

Informationsbroschüre für Ärzte

Wichtige Informationen für Ärzte bezüglich der Verschreibung von Leflunomid ratiopharm®

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

- das Risiko einer Hepatotoxizität einschließlich sehr seltener Fälle schwerer Leberschäden, die einen tödlichen Ausgang nehmen können,
- das Risiko einer Hämatoxizität, 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 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.

Kontrolle der Leberenzyme	
Labortests	Häufigkeit
Es muß mindestens Alaninaminotransferase (ALT oder SGPT) kontrolliert werden	vor Beginn der Behandlung mit Leflunomid ratiopharm® und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung. Falls stabil, anschließend alle 8 Wochen

<i>Bestätigte ALT-Erhöhungen</i>	<i>Dosisanpassung/Absetzen</i>
zwischen dem <u>2 bis 3fachen</u> der oberen Normgrenze	<u>Durch eine Dosisreduzierung</u> von 20 mg auf 10 mg ist möglicherweise eine weitere Verabreichung von Leflunomid bei <u>wöchentlichen Kontrollen</u> möglich
Erhöhte Werte über dem 2 -3 fachen der oberen Normgrenze persistieren trotz Dosisreduzierung oder Anstieg auf <u>mehr als das 3fache</u> der oberen Normgrenze	Leflunomid ratiopharm® <u>absetzen</u> und (!) <u>Auswaschverfahren</u> einleiten (siehe Abschnitt Auswaschmaßnahmen). und Leberenzyme bis zur Normalisierung kontrollieren

Blutbildkontrollen	
Labortests	Häufigkeit
vollständiges Blutbild, einschließlich Differenzialblutbild und Plättchenzahl muß erstellt werden	vor Beginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung
	anschließend alle 8 Wochen.
Absetzen	
Bei schweren hämatologischen Reaktionen einschließlich Panzytopenie:	Leflunomid ratiopharm® und alle anderen myelosuppressiven Begleittherapien <u>absetzen</u> und (!) <u>Auswaschmaßnahmen</u> einleiten (siehe Abschnitt Auswaschmaßnahmen.)

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

Durch eine kurz zurückliegende oder gleichzeitige Behandlung mit hepato- oder hämatotoxischen DMARDs (z. B. Methotrexat) kann das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöht werden. Da Leflunomid eine lange Verweildauer im Körper besitzt, kann die Umstellung von Leflunomid auf ein anderes DMARD, wenn kein Auswaschverfahren durchgeführt wird, auch längerfristig nach beendeter Gabe von Leflunomid das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöhen.

Deshalb ist in der Anfangszeit nach einem Wechsel eine engere Überwachung der Leberenzyme und der Blutwerte erforderlich.

Risiko von Infektionen, einschließlich opportunistischer 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 Tuberkuloseaktivierung sorgfältig überwacht werden.

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

Leflunomid ratiopharm® ist bei Patienten mit schweren Immundefekten, z.B. AIDS, und bei Patienten mit schweren Infektionen kontraindiziert.

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 Leflunomid während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist Leflunomid ratiopharm® während 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 Jahren nach Absetzen der Therapie ist erforderlich
Jede Verzögerung im Einsetzen der Monatsblutung	Sofortige Durchführung eines Schwangerschaftstests
oder	Bei bestätigter Schwangerschaft:
Jeder andere Grund, der eine Schwangerschaft vermuten lässt	<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 (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	<p>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.</p> <p>Nach einer Wartezeit von 2 Jahren muss die Plasmakonzentration von A771726 zweimal im Abstand von 14 Tagen bestimmt werden.*</p> <p>Ist eine Wartezeit von bis zu etwa 2 Jahren mit verlässlichem Empfängnisschutz nicht praktikabel, kann die vorsorgliche Einleitung von Auswaschmaßnahmen ratsam sein.</p> <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. 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.

Männliche Patienten

Männliche Patienten sollten sich einer möglichen, über den Mann vermittelten Fetotoxizität von Leflunomid bewusst sein. Ein zuverlässiger Empfängnisschutz während der Behandlung mit Leflunomid soll gewährleistet sein. Zur Verminderung möglicher Risiken sollten Männer, die ein Kind zeugen möchten, in Erwägung ziehen, Leflunomid ratiopharm® abzusetzen und Auswaschmaßnahmen einzuleiten (siehe Abschnitt Auswaschverfahren). Bei beiden Vorgehensweisen wird im Anschluss die Plasmakonzentration von A771726 zum ersten Mal gemessen. In der Folge muss die A771726-Plasmakonzentration nach einem Intervall von mindestens 14 Tagen nochmals bestimmt werden. Wenn beide Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l liegen sowie nach einer Wartezeit von mindestens 3 Monaten ist das toxische Risiko für den Fetus sehr gering.

Informationsservice

Für weitere Informationen zur Leflunomid-Plasmaspiegelbestimmung kontaktieren Sie uns bitte telefonisch unter 0800 / 800 50 22 oder per E-Mail an info@ratiopharm.de

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.

Anlass für Auswaschmaßnahmen	Vorgehen
<ul style="list-style-type: none">• Schwere hepatische Reaktionen• Schwere hämatologische Reaktionen• Schwere unkontrollierte Infektionen (z.B. Sepsis)• Schwangerschaft (geplante oder ungeplante) <p>Andere Ereignisse, wie:</p> <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• 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 Leflunomidtherapie werden</p> <p>8 g Colestyramin 3-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht</p> <p>oder</p> <p>50 g Aktivkohlepulver werden 4-mal täglich über einen Zeitraum von 11 Tagen 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 Progestagenen 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.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm
Deutschland
info@ratiopharm.de

Örtlicher Vertreter

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02