Leflunomid
medac

Informationen zur sicheren Anwendung

Arztbroschüre

Beauflagtes Schulungsmaterial

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Leflunomid wurde als Teil der Zulassungsauflagen erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauflagt, um

- 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 für Infektionen, einschließlich seltener Fälle von schweren, unkontrollierten Infektionen (Sepsis), die einen tödlichen Ausgang nehmen können,
- das Risiko schwerwiegender Schädigungen des Ungeborenen, wenn Leflunomid während der Schwangerschaft verabreicht wird,

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

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Leflunomid verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

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 genehmigten und hier beigefügten Fachinformation.

Beratung der Patienten

Vor Beginn der Behandlung mit Leflunomid ist eine Beratung der Patienten über wichtige Risiken und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Zu diesem Zweck wurde zusätzlich zu dieser speziellen Sicherheitsinformation ein Informationsblatt für die Patienten entwickelt.

Laboruntersuchungen

Wegen des Risikos einer Hepato- und Hämatotoxizität, 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 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-Erhöhungen	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 Leflunomid 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	Leflunomid 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	Leflunomid und alle anderen myelosuppressiven Begleittherapien absetzen, Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“)

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

Infektionen

Wie andere Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften kann Leflunomid 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 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
- bei Patienten mit schweren Infektionen

Schwangerschaft

Vor Beginn einer Behandlung mit Leflunomid muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Eine Schwangerschaft muss während der Therapie mit Leflunomid oder vor Abschluss des Auswaschverfahrens nach einer Behandlung mit Leflunomid vermieden werden.

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 es 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 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: • Leflunomid absetzen • Auswaschverfahren einleiten (siehe unten) • A771726-Plasmaspiegel bestimmen (siehe unten) • Mit der Patientin über die Risiken für die Schwangerschaft sprechen. (Möglicherweise kann ein rasches Absenken des Blutspiegels des aktiven Metaboliten durch Einleitung des nachfolgend beschriebenen Verfahrens zur Arzneistoffelimination bei der ersten Verzögerung der Regel das Leflunomid-bedingte Risiko für den Fetus verringern; siehe auch Fachinformation.)
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. Nach einer Wartezeit von 2 Jahren muss die Plasmakonzentration von A771726 zweimal im Abstand von 14 Tagen bestimmt werden (siehe unten). 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)

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. 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.

Informationen 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 bitte telefonisch, unter 04103 8006-0 oder per E-Mail leflunomid@medac.eu.

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 mit Leflunomid 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 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 Leflunomid 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 Leflunomid aus dem Körper erforderlich ist	Nach Absetzen der Leflunomid-Therapie: • werden 8 g Colestyramin 3-mal täglich (24 g täglich) über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht oder • es werden 50 g Aktivkohlepulver 4-mal täglich (200 g täglich) über einen Zeitraum von 11 Tagen gegeben. In Abhängigkeit vom klinischen oder laborchemischen Ansprechen kann die Dauer der Auswaschphase entsprechend verändert werden.

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.

Notizen

Notizen

WR-0401/02.2018

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig
Telefon: 06867 / 920-0
E-Mail: info@kohlpharma.com