

Spezielle Sicherheitsinformationen

Arava® (Leflunomid) ist ein **antirheumatisches Basistherapeutikum** [„disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)] zur **Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis oder aktiver Psoriasis-Arthritis** (Arthritis psoriatica).



Als **Bestandteil der europäischen Zulassung von Arava®** hat der Zulassungsinhaber im Rahmen eines **Risikomanagementplans** für das Produkt **Schulungsmaterialien** entwickelt. Dazu gehört auch diese Arztbroschüre, für Ärzte die Arava® verschreiben oder voraussichtlich verschreiben werden.

Dieses Schulungsmaterial hat das Ziel, verschiedene Risiken zu minimieren, die im Rahmen des für Arava® erstellten europäischen Risikomanagementplans festgestellt wurden.

Die wichtigsten Risiken, die Sie kennen sollten, wenn Sie Arava® verschreiben, beinhalten:

- ☐ das Risiko einer Hepatotoxizität, einschließlich sehr seltener Fälle schwerer Leberschäden, die einen tödlichen Ausgang nehmen können,
- ☐ das Risiko einer Hämatotoxizität, einschließlich seltener Fälle von Panzytopenie, Leukopenie, Eosinophilie und sehr seltener Fälle von Agranulozytose,
- ☐ das Risiko von Infektionen, einschließlich seltener Fälle von schweren, unkontrollierten Infektionen (Sepsis), die einen tödlichen Ausgang nehmen können,
- ☐ das Risiko schwerwiegender Schädigungen des Ungeborenen, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird.

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

Vollständige Informationen zum Arzneimittel finden Sie in der aktuell gültigen Fachinformation von Arava®. Die Fachinformation von Arava® kann ebenfalls bei der kohlpharma GmbH (Deutschland) angefordert werden und/oder heruntergeladen werden von www.ema.europa.eu

Beratung der Patienten

Bevor Sie die Behandlung mit Arava® aufnehmen, stellen Sie bitte sicher, dass die Patienten über wichtige Risiken im Zusammenhang mit der Arava®-Therapie und die geeigneten Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung dieser Risiken informiert wurden. Zu diesem Zweck wurde vom Zulassungsinhaber zusätzlich zu diesem speziellen Schulungsmaterial auch ein spezifisches Schulungsmaterial für die Patienten entwickelt.

Routine-Laborkontrollen

Wegen des Risikos einer Hepato- und Hämatotoxizität, die in seltenen Fällen schwerwiegend oder sogar tödlich sein kann (siehe nachfolgende Tabellen), ist eine sorgfältige Überwachung der Leberwerte und des Blutbildes vor und während der Behandlung mit Arava® unbedingt erforderlich. Weitere Informationen zum Auftreten dieser Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Die gleichzeitige Verabreichung von hepato- oder hämatotoxischen 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-Erhöhen	Dosisanpassung/Absetzen

Zwischen dem 2- bis 3-fachen der oberen Normgrenze	Durch eine Dosisreduktion von 20 mg/Tag auf 10 mg/Tag ist möglicherweise eine weitere Verabreichung von Arava® bei wöchentlichen Kontrollen möglich
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	☐ Arava® absetzen ☐ Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“) und Leberenzyme bis zur Normalisierung kontrollieren

Blutbildkontrollen

LABORTESTS	HÄUFIGKEIT
Es muss ein vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild und Plättchenzahl, erstellt werden	☐ Vor Beginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung ☐ Anschließend alle 8 Wochen
Absetzen	
Schwere hämatologische Reaktionen, einschließlich Panzytopenie	☐ Arava® und alle anderen myelosuppressiven Begleittherapien absetzen ☐ Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“)

INFEKTIONEN

Die immunsuppressiven Eigenschaften von Arava® können die Anfälligkeit von Patienten für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen und in seltenen Fällen schwere unkontrollierte Infektionen (z.B. Sepsis) sowie schwere Infektionen, wie eine Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (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 Auswaschmaßnahmen einzuleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“).

Arava® ist kontraindiziert bei:

- ☐ Patienten mit schwerem Immundefekt, z.B. AIDS
- ☐ Patienten mit schwerwiegenden 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 Arava® und die Notwendigkeit, einen zuverlässigen Empfängnischutz 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 Arava®, A771726, schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursacht, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist Arava® während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Frauen

STATUS	EMPFEHLUNGEN
Frauen im gebärfähigen Alter	Zuverlässiger Empfängnisschutz während und bis zu 2 Jahre 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: ☐ Arava® absetzen ☐ Auswaschverfahren einleiten (siehe unten) ☐ 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 dürfen. Ist eine Wartezeit von bis zu etwa 2 Jahren mit verlässlichem Empfängnisschutz nicht praktikabel, kann die vorsorgliche Einleitung von Auswaschmaßnahmen ratsam sein. ☐ Auswaschverfahren einleiten (siehe unten) ☐ A771726-Plasmaspiegel bestimmen (siehe unten)

Auswaschmaßnahmen

Beginnen Sie das Auswaschverfahren (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“), durch das sich die Wartezeit von 2 Jahren umgehen lässt. Sowohl Colestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Progestagenen beeinflussen. Es wird daher empfohlen, andere Methoden des Empfängnisschutzes als orale Kontrazeptiva während des gesamten Auswaschzeitraums anzuwenden.

Wenn keine Auswaschmaßnahmen durchgeführt werden können, ist nach Absetzen der Therapie eine Wartezeit von 2 Jahren mit verlässlichem Empfängnisschutz erforderlich, bevor die Patientin schwanger werden darf.

Testmethode am Ende 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. Es ist eine Wartezeit von 1½ Monaten zwischen dem ersten Messen eines Plasmaspiegels unter 0,02 mg/l und der Befruchtung 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.

Männer

Da die Möglichkeit einer über den Mann vermittelten Fetotoxizität besteht, soll ein zuverlässiger Empfängnisschutz während der Behandlung mit Arava® 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

Es gibt einen Informationsservice, der eigens dazu eingerichtet wurde, um Informationen zur Messung von Leflunomidplasmaspiegeln bei Patienten, die mit Arava® behandelt werden, bereitzustellen. Für weitere Informationen zu diesem Service setzen Sie sich bitte mit dem Unternehmen sanofi-aventis GmbH in Verbindung: +43 1 80185 2244.

AUSWASCHMASSNAHMEN

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 mit Arava® 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
Schwere hämatologische und hepatische Reaktionen	Nach Absetzen der Arava®-Therapie: ☐ werden 8 g Colestyramin 3-mal täglich (24 g täglich) über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht <i>Die orale Verabreichung von 8 g Colestyramin 3-mal am Tag über 24 Stunden senkte bei drei Probanden die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten A771726 um ca. 40% innerhalb von 24 Stunden und um 49% bis 65% innerhalb von 48 Stunden.</i> oder ☐ es werden 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich (200 g täglich) über einen Zeitraum von 11 Tagen gegeben <i>Die Verabreichung von Aktivkohle (Pulver, zur Suspension verarbeitet), oral oder über nasogastralen Tubus (50 g alle 6 Stunden für 24 Stunden), ergab eine Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten A771726 um 37% innerhalb von 24 Stunden und um 48% innerhalb von 48 Stunden.</i> In Abhängigkeit vom klinischen oder laborchemischen Ansprechen kann die Dauer der Auswaschphase entsprechend verändert werden.
Schwere unkontrollierte Infektionen (z.B. Sepsis)	
Eine – geplante oder ungeplante – Schwangerschaft	
Andere Ereignisse, die ein Auswaschverfahren erforderlich machen:	
☐ 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 Arava® und Umstellung auf ein anderes DMARD (z.B. Methotrexat), die das Risiko additiver Effekte erhöhen kann ☐ Jeder andere Grund, aus dem eine rasche Ausscheidung des aktiven Metaboliten von Arava® aus dem Körper erforderlich ist	

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 der Gesundheitsberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Fax: +43 (0) 50555 36207, Website: <https://www.basg.gv.at> anzuzeigen.

Alternativ können Sie sich im Falle eines Verdachts auf Nebenwirkungen an die kohlpharma GmbH (Deutschland) wenden: E-Mail: hotline-qs@kohlpharma.com.

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
D-66663 Merzig

Telefon: +49 (0) 6867 / 920-0
E-Mail: info@kohlpharma.com