

LEFLUNOMID – Informationen zur sicheren Anwendung



Diese Informationsbroschüre ist verpflichtender Teil der Zulassung von Leflunomid und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens von

- schwerer Leberschädigung,
- Hepato- und Hämatotoxizität besonders bei Kombinationsbehandlung mit anderen DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs, z.B. Methorexat)
- unkontrollierten schweren Infektionen
- schwerwiegender Fehlbildungen beim Ungeborenen

zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Leflunomid zu erhöhen.

Mit dieser Informationsbroschüre soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Leflunomid verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Um diese Risiken zu minimieren ist eine Aufklärung der Patienten, deren sorgfältige Überwachung, sowie das Befolgen der Empfehlungen hinsichtlich des Auswaschverfahrens notwendig.

Vollständige Informationen finden Sie in der genehmigten Fachinformation für Leflunomid oder unter <http://www.tillomed-pharma.de/patienten.html>

AUFKLÄRUNG DER PATIENTEN

Vor Beginn der Behandlung mit Leflunomid stellen Sie bitte sicher, dass die Patienten über wichtige Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung mit Leflunomid und die geeigneten Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung dieser Risiken aufgeklärt sind. Zu diesem Zweck wurde zusätzlich zu der Broschüre für den Arzt ein spezifisches Informationsblatt zum Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen bei Neugeborenen für die Patienten entwickelt.

LABORUNTERSUCHUNGEN

Aufgrund des Risikos einer Hepato- und Hämatotoxizität, die in seltenen Fällen schwerwiegend oder sogar tödlich sein kann, ist eine sorgfältige Überwachung von Leberenzymen und Blutbild vor und während der Behandlung mit Leflunomid erforderlich.

Weitere Informationen zum Auftreten dieser Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Die gleichzeitige Verabreichung von Leflunomid und hepatotoxischer oder hämatotoxischer DMARDs (z. B. Methotrexat) ist nicht empfehlenswert.

Kontrolle der Leberenzyme

Labortests	Häufigkeit
Mindestens ALT (SGPT) muss kontrolliert werden	Vor Beginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung
	Falls stabil, danach alle 8 Wochen
Bestätigte ALT Erhöhungen	Dosisanpassung / Therapieabbruch
Zwischen dem 2-bis 3-fachen der oberen Normgrenze	Dosisreduktion von 20 mg pro Tag auf 10 mg pro Tag kann unter Umständen eine Fortführung der Therapie unter wöchentlicher Kontrolle ermöglichen
Erhöhte Werte über dem 2- bis 3-fachen der oberen Normgrenze persistieren trotz Dosisreduzierung oder Anstieg auf mehr als das 3-fache der oberen Normgrenze	Leflunomid absetzen Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschverfahren“) und Leberenzyme bis zur Normalisierung kontrollieren

Blutbildkontrolle

Labortests	Häufigkeit
Vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozytenzahl	Vor Beginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung
	Danach alle 8 Wochen
Therapieabbruch	
Schwere hämatologische Reaktionen einschließlich Panzytopenie	Leflunomid und alle anderen myelosuppressiven Begleittherapien absetzen Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschverfahren“)

Infektionen

Die immunsuppressiven Eigenschaften von Leflunomid können Patienten anfälliger für Infektionen machen, einschließlich opportunistischer Infektionen, und können in seltenen Fällen schwere und unkontrollierte Infektionen verursachen (z. B. Sepsis oder Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML)).

Patienten mit Tuberkulinreaktivität müssen wegen des Risikos einer Tuberkulose sorgfältig überwacht werden.

Treten schwere, unkontrollierte Infektionen auf, kann es notwendig sein, die Behandlung mit Leflunomid zu unterbrechen und Auswaschmaßnahmen einzuleiten (siehe Abschnitt 'Auswaschverfahren').

Leflunomid ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit schwerem Immundefekt, z. B. AIDS
- Patienten mit schweren Infektionen

Schwangerschaft

Informieren Sie Frauen im gebärfähigen Alter, Frauen, die schwanger werden möchten und Männer mit Zeugungswunsch, über das Risiko von Schädigungen des Ungeborenen durch Leflunomid und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung.

Besprechen Sie auch die zu befolgenden Maßnahmen im Fall einer unbeabsichtigten Schwangerschaft während und nach Absetzen der Behandlung. Diese Informationen sollten vor Behandlungsbeginn gegeben werden, sowie regelmäßig während der Behandlung und nach dem Beenden der Behandlung.

Risiko von Schädigungen des Ungeborenen

Basierend auf Tierversuchen wird vermutet, dass der aktive Metabolit von Leflunomid, A771726, schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursacht, wenn Leflunomid während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist Leflunomid in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keinen zuverlässigen Empfängnisschutz praktizieren, kontraindiziert.

Informationen für Frauen

Status	Empfehlungen
Frauen im gebärfähigen Alter	Zuverlässiger Empfängnisschutz während und bis zu 2 Jahre nach Absetzen der Therapie ist erforderlich
Verzögerung der Menstruation oder Verdacht einer Schwangerschaft	Sofortige Durchführung eines Schwangerschaftstest Bei bestätigter Schwangerschaft: <ul style="list-style-type: none">• Leflunomid absetzen• Auswaschverfahren einleiten (siehe unten)• A771726-Plasmaspiegel bestimmen (siehe unten)• Mit der Patientin über die Risiken für die Schwangerschaft sprechen.
Schwangerschaftswunsch	<ul style="list-style-type: none">• Besprechen Sie das Risiko für die Schwangerschaft und weisen Sie darauf hin, dass eine Wartezeit von 2 Jahren nach Beendigung der Therapie erforderlich ist bevor die Patientin schwanger werden kann.• Ist diese Wartezeit unter effektiver Kontrazeption nicht praktikabel:<ul style="list-style-type: none">- Einleitung eines Auswaschverfahrens (siehe unten)- Anschließend A771726-Plasmaspiegel bestimmen (siehe unten)

Testmethode am Ende der 2-jährigen Wartezeit oder des Auswaschverfahrens

Es müssen zwei separate Tests zur Überprüfung der Plasmaspiegel im Abstand von mindestens 14 Tagen durchgeführt werden.

- o Wenn in beiden Tests die Plasmaspiegel $< 0,02 \text{ mg / L}$ ($< 0,02 \text{ µg / mL}$) liegen, sind keine weiteren Maßnahmen notwendig. Es ist eine Wartezeit von 1½ Monaten zwischen dem ersten Messen eines Plasmaspiegels unter $0,02 \text{ mg / L}$ und der Befruchtung erforderlich.
- o Wenn bei einem dieser Tests die Plasmaspiegel $> 0,02 \text{ mg / L}$ ($0,02 \text{ mg / mL}$) liegen, muss das Auswaschverfahren erneut mit 2 separaten Tests im Abstand von 14 Tagen durchgeführt werden.

Zwischen dem ersten Messen einer Plasmakonzentration von $< 0,02 \text{ mg / L}$ und der Befruchtung ist eine Wartezeit von eineinhalb Monaten erforderlich.

Informationen für Männer

Da die Möglichkeit einer männlich vermittelten Fetotoxizität besteht, muss eine zuverlässige Kontrazeption während der Behandlung mit Leflunomid gewährleistet sein.

Für Männer mit Zeugungswunsch sollte dasselbe Auswaschverfahren, wie für Frauen empfohlen, in Betracht gezogen werden. Zwischen dem ersten Ergebnis einer Plasmakonzentration von $< 0,02 \text{ mg / L}$ und der Befruchtung ist eine Wartezeit von drei Monaten erforderlich.

Kontakt für Beratung

Ein Ad-hoc-Beratungsdienst steht mit Informationen zu Leflunomid-Plasmaspiegelbestimmungen zur Verfügung. Für diesen Service wenden Sie sich bitte an die Abteilung für medizinische Informationen der Tillomed Pharma GmbH telefonisch unter +49 (0)30 31 198550 oder per E-Mail an phv@tillomed.de.

Auswaschverfahren

Es ist davon auszugehen, dass die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Leflunomid, A771726, für einen längeren Zeitraum $> 0,02 \text{ mg / L}$ liegen. Ein Absinken der Konzentration unter $0,02 \text{ mg / L}$ ist erst etwa 2 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Leflunomid zu erwarten.

Die in der nachfolgenden Tabelle beschriebenen Auswaschverfahren werden empfohlen, um die Ausscheidung von A771726 zu beschleunigen, wenn es schnell aus dem Körper eliminiert werden muss.

Ereignisse, die Auswaschmaßnahmen erforderlich machen	Ablauf einer Auswaschphase
Schwere hämatologische und hepatische Reaktionen	Nach Absetzen der Leflunomid-Therapie: <ul style="list-style-type: none">• werden 8 g Colestyramin 3-mal täglich (24 g pro Tag) über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht oder <ul style="list-style-type: none">• es werden 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich (200 g pro Tag) über einen Zeitraum von 11 Tagen gegeben <ul style="list-style-type: none">• In Abhängigkeit vom klinischen oder labor-chemischen Ansprechen kann die Dauer der Auswaschphase entsprechend verändert werden.
Schwere, unkontrollierte Infektionen (z.B. Sepsis)	
Schwangerschaft – geplant oder ungeplant	
Andere Ereignisse, die ein Auswaschverfahren erforderlich machen: <ul style="list-style-type: none">• Haut- und/oder Schleimhautreaktionen (z. B. ulzerative Stomatitis), die schwere Reaktionen vermuten lassen, wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse• Nach Absetzen von Leflunomid und Wechsel zu einem anderen DMARD (z. B. Methotrexat), welches das Risiko additiver Effekte erhöhen kann• Jeder andere Grund, der die schnelle Eliminierung des aktiven Metaboliten von Leflunomid erforderlich macht	

Wichtiger Hinweis: Sowohl Colestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Gestagenen so beeinflussen, dass ein zuverlässiger Empfängnisschutz mit oralen Kontrazeptiva während des Auswaschverfahrens mit Colestyramin oder Aktivkohlepulver nicht garantiert werden kann. Es wird daher empfohlen, andere Methoden des Empfängnisschutzes anzuwenden.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.