

# Leflunomide Zentiva

Leflunomide Zentiva 10 mg și 20 mg comprimate filmate  
(leflunomidă)

**BROȘURĂ PENTRU MEDICII PRESCRIPTORI**

**ZENTIVA**

## INFORMAȚII SPECIFICE PRIVIND SIGURANȚA

Leflunomide Zentiva (leflunomidă) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă activă, ca „medicament antireumatic modificator al bolii” (MAMB), și a celor cu artrită psoriazică activă.

Conform condițiilor de autorizare a medicamentului Leflunomide Zentiva în Uniunea Europeană, deținătorul autorizației de punere pe piață a elaborat un pachet educațional, prevăzut în Planul de management al riscului pentru acest medicament, care include „Broșura pentru medicii prescriptori”.

Acest material educațional este destinat reducerii la minimum a unor riscuri identificate în cadrul Planului european de management al riscului pentru medicamentul Leflunomide Zentiva.

Cele mai importante riscuri de care trebuie să fiți informați când prescrieți Leflunomide Zentiva 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 reducerea la minimum a acestor riscuri, sunt necesare: informarea pacienților, monitorizarea atentă, precum și respectarea recomandărilor privind procedura de eliminare.

Pentru informații complete de prescriere, vă rugăm să consultați versiunea actualizată a Rezumatului caracteristicilor produsului pentru medicamentul Leflunomide Zentiva (anexată).

## INFORMAREA PACIENȚILOR

Înainte de începerea tratamentului cu medicamentul Leflunomide Zentiva, vă rugăm să vă asigurați că pacientului i s-au oferit informațiile privind riscurile importante asociate tratamentului cu leflunomidă și măsurile de precauție adecvate pentru reducerea la minimum a acestor riscuri. În acest scop, deținătorul autorizației de punere pe piață a elaborat o broșură pentru pacienții care pot procrea, pe lângă prezenta broșură pentru medicii prescripitori.

## MONITORIZAREA DE RUTINĂ PRIN ANALIZE DE SÂNGE

Din cauza riscului de hepatotoxicitate 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 a hemoleucogramei complete, înaintea și în timpul tratamentului cu Leflunomide Zentiva.

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

Nu este recomandată administrarea concomitentă a medicamentului Leflunomide Zentiva cu alte MAMB hepatotoxice sau hematotoxice (de exemplu, metotrexat).

### Monitorizarea enzimelor hepatice

TESTE 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 timpul primelor 6 luni de tratament
	Ulterior, dacă valoarea este stabilă, la fiecare 8 săptămâni
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 Leflunomide Zentiva sub monitorizare săptămânală
Persistă valori de 2 - 3 ori mai mari decât LSVN, în ciuda reducerii dozei  - sau -  Apar valori > 3 ori LSVN	Înterupeți tratamentul cu Leflunomide Zentiva  Inițiați procedura de eliminare (vezi pct. „Procedura de eliminare”) și monitorizați concentrația serică a enzimelor hepatice până la normalizare

\*LSVN: Limita superioară a valorilor normale



## Monitorizarea hematologică

TESTE DE LABORATOR	FRECVENȚĂ
Hemoleucograma completă	Înainte de inițierea tratamentului și la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor 6 luni de tratament
	Ulterior, la fiecare 8 săptămâni
Înteruperea tratamentului	
Reacții hematologice severe, inclusiv pancitopenie	Înterupeți tratamentul cu Leflunomide Zentiva și orice tratament concomitent mielosupresiv  Inițiați procedura de eliminare (vezi pct. „Procedura de eliminare”)

## INFECȚIILE

Proprietățile imunosupresive ale medicamentului Leflunomide Zentiva 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, din cauza 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”).

Medicamentul Leflunomide Zentiva 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 și bărbații care doresc să procreeze despre riscul apariției malformațiilor congenitale, asociat cu utilizarea Leflunomide Zentiva, 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/lui 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 medicamentului Leflunomide Zentiva este suspectat că determină malformații congenitale grave, atunci când este administrat în timpul sarcinii. Prin urmare, medicamentul Leflunomide Zentiva este contraindicat în timpul sarcinii.

## Femeile

SITUAȚIE	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 - sau - Orice alt motiv de a suspecta o sarcină	Efectuarea imediată a testului de sarcină  Dacă prezența sarcinii se confirmă: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Întrerupeți tratamentul cu Leflunomide Zentiva</li> <li>• Inițiați procedura de eliminare (vezi mai jos)</li> <li>• Determinați concentrația plasmatică a A771726 (vezi mai jos)</li> <li>• Discutați cu pacienta despre riscurile asupra sarcinii</li> </ul>
Femei care doresc să rămână gravide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Inițiați procedura de eliminare (vezi mai jos)</li> <li>• Determinați concentrația plasmatică a A771726 (vezi mai jos)</li> </ul>

**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, înainte de a rămâne gravidă, nu poate fi efectuată procedura de eliminare, 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 ( $0,02$   $\mu$ 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 momentul concepției.
- Dacă rezultatul oricăreia dintre determinări este  $>0,02$  mg/l ( $0,02$   $\mu$ g/ml), trebuie repetată procedura de eliminare, cu două determinări separate la interval de 14 zile.

Între prima determinare a unei concentrații plasmatice sub  $0,02$  mg/l și momentul concepției 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 Zentiva.

Pentru bărbații care doresc să procreze, trebuie luată în considerare aceeași procedură de eliminare recomandată femeilor.

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

### **Serviciul de consultanță**

Pentru informații cu privire la determinarea în laborator a concentrației plasmatice de leflunomidă la pacienții tratați cu Leflunomide Zentiva, vă rugăm să contactați serviciul de consultanță al companiei Zentiva SA, la numărul de telefon **+40 (0) 21 304 7588**.

## PROCEDURA DE ELIMINARE

Concentrațiile plasmatiche 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 Zentiva.

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

EVENIMENTE CARE NECESITĂ INSTITUIREA PROCEDURII DE ELIMINARE	PROTOCOLUL PROCEDURII DE ELIMINARE
Reacții hematologice și hepatice severe	După întreruperea tratamentului cu Leflunomide Zentiva:
Infecții severe necontrolate (de exemplu sepsis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestiramină 8 g de 3 ori pe zi (24 g pe zi), timp de 11 zile</li> </ul>
<p>Alte evenimente care necesită instituirea procedurii de eliminare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• După întreruperea tratamentului cu Leflunomide Zentiva și înlocuirea cu un alt MAMB* (de exemplu, metotrexat), care poate crește probabilitatea de riscuri aditive</li> <li>• Pentru orice alt motiv care necesită eliminarea rapidă din organism a metabolitului activ al medicamentului Leflunomide Zentiva</li> </ul>	<p>La trei voluntari sănătoși, s-a demonstrat că administrarea de colestiramină, oral, în doză 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.</p> <p style="text-align: center;">- sau -</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulbere de cărbune activat 50 g de 4 ori pe zi (200 g pe zi) timp de 11 zile</li> </ul> <p>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 plasmatiche ale metabolitului activ A771726 cu 37% în 24 ore și cu 48% în 48 ore.</p> <p>Durata procedurii de eliminare poate fi modificată în funcție de parametrii clinici sau de laborator.</p>

\*MAMB - medicament antireumatic modificator al bolii



## Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Leflunomide Zentiva, 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](http://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](mailto:adr@anm.ro)

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

[www.anm.ro](http://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:

#### **S.C. Zentiva S.A.**

Blv. Theodor Pallady nr. 50, sector 3, București, cod 032266

Tel.: + 40 21 304 75 97

Fax: + 40 21 345 40 04

E-mail: [PV-Romania@zentiva.com](mailto:PV-Romania@zentiva.com)