



Leflunomid - Broschüre für Ärzte

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. Methotrexat),
- unkontrollierten, schweren Infektionen
- schwerwiegenden Fehlbildungen beim Ungeborenen

zu minimieren 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.

Zur Minimierung dieser Risiken sind die Beratung der Patienten, deren sorgfältige Überwachung, sowie das Befolgen der Empfehlungen hinsichtlich des Auswaschverfahrens notwendig.

Vollständige Informationen zum Arzneimittel finden Sie in der aktuell genehmigten und zum Download unter folgender URL verfügbaren Fachinformation: <http://www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit>

Beratung 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 entsprechende 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 Ungeborenen für die Patienten entwickelt.

Laboruntersuchungen

Wegen des Risikos einer Hepato- und Hämatoxizität, die in seltenen Fällen schwerwiegend oder sogar tödlich sein kann, ist eine sorgfältige Überwachung der Leberwerte und des Blutbildes vor und während der Behandlung mit Leflunomid unbedingt erforderlich.

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

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

Kontrolle der Leberenzyme	
Labortests	Häufigkeit
Es muss mindestens ALT (SGPT) kontrolliert werden	Vor Beginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung Falls stabil, anschließend alle 8 Wochen
Bestätigte ALT-Erhöhungen	Dosisanpassung/Absetzen
Zwischen dem <u>2- bis 3-fachen</u> der oberen Normgrenze	Durch eine Dosisreduzierung von 20mg/Tag auf 10mg/Tag ist möglicherweise eine weitere Verabreichung von Leflunomid bei wöchentlichen Kontrollen möglich
Erhöhte Werte <u>über dem 2-3-fachen</u> der oberen Normgrenze persistieren trotz Dosisreduzierung <u>oder</u> Anstieg auf mehr als das 3-fache der oberen Normgrenze	Leflunomid absetzen und Auswaschverfahren einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“) und Leberenzyme bis zur Normalisierung kontrollieren

Blutbildkontrollen

Labortests	Häufigkeit
Vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild und Plättchenzahl	Vor Beginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung Anschließend alle 8 Wochen.
Absetzen	
Schwere hämatologische Reaktionen einschließlich Panzytopenie:	Leflunomid und alle anderen myelosuppressiven Begleittherapien <u>absetzen</u> und <u>Auswaschmaßnahmen einleiten</u> (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“)

* ALT = Alanin-Aminotransferase (früher Glutamat-Pyruvat-Transaminase = GPT)

Infektionen

Die immunsuppressiven Eigenschaften von Leflunomid können die Anfälligkeit von Patienten für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen und in seltenen Fällen schwere und unkontrollierte Infektionen (z. B. Sepsis oder progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)), verursachen. Patienten mit Tuberkulinreaktivität müssen wegen des Risikos einer Tuberkulose sorgfältig überwacht werden.

Treten schwere, unkontrollierte Infektionen auf, kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Leflunomid zu unterbrechen und – wie unten beschrieben – Auswaschmaßnahmen einzuleiten.

Leflunomid ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- schwerem Immundefekt
- schweren Infektionen.

Schwangerschaft

Bitte informieren Sie Frauen im gebärfähigen Alter, Frauen die schwanger werden möchten und Männer, die ein Kind zeugen möchten, über das Risiko von Schädigungen des Ungeborenen durch Leflunomid und die Notwendigkeit, einen zuverlässigen Empfängnisschutz zu praktizieren. Bitte besprechen Sie auch die einzuhaltenden Maßnahmen für den Fall einer unbeabsichtigten Schwangerschaft während und nach Absetzen der Therapie. Diese Informationen sollten vor Behandlungsbeginn gegeben werden, sowie regelmäßig während der Behandlung und nach dem Beenden der Behandlung.

Risiko von Schädigungen des Ungeborenen

Aufgrund von Erfahrungen in tierexperimentellen Studien wird vermutet, dass der aktive Metabolit von Leflunomid (A771726) schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursacht, wenn Leflunomid während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist Leflunomid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keinen zuverlässigen Empfängnisschutz praktizieren, kontraindiziert.

Information für Frauen

Status	Empfehlungen
Frauen im gebärfähigen Alter	Zuverlässiger Empfängnisschutz während und bis zu 2 Jahren nach Absetzen der Therapie ist erforderlich
Jede Verzögerung im Einsetzen der Monatsblutung oder Jeder andere Grund, der eine Schwangerschaft vermuten lässt	Sofortige Durchführung eines Schwangerschaftstests Bei bestätigter Schwangerschaft: <ul style="list-style-type: none"> • Leflunomid absetzen • Auswaschverfahren einleiten (siehe Auswaschverfahren) • A771726-Plasmaspiegel bestimmen (siehe unten) • Mit der Patientin über die Risiken für die Schwangerschaft sprechen
Frauen, die schwanger werden möchten	Die Risiken für die Schwangerschaft mit der Patientin besprechen und sie darauf hinweisen, dass eine Wartezeit von 2 Jahren nach Absetzen der Therapie erforderlich ist, bevor sie schwanger werden darf. Ist eine Wartezeit von bis zu etwa 2 Jahren mit verlässlichem Empfängnisschutz nicht praktikabel, kann die vorsorgliche Einleitung von Auswaschmaßnahmen ratsam sein: <ul style="list-style-type: none"> • Auswaschverfahren einleiten (siehe Auswaschverfahren) • A771726-Plasmaspiegel bestimmen

Testmethode am Ende der 2-jährigen Wartezeit oder des Auswaschzeitraums:

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

- Wenn in beiden Tests die Plasmaspiegel unter 0,02 mg/L (0,02 µg/mL) liegen, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich.
- Wenn bei einem dieser Tests die Plasmaspiegel über 0,02 mg/L (0,02 µg/ml) liegen, muss das Auswaschverfahren mit 2 separaten Tests im Abstand von 14 Tagen erneut durchgeführt werden.

Zwischen dem ersten Auftreten einer Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/L und der Befruchtung ist eine Wartezeit von 1½ Monaten erforderlich.

Information für Männer

Da die Möglichkeit einer über den Mann vermittelten Fetotoxizität besteht, soll ein zuverlässiger Empfängnisschutz während der Behandlung mit Leflunomid gewährleistet sein. Bei Männern, die ein Kind zeugen möchten, ist das gleiche Auswaschverfahren wie es für Frauen empfohlen wird in Erwägung zu ziehen. Zwischen dem ersten Auftreten einer Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/L und der Befruchtung ist eine Wartezeit von 3 Monaten erforderlich.

Informationsservice

Für weitere Informationen zur Leflunomid-Plasmaspiegelbestimmung kontaktieren Sie uns bitte telefonisch unter +49 30 71094-4200.

Auswaschverfahren

Es ist davon auszugehen, dass die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Leflunomid, A771726, für einen längeren Zeitraum über 0,02 mg/l liegen. Ein Absinken der Konzentration unter 0,02 mg/l ist erst etwa 2 Jahre nach Beendigung der Behandlung zu erwarten.

Die in der nachfolgenden Tabelle beschriebenen Auswaschmaßnahmen 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
<ul style="list-style-type: none">• Schwere hämatologische und hepatische Reaktionen• Schwere unkontrollierte Infektionen (z.B. Sepsis)• Schwangerschaft (geplant oder ungeplant) Andere Ereignisse, wie: <ul style="list-style-type: none">• Haut- und/oder Schleimhautreaktionen (z.B. ulzerierende Stomatitis), die schwere Reaktionen vermuten lassen, wie z.B. Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse• Nach Absetzen von Leflunomid und Umstellung auf ein anderes DMARD (z.B. Methotrexat), das das Risiko additiver Effekte erhöhen kann• Jeder andere Grund, aus dem eine rasche Ausscheidung des aktiven Metaboliten von Leflunomid aus dem Körper erforderlich ist	<p>Nach Absetzen der Leflunomid-Therapie werden</p> <p>8 g Colestyramin</p> <p>3-mal täglich (24 g täglich) über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht</p> <p>oder</p> <p>es werden 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich (200 g täglich) über einen Zeitraum von 11 Tagen</p> <p>verabreicht.</p> <p>In Abhängigkeit vom klinischen oder laborchemischen Ansprechen kann die Dauer der Auswaschphase entsprechend verändert werden.</p>

Wichtiger Hinweis:

Sowohl Colestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Gestagenen so beeinflussen, dass ein zuverlässiger Empfängnisschutz mit oralen Kontrazeptiva während der Auswaschmaßnahmen 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.

Diese Broschüre sowie eine Broschüre für Patienten sind erhältlich bei:

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8-10, 13435 Berlin
Tel. +49 30 71094 – 4200, E-Mail: drug-safety@aristo-pharma.de
oder zum Download unter folgender URL: www.aristo-pharma.de/de/anzweimittelsicherheit und auf der BfArM-Website www.bfarm.de/schulungsmaterial

