

# MERKBLATT FÜR ÄRZTE



Diese Sicherheitsinformation 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 des Auftretens von schweren Leberschäden, Leber- und Hämatoxizität [besonders bei Kombinationsbehandlung mit anderen DMARDs (Disease modifying antirheumatic drugs, z. B. Methotrexat)], unkontrollierten schweren Infektionen und schwerwiegenden Fehlbildungen beim Neugeborenen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Leflunomid zu erhöhen.

Diese Sicherheitsinformation 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.

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

Vollständige Informationen zum Arzneimittel finden Sie in der aktuell genehmigten und hier beigefügten Fachinformation von Leflunomid Heumann.

## 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 des Arztes bei der Patientenberatung wurde vom Zulassungsinhaber, zusätzlich zu diesem Merkblatt für Ärzte, ein spezifisches Informationsblatt zum spezifischen Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen bei Neugeborenen für die Patienten entwickelt.

## Routine-Laborkontrollen

Wegen des Risikos einer Hepato- und Hämatoxizität, 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 Leflunomid unbedingt erforderlich.

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

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 und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung
	Danach, falls stabil, 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 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
	Danach, falls stabil, alle 8 Wochen
Absetzen	
Schwere hämatologische Reaktionen, einschließlich Panzytopenie	Leflunomid und alle anderen myelosuppressiven Begleittherapien absetzen Auswaschmaßnahmen einleiten (siehe Abschnitt „Auswaschmaßnahmen“)

## Risiko von 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 Tuberkulose sorgfältig überwacht werden.

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

Leflunomid 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 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 sowie regelmäßig während der Behandlung und nach dem Beenden der Behandlung gegeben werden.

## Risiko von Schädigung 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.

Eine Schwangerschaft muss vor dem Beginn der Behandlung ausgeschlossen werden.

**Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 2 Jahre danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, bis die Plasmakonzentrationen von A771726 unter 0,02 mg/l liegen.**

## Frauen

STATUS	EMPFEHLUNGEN
Frauen im gebärfähigen Alter	Zuverlässiger Empfängnisschutz ist während und bis zu 2 Jahre nach Absetzen der Therapie erforderlich
Jede Verzögerung des Einsetzens der Monatsblutung	Sofortige Durchführung eines Schwangerschaftstests
oder	Bei bestätigter Schwangerschaft: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leflunomid absetzen</li> <li>• Auswaschverfahren einleiten (siehe unten)</li> <li>• A771726-Plasmaspiegel bestimmen (siehe unten)</li> <li>• Mit der Patientin über die Risiken für die Schwangerschaft sprechen</li> </ul>
Jeder andere Grund, der eine Schwangerschaft vermuten lässt	
Frauen, die schwanger werden möchten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Auswaschverfahren einleiten (siehe unten)</li> <li>• A771726-Plasmaspiegel bestimmen (siehe unten)</li> </ul>

## Auswaschmaßnahmen

Beginnen Sie das Auswaschverfahren (siehe Abschnitt „Durchführung von 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 anstelle von oralen Kontrazeptiva als Empfängnisschutz 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 des Plasmaspiegels mit einem Wert 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 Leflunomid gewährleistet sein. Bei Männern, die ein Kind zeugen möchten, ist das gleiche Auswaschverfahren, wie für Frauen empfohlen, in Erwägung zu ziehen. Zwischen dem ersten Auftreten einer Plasmakonzentration von unter 0,02 mg/l und der Befruchtung ist eine Wartezeit von drei Monaten erforderlich.

## Informationsservice

Für weitere Informationen zur Messung von Leflunomid-Plasmaspiegeln bei Patienten, die mit Leflunomid behandelt werden, wenden Sie sich bitte an Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Medizinische Information (+49 911 4302 400).

## DURCHFÜHRUNG VON 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 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	Nach Absetzen von Leflunomid:
Schwere unkontrollierte Infektionen (z. B. Sepsis)	<ul style="list-style-type: none"><li>• werden 3-mal täglich 8 g Colestyramin (24 g täglich) über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht</li></ul>
Eine – geplante oder ungeplante – Schwangerschaft	<i>Die orale Verabreichung von 3-mal täglich 8 g Colestyramin über 24 Stunden senkte bei drei gesunden Probanden die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten A771726 um ca. 40 % innerhalb von 24 Stunden und um 49 % bis 65 % innerhalb von 48 Stunden.</i>
Andere Ereignisse, die ein Auswaschverfahren erforderlich machen: <ul style="list-style-type: none"><li>• Haut- und/oder Schleimhautreaktionen (z. B. ulzerierende Stomatitis), die schwere Reaktionen vermuten lassen, wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse</li><li>• Nach Absetzen von Leflunomid und Umstellung auf ein anderes DMARD (z. B. Methotrexat), die das Risiko additiver Effekte erhöhen kann</li><li>• Jeder andere Grund, aus dem eine rasche Ausscheidung des aktiven Metaboliten von Leflunomid aus dem Körper erforderlich ist</li></ul>	oder <ul style="list-style-type: none"><li>• es werden 4-mal täglich 50 g Aktivkohlepulver (200 g täglich) über einen Zeitraum von 11 Tagen verabreicht</li></ul> <i>Die Verabreichung von Aktivkohle (Pulver, zur Suspension verarbeitet), oral oder über eine Nasensonde (50 g alle 6 Stunden für 24 Stunden), senkte die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten A771726 um 37 % innerhalb von 24 Stunden und um 48 % innerhalb von 48 Stunden.</i> <p>Die Dauer der Auswaschphase kann abhängig von klinischen oder laborchemischen Variablen modifiziert werden.</p>