisă în tabelul de mai jos este recomandată pentru a accelera eliminarea metabolitului A771726, atunci când este necesar să fie eliminat rapid din organism.

EVENIMENTE CARE NECESITĂ INSTITUIREA PROCEDURII DE ELIMINARE	PROTOCOLUL PROCEDURII DE ELIMINARE
Reacții hematologice și hepatice severe	După întreruperea tratamentului cu Leflunomide Winthrop®:
Infecții severe necontrolate (de exemplu sepsis)	<ul style="list-style-type: none"> • Colestiramină 8 g de 3 ori pe zi (24 g pe zi), timp de 11 zile
Sarcina – planificată sau nu	
<p>Alte evenimente care necesită instituirea procedurii de eliminare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacții cutanate și/sau ale mucoaselor (de exemplu stomatită ulceroasă), care ridică suspiciunea unor reacții severe, cum sunt sindromul Stevens-Johnson sau necroliza epidermică toxică • După întreruperea tratamentului cu Leflunomide Winthrop® și înlocuirea cu un alt MAMB (de exemplu metotrexat), care poate crește probabilitatea de riscuri aditive • Pentru orice alt motiv care necesită eliminarea rapidă din organism a metabolitului activ al medicamentului Leflunomide Winthrop® 	<p><i>La trei voluntari sănătoși, s-a demonstrat că administrarea de colestiramină, oral, în doza de 8 g de 3 ori pe zi, timp de 24 ore, a scăzut concentrația plasmatică a metabolitului activ A771726 cu aproximativ 40% în 24 ore și cu 49% până la 65% în 48 ore.</i></p> <p style="text-align: center;">Sau</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi (200 g pe zi) timp de 11 zile <p><i>S-a arătat că administrarea de cărbune activat (pulbere trecută în suspensie) pe cale orală sau pe sondă nazo-gastrică (50 g la fiecare 6 ore, timp de 24 ore) reduce concentrațiile plasmatice ale metabolitului activ A771726 cu 37% în 24 ore și cu 48% în 48 ore.</i></p> <p>Durata procedurii de eliminare poate fi modificată în funcție de parametrii clinici sau de laborator.</p>

MAMB - medicament antireumatic modificator al bolii