

Informationsbroschüre für Ärzte

Wichtige Informationen für Ärzte bezüglich der Verschreibung von Leflunomid Bluefish

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

Diese Sicherheitsinformation zur Anwendung von Leflunomid Bluefish 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 der Hepatotoxizität, darunter sehr seltene Fälle von schwerer Leberschäden, die einen tödlichen Ausgang nehmen können,
- das Risiko der 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 tödlich verlaufen können
- Risiko schwerwiegender Schädigungen des Ungeborenen bei Anwendung von Leflunomid während der Schwangerschaft

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 Bluefish 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.

Die vollständigen Informationen für verschreibende Ärzte finden Sie in der aktuellen genehmigten 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 Patienten entwickelt.

LABORUNTERSUCHUNGEN

Wegen des Risikos von Hepato- und Hämatotoxizität, die in seltenen Fällen schwerwiegend oder sogar tödlich sein können, ist eine sorgfältige Überwachung der Leberenzymwerte und des Blutbildes vor und während der Behandlung mit Leflunomid unbedingt erforderlich.

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

ÜBERWACHUNG DER LEBERENZYMWERTE

Laboruntersuchung	Häufigkeit
Mindestens eine Bestimmung des ALT (GPT) muss durchgeführt werden...	... vor Behandlungsbeginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung.
	... anschließend, wenn stabil, alle 8 Wochen.
Festgestellte ALT Erhöhung	Dosisanpassung/Absetzen
2- bis 3- facher ULN*	Bei <u>Dosisreduktion</u> von 20 mg/Tag auf 10 mg/Tag darf die Anwendung von Leflunomid bei <u>wöchentlicher Kontrolle</u> weiter erfolgen.
2- bis 3- facher ULN besteht trotz Dosisreduktion weiter -oder- >3-facher ULN	<u>Absetzen</u> von Leflunomid Einleitung des <u>Auswaschverfahrens</u> (siehe Abschnitt "Auswaschverfahren") und Überwachung der Leberenzymwerte bis zur Normalisierung.

* ULN: Obere Normgrenze

HÄMATOLOGISCHE ÜBERWACHUNG

Laboruntersuchung	Häufigkeit
Großes Blutbild..	...vor Behandlungsbeginn und alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate der Behandlung.
	...anschließend alle 8 Wochen.
Absetzen	
Schwere hämatologische Reaktionen einschließlich Panzytopenie	<ul style="list-style-type: none">• <u>Absetzen</u> von Leflunomid und jeglicher begleitenden myelosuppressiven Behandlung• Einleitung des <u>Auswaschverfahrens</u> (siehe Abschnitt "Auswaschverfahren")

Umstellung auf eine andere Behandlung:

Die gleichzeitige Anwendung von Leflunomid und hepatotoxischer oder hämatotoxischer 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.

INFEKTIONEN

Wie andere Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften kann Leflunomid Bluefish die Anfälligkeit von Patienten für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhen und in seltenen Fällen schwere unkontrollierte Infektionen (Sepsis) sowie schwerwiegende Infektionen wie eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML), verursachen.

Patienten mit Tuberkulinreaktivität müssen wegen des Risikos einer Tuberkuloseaktivierung sorgfältig überwacht werden.

Im Fall des Auftretens schwerer, unkontrollierter Infektionen kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Leflunomid zu unterbrechen und das Auswaschverfahren einzuleiten (siehe Abschnitt „Auswaschverfahren“).

Leflunomid ist kontraindiziert bei:

Patienten mit schwerem Immundefekt, z. B. AIDS

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 wollen und Männer, die ein Kind zeugen wollen über das Risiko einer Schädigung des Ungeborenen durch Leflunomid und über die Notwendigkeit, zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden. Bitte besprechen Sie auch die einzuhaltenden Maßnahmen im Falle einer unbeabsichtigten Schwangerschaft während und nach Absetzen der Therapie. Diese Informationen sollten vor Behandlungsbeginn so wie regelmäßig während der Behandlung und nach Beenden der Behandlung gegeben werden.

Risiko von Schädigungen des Ungeborenen

Basierend auf Tierstudien wird vermutet, dass der aktive Metabolit von Leflunomid (A771726) bei Anwendung in der Schwangerschaft schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursacht. Daher ist Leflunomid während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keinen zuverlässigen Empfängnischutz praktizieren, kontraindiziert.

FRAUEN

Status	Empfehlungen
Frauen in gebärfähigem Alter	Effektive Kontrazeption ist während der Behandlung und bis zu zwei Jahre nach Behandlungsende erforderlich.

<p>Verspätete Monatsblutung</p> <p>oder</p> <p>irgendein anderer Grund, eine Schwangerschaft anzunehmen</p>	<p>Sofortiger Schwangerschaftstest</p> <hr/> <p><u>Falls eine Schwangerschaft bestätigt wird:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absetzen von Leflunomid • Einleitung des Auswaschverfahrens (siehe unten) • Bestimmung von A771726 im Blutplasma (siehe unten) • Risiken im Bezug auf eine Schwangerschaft mit der Patientin besprechen (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, Abschnitt 4.6)
<p>Frauen mit Kinderwunsch</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Risiken im Bezug auf eine Schwangerschaft mit der Patientin besprechen; informieren Sie sie über die einzuhaltende Wartezeit von 2 Jahren nach Behandlungsende, in der sie nicht schwanger werden darf. Nach einer Wartezeit von 2 Jahren muss die Plasmakonzentration von A771726 zweimal im Abstand von 14 Tagen bestimmt werden (siehe Testmethode am Ende der 2 jährigen Wartezeit oder des Auswaschzeitraums) • Falls diese Wartezeit mit Verwendung von zuverlässiger Kontrazeption als unzweckmäßig angesehen wird, kann es ratsam sein, prophylaktisch das Auswaschverfahren einzuleiten. • Einleitung des Auswaschverfahrens (siehe unten) • Bestimmung von A771726 im Blutplasma (siehe Testmethode am Ende der 2 jährigen Wartezeit)

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. Bei Frauen ist eine Wartezeit von 1½ Monaten zwischen dem ersten Messen eines Plasmaspiegels unter 0,02 mg/L und der Befruchtung erforderlich, bei Männern drei Monate (siehe Männer).

- 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 bei Frauen eine Wartezeit von 1½ Monaten erforderlich, bei Männern drei Monate.

MÄNNER

Da das Risiko einer durch den Mann vermittelten Fetotoxizität denkbar ist, sollte eine zuverlässige Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Leflunomid sichergestellt werden.

Für Männer, die ein Kind zeugen möchten, sollte die Durchführung des gleichen Auswaschverfahrens, wie es für Frauen empfohlen wird, erwogen werden.

Zwischen dem ersten Auftreten eines Plasmaspiegels von unter 0,02 mg/L und der Befruchtung ist eine Wartezeit von drei Monaten einzuhalten.

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.

MEDIZINISCH-WISSENSCHAFTLICHER INFORMATIONSSERVICE

Ein ad-hoc Service, der Auskunft über die Plasmaspiegelmessungen erteilt, ist für Patienten, die mit Leflunomid Bluefish behandelt werden, verfügbar.

Über den medizinisch-wissenschaftlichen Informationsservice können kostenlos Schulungsmaterial für Ihre Patienten mit Bezug zum Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen beim Ungeborenen und die aktuelle Fachinformation angefordert werden:

Bluefish Pharma GmbH
Im Leuschnerpark 4
64347 Griesheim
Tel.: 06155-605 260
Fax: 06155-605 206
Email: drugreaction@bluefishpharma.com