



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Leflunomid verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken für Ärztinnen und Ärzte

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Leflunomid

Leflunomid

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease-modifying antirheumatic drug“ – DMARD) zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis oder aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).

Die wichtigsten Risiken, die Sie bei der Verschreibung von Leflunomid berücksichtigen sollten, sind:

- schwere Leberschäden
- Leber- und Hämatotoxizität besonders bei Kombinationsbehandlung mit anderen DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs, z. B. Methotrexat)
- schwere unkontrollierte Infektionen
- schwerwiegende Fehlbildungen des Ungeborenen bei Anwendung während der Schwangerschaft

Um diese Risiken zu minimieren, sind eine Beratung und engmaschige Überwachung der Patienten sowie die Beachtung der Empfehlungen zu den Auswaschmaßnahmen erforderlich.

Beratung der Patienten

Bevor Sie die Behandlung mit Leflunomid aufnehmen, stellen Sie bitte sicher, dass die Patienten über wichtige Risiken im Zusammenhang mit der Leflunomid-Therapie und die geeigneten Vorsichtsmaßnahmen zur Minimierung dieser Risiken informiert wurden. Zur Unterstützung bei der Patientenberatung wurde vom Zulassungsinhaber zusätzlich zu diesem Leitfaden für Ärztinnen und Ärzte ein spezifisches Informationsblatt zum Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen bei Neugeborenen für die Patienten entwickelt.

Routinemäßige Laborkontrollen

Aufgrund 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 einer Behandlung mit Leflunomid unbedingt erforderlich (siehe unten stehende Tabellen).

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

Kontrolle der Leberenzyme

Labortests	Häufigkeit
Es muss mindestens ALT (SGPT) kontrolliert werden.	Vor Beginn der Behandlung und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung
	Wenn normwertig, anschließend alle 8 Wochen
Bestätigte ALT-Erhöhung	Dosisanpassung/Absetzen
Zwischen dem 2- bis 3-fachen der ONG*	Durch eine Dosisreduktion von 20 mg/Tag auf 10 mg/Tag ist möglicherweise eine weitere Verabreichung von Leflunomid bei wöchentlichen Kontrollen möglich
Persistieren der Werte über dem 2- bis 3-fachen der ONG trotz Dosisreduktion oder Anstieg auf > 3-fache der ONG	Leflunomid absetzen. Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“) und Leberenzyme bis zur Normalisierung kontrollieren

* ONG: Obere Normgrenze

Blutbildkontrollen

Labortests	Häufigkeit
Vollständiges Blutbild einschließlich Differenzialblutbild und Thrombozytenzahl	Vor Beginn der Behandlung 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 Begleitbehandlungen absetzen. Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“).

Infektionen

Die immunsuppressiven Eigenschaften von Leflunomid 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 Tuberkuloseaktivierung sorgfältig überwacht werden.

Treten schwere, unkontrollierte Infektionen auf, kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Leflunomid zu unterbrechen und Auswaschmaßnahmen einzuleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“).

Leflunomid ist kontraindiziert bei:

- Patienten mit schweren Immundefekten, z. B. AIDS
- Patienten mit schwerwiegenden Infektionen

Schwangerschaft

Bitte informieren Sie Frauen im gebärfähigen Alter, Frauen, die schwanger werden wollen und Männer, die ein Kind zeugen möchten, über das Risiko von Schädigungen des Ungeborenen durch Leflunomid 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 Leflunomid, A771726, schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursacht, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher ist Leflunomid 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	Sofortiger Schwangerschaftstest Bei bestätigter Schwangerschaft: <ul style="list-style-type: none">• Leflunomid absetzen• Auswaschverfahren einleiten (siehe unten)• Plasmaspiegel von A771726 bestimmen (siehe unten)• Mit der Patientin über die Risiken für die Schwangerschaft sprechen
Frauen, die schwanger werden wollen	<ul style="list-style-type: none">• 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 diese Wartezeit mit zuverlässigem Empfängnisschutz nicht praktikabel, kann es ratsam sein, vorsorglich Auswaschmaßnahmen durchzuführen.• Auswaschverfahren einleiten (siehe unten)• Plasmaspiegel von A771726 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, während des gesamten Auswaschzeitraums andere Methoden des Empfängnisschutzes als orale Kontrazeptiva 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 $< 0,02 \text{ mg/L}$ ($0,02 \text{ µg/mL}$) liegen, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Zwischen der ersten Messung eines Plasmaspiegels von $< 0,02 \text{ mg/l}$ und der Befruchtung ist eine Wartezeit von 1½ Monaten erforderlich.
- Wenn bei einem dieser Tests die Plasmaspiegel $> 0,02 \text{ mg/L}$ ($0,02 \text{ µg/ml}$) liegen, muss das Auswaschverfahren mit 2 separaten Tests im Abstand von 14 Tagen erneut durchgeführt werden.

Zwischen der ersten Messung eines Plasmaspiegels von $< 0,02 \text{ mg/l}$ und der Befruchtung ist eine Wartezeit von 1½ Monaten erforderlich.

Männer

Aufgrund einer möglichen über den Mann vermittelten Fetotoxizität sollte während der Behandlung mit Leflunomid ein zuverlässiger Empfängnisschutz gewährleistet sein.

Bei Männern, die ein Kind zeugen möchten, ist das gleiche Auswaschverfahren, wie es für Frauen empfohlen wird, in Erwägung zu ziehen.

Zwischen der ersten Messung eines Plasmaspiegels von $< 0,02 \text{ mg/l}$ und der Befruchtung ist eine Wartezeit von 3 Monaten erforderlich.

Ad-hoc-Beratungsservice

Informationen zur Messung der Leflunomid-Plasmaspiegel bei Patienten, die mit Leflunomid behandelt werden, können über einen Ad-hoc-Beratungsservice bezogen werden. Bitte wenden Sie sich für weitere Informationen zu diesem Beratungsservice an:

Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG

Telefon: 0911/4302-0

E-Mail: info@heumann.de

Auswaschmaßnahmen

Es ist davon auszugehen, dass die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten von Leflunomid, A771726, für einen längeren Zeitraum > 0,02 mg/l liegen. Ein Absinken der Konzentration < 0,02 mg/l ist erst etwa 2 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Leflunomid zu erwarten. Die in der Tabelle unten beschriebenen Auswaschmaßnahmen werden empfohlen, um die Ausscheidung von A771726 zu beschleunigen, wenn es rasch aus dem Körper eliminiert werden muss.

Ereignisse, die Auswaschmaßnahmen erforderlich machen	Ablauf einer Auswaschphase
Schwere hämatologische und hepatische Reaktionen	Nach Absetzen der Leflunomid-Therapie:
Schwere unkontrollierte Infektionen (z. B. Sepsis)	<ul style="list-style-type: none"> werden 8 g Colestyramin 3-mal täglich (24 g pro Tag) über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht
Schwangerschaft – geplant oder nicht geplant	<p><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></p>
Weitere Ereignisse, die ein Auswaschverfahren erforderlich machen:	<p>oder</p> <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 <p><i>Die Gabe von Aktivkohle (in Form einer aus Pulver hergestellten Suspension) oral oder über eine nasogastrale Sonde (50 g alle 6 Stunden über einen Zeitraum von 24 Stunden) führte zu einer Senkung der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten A771726 um 37 % innerhalb von 24 Stunden und um 48 % innerhalb von 48 Stunden.</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> Haut- und/oder Schleimhautreaktionen (z. B. ulzerierende Stomatitis), mit Verdacht auf eine schwere Reaktion 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 Jeglicher sonstige Umstand, der eine rasche Elimination des aktiven Metaboliten von Leflunomid erforderlich macht 	<p>In Abhängigkeit vom klinischen oder laborchemischen Ansprechen kann die Dauer der Auswaschphase entsprechend verändert werden.</p>

Weitere Informationen finden Sie unter folgendem Link: www.heumann.de

Gedruckte Exemplare dieses Leitfadens zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken für Ärztinnen und Ärzte können direkt bei Unternehmen telefonisch oder per E-Mail (Telefon: 0911/4302-364, E-Mail: medical.department@heumann.de) bestellt werden.

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>

oder unter

Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG
 Medizinisch-wissenschaftliche Abteilung
 E-Mail: medical.department@heumann.de
 Fax: 0911/4302-445

anzuzeigen.