

# Specifieke veiligheidsinformatie

## Leflunomide CF

Leflunomide, als een 'disease-modifying antirheumatic drug' (DMARD), is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis of actieve artritis psoriatica. Als onderdeel van de registratie heeft de vergunninghouder een artsenfolder ontwikkeld voor artsen die leflunomide voorschrijven of gaan voorschrijven.

Deze artsenfolder is bedoeld om de diverse risico's die zijn geïdentificeerd voor leflunomide te minimaliseren. De meest belangrijke risico's waar u zich bewust van moet zijn wanneer u leflunomide voorschrijft, omvatten:

- Risico op ernstige geboortefwijkingen wanneer toegediend tijdens zwangerschap
- Risico op levertoxiciteit, inclusief zeldzame gevallen van ernstige leverschade, die fataal kan zijn
- Risico op synergetische hepato- of hematotoxiciteit bij combinatietherapie met andere DMARD's of overschakeling naar andere DMARD's.
- Risico op infecties, inclusief zeldzame gevallen van ernstige opportunistische infecties, die fataal kunnen zijn

Voorlichting aan patiënten, nauwgezette controles en het volgen van de aanbevelingen aangaande de wash-outprocedure zijn nodig om deze risico's te minimaliseren.

Complete voorschrijfinformatie is te vinden in de huidige goedgekeurde Samenvatting van de Productkenmerken van leflunomide (zie bijlage).

## Voorlichting aan patiënten

Zorg ervoor dat patiënten zijn voorgelicht over belangrijke risico's van de behandeling met leflunomide en passende maatregelen om deze risico's te minimaliseren, voordat de behandeling met leflunomide wordt gestart. Daartoe is naast deze artsfolder door de vergunninghouder een informatiefolder voor patiënten ontwikkeld.

## Zwangerschap

Gelieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd, vrouwen die van plan zijn zwanger te worden en mannen met een kindervens, te informeren over de kans op geboortefwijkingen bij leflunomide en de noodzaak betrouwbare anticonceptie te gebruiken. Bespreek alstublieft ook de te nemen maatregelen in het geval van een ongeplande zwangerschap tijdens de behandeling en na het stoppen met de behandeling. Deze informatie dient verstrekt te worden voor aanvang van de behandeling, met regelmaat tijdens de behandeling en na de behandeling.

## Kans op aangeboren afwijkingen

### Vrouwen

Gebaseerd op dierstudies wordt de actieve metabooliet van leflunomide, A771726, ervan verdacht ernstige aangeboren afwijkingen te veroorzaken bij gebruik tijdens zwangerschap. Daarom is Leflunomide CF gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en tot 2 jaar na het stoppen met de behandeling (zie rubriek "Wachttijd") of tot 11 dagen na het stoppen met de behandeling (zie rubriek "Wash-outprocedure").

De patiënt dient geadviseerd te worden onmiddellijk contact op te nemen met hun arts voor een zwangerschapstest, wanneer ze over tijd is of enige andere reden heeft om te denken dat ze zwanger zou kunnen zijn. Wanneer de test positief is dienen arts en patiënt de risico's voor de zwangerschap te bespreken.

Het is mogelijk dat snelle verlaging van de bloedspiegel van de actieve metabooliet door middel van de geneesmiddel eliminatieprocedure, zoals hieronder beschreven (zie rubriek "Wash-outprocedure"), vroeg tijdens het uitblijven van de menstruatie, het risico van leflunomide voor de foetus kan verminderen.

Voor vrouwen die leflunomide gebruiken en van plan zijn zwanger te worden, worden de volgend procedures aangeraden, om te garanderen dat de foetus niet wordt blootgesteld aan toxische concentraties A771726 (streefconcentratie lager dan 0,02 mg/l):

STATUS	AANBEVELINGEN
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd	Effectieve anticonceptie nodig tijdens de behandeling en tot 2 jaar nadat de behandeling gestopt is
Uitblijven van de menstruatie -OF - Enige andere reden om een zwangerschap te vermoeden	Onmiddellijke zwangerschapstest
	Indien zwangerschap is bevestigd: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop Leflunomide CF</li> <li>• Start de wash-outprocedure (zie hieronder)</li> <li>• Voer een A771726 plasmaspiegelanalyse uit (zie hieronder)</li> <li>• Bespreek de risico's voor de zwangerschap met de patiënt</li> </ul>

STATUS	AANBEVELINGEN
Vrouwen die van plan zijn zwanger te worden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bespreek het risico voor de zwangerschap met de patiënt en informeer haar over de wachttijd van 2 jaar na het stoppen met de behandeling, voordat zij zwanger mag worden. In het geval deze wachttijd met betrouwbare anticonceptie niet als praktisch wordt beschouwd, kan een profylactische uitvoering van de wash-outprocedure raadzaam zijn</li> <li>• Start de wash-outprocedure (zie hieronder)</li> <li>• Voer een A771726 plasmaspiegelanalyse uit (zie hieronder)</li> </ul>

### **Wachttijd**

A771726 plasmaspiegels kunnen naar verwachting gedurende langere tijd boven de 0,02 mg/l zijn. Daarom is een wachttijd van 2 jaar met betrouwbare anticonceptie nodig na het stoppen van de behandeling, voordat verwacht kan worden dat de plasmaspiegel van A771726 lager is dan 0,02 mg/l. Na een wachttijd van 2 jaar wordt de plasmaconcentratie van A771726 voor het eerst bepaald. Daarna wordt de plasmaconcentratie van A771726 nogmaals bepaald na een interval van ten minste 14 dagen. Indien beide plasmaconcentraties lager zijn dan 0,02 mg/l, wordt er geen teratogeen risico meer verwacht.

### **Wash-outprocedure**

Ten einde een wachttijd van 2 jaar te vermijden, dienen patiënten geïnformeerd te worden over de mogelijkheid van de wash-outprocedure.

Echter, de stoffen die worden gebruikt in de wash-outprocedure, zoals colestyramine en actieve kool, kunnen de absorptie van oestrogenen en progestagenen beïnvloeden, waardoor betrouwbare anticonceptie door middel van orale anticonceptiva mogelijk niet gegarandeerd is gedurende de wash-outperiode met colestyramine of actieve kool. Het gebruik van alternatieve anticonceptiemethoden wordt aangeraden.

Daarnaast is volgend op beide wash-outprocedures, verificatie door 2 separate bepalingen met een interval van ten minste 14 dagen en een wachttijd van anderhalve maand tussen de eerst gemeten plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l en bevruchting, vereist.

De wash-outprocedure dient als volgt te worden uitgevoerd na het stoppen van de behandeling met leflunomide:

- 3 maal daagse toediening van 8 g colestyramine gedurende een periode van 11 dagen,
- Of, 4 maal daags 50 g actieve kool in poedervorm gedurende een periode van 11 dagen.

### **Door de man gemedieerde foetale toxiciteit**

Aangezien er mogelijk door de man gemedieerde foetale toxiciteit op kan treden, dient betrouwbare anticonceptie gedurende de behandeling met leflunomide te worden gegarandeerd.

Voor mannen met een kinderwens dient dezelfde wash-outprocedure als aangeraden voor vrouwen in overweging genomen te worden.

Tussen de eerst gemeten plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/l en bevruchting is een wachttijd van 3 maanden vereist.

### Levertoxiciteit

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, inclusief gevallen met dodelijke afloop, zijn gemeld tijdens behandeling met leflunomide. De meeste van deze gevallen traden op binnen 6 maanden na aanvang van de behandeling. Gelijktijdige behandeling met andere hepatotxische geneesmiddelen was vaak het geval. Het is essentieel dat de volgende aanbevelingen voor controle nauwkeurig worden gevolgd:

### Leverenzymcontrole

LABORATORIUMTESTEN	FREQUENTIE
Ten minste ALT (SGPT) dient bepaald te worden	Voor aanvang van de behandeling en 2 wekelijks gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling Vervolgens, indien stabiel, daarna elke 8 weken
BEVESTIGDE ALT VERHOGINGEN	DOSIS AANPASSING/STOPPEN
Tussen 2 en 3 keer de ULN*	Bij een dosisreductie van 20 mg/dag tot 10 mg/dag kan voortgezette behandeling van Leflunomide CF toegestaan worden onder wekelijkse controle
Aanhoudend 2 tot 3 keer de ULN ondanks dosisreductie - OF - >3 keer de ULN	Stop Leflunomide CF  Initieer een wash-outprocedure (zie rubriek "Wash-outprocedure") en controleer de leverenzymen tot normaalwaarden zijn bereikt

\*ULN: Upper Limit of Normal

Vanwege een potentieel additief hepatotxisch effect, wordt aangeraden alcoholconsumptie te vermijden gedurende de behandeling met leflunomide.

Omdat de actieve metaboliet van leflunomide, A771726, sterk eiwitgebonden is en wordt geëlimineerd via het levermetabolisme en galsecretie, zijn plasmaspiegels van A771726 naar verwachting hoger bij patiënten met hypoproteïnemie.

Leflunomide CF is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige hypoproteïnemie of leverfunctiestoornissen.

### Hematotoxiciteit

Er zijn zeldzame gevallen van pancytopenie, leukopenie (leukocyten < 2 G/l), eosinofilie en zeer zeldzame gevallen van agranulocytose. Het is essentieel dat de volgende aanbevelingen voor controle nauwkeurig worden gevolgd:

### Hematologische controle

LABORATORIUM TESTEN	FREQUENTIE
Compleet bloedbeeld, inclusief differentiatie van witte bloedcellen en bepaling van plaatjes	Voor aanvang van de behandeling en 2 wekelijks gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling

	Daarna elke 8 weken
<b>STOPPEN</b>	
Ernstige hematologische reacties, inclusief pancytopenie	<p>Stop Leflunomide CF en alle andere gelijktijdig ingenomen myelosuppressieve behandelingen</p> <p>Initieer een wash-outprocedure (Zie sectie "Wash-outprocedure")</p>

### Combinatie met andere DMARD's

Combinatie met andere DMARD's (bijvoorbeeld methotrexaat) wordt niet geadviseerd, aangezien dergelijke therapie kan leiden tot additieve of zelfs synergistische toxiciteit, bijvoorbeeld hepato- of hematotoxiciteit. Daarom dient aanvang van een behandeling met leflunomide nauwkeurig afgewogen te worden met betrekking tot deze aspecten van voordelen en risico's.

### Overstappen op andere DMARD's

Aangezien leflunomide een lange verblijftijd in het lichaam heeft, kan een overstap van leflunomide naar een andere DMARD (bijvoorbeeld methotrexaat), zonder het uitvoeren van een wash-outprocedure, het risico op ernstige bijwerkingen vergroten, zelfs gedurende lange tijd na de overstap (bijvoorbeeld kinetische interacties, orgaantoxiciteit).

### Infecties

De immunosuppressieve eigenschappen van leflunomide kunnen ervoor zorgen dat patiënten meer vatbaar zijn voor infecties, inclusief opportunistische infecties, en kunnen in zeldzame gevallen zowel ernstige oncontroleerbare infecties (bijvoorbeeld sepsis) als infecties met een ernstig karakter, zoals Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (PML), veroorzaken.

Patiënten met tuberculine-reactiviteit dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden in verband met het risico op tuberculose.

In het geval dat ernstige oncontroleerbare infecties zich voordoen, kan het nodig zijn de behandeling met leflunomide te onderbreken en een wash-outprocedure toe te passen (zie boven).

Leflunomide CF is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige infecties of een ernstige immunodeficiëntie status, bijvoorbeeld AIDS, of significant verminderde beenmergfunctie, of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie vanwege andere oorzaken dan reumatoïde artritis of artritis psoriatica.

### Contra-indicaties gerelateerd aan belangrijke risico's van leflunomide

Met betrekking tot bovengenoemde risico's is Leflunomide CF gecontra-indiceerd bij:

- Patiënten met verminderde leverfunctie,
- Patiënten met een ernstige immunodeficiëntie status, bijvoorbeeld AIDS,
- Patiënten met significant verminderde beenmergfuncties of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie vanwege andere oorzaken dan reumatoïde artritis of artritis psoriatica,
- Patiënten met ernstige infecties,

- Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken gedurende de behandeling met leflunomide en daarna voor zolang als de plasma spiegels van de actieve metabooliet boven de 0,02 mg/l zijn. Zwangerschap dient te worden uitgesloten, alvorens de behandeling met leflunomide wordt gestart.

## ***Informatie voor patiënten***

Deze informatiefolder is opgesteld in lijn met de huidige bijsluiter van leflunomide en dient gelezen te worden als aanvulling op de bijsluiter in het doosje.

### **Wat moet u weten als u een vrouw bent in de vruchtbare leeftijd, als u een vrouw bent die van plan is zwanger te worden of als u een man bent met een kinderwens?**

#### **Als u een vrouw bent in de vruchtbare leeftijd of als u een vrouw bent die van plan is zwanger te worden.**

##### **Leflunomide kan de kans op ernstige aangeboren afwijkingen vergroten**

U kunt een vergrote kans hebben op het krijgen van een baby met een aangeboren afwijking als:

- U zwanger bent wanneer u begint met leflunomide, of
- U zwanger wordt terwijl u leflunomide gebruikt, of
- U niet wacht met zwanger worden tot u gestopt bent met leflunomide en de uitwasprocedure, zoals hieronder beschreven, heeft gevolgd, of
- U zwanger wordt binnen 2 jaar nadat u met leflunomide bent gestopt

##### **Voorzorgsmaatregelen bij het gebruik van leflunomide**

Als u een vrouw bent in de vruchtbare leeftijd, dienen u en uw partner alle voorzorgsmaatregelen te nemen om zwangerschap te voorkomen, zoals het gebruik van betrouwbare anticonceptie door beide partners, zoals geadviseerd door uw arts, als:

- U momenteel leflunomide gebruikt, of
- U gestopt bent met leflunomide en momenteel de uitwasprocedure volgt, of
- U minder dan 2 jaar geleden gestopt bent met het gebruik van leflunomide

Het is **UITERST BELANGRIJK** dat u **ONMIDDELIJK** contact opneemt met uw arts als u over tijd bent of enige andere reden heeft om te denken dat u zwanger zou kunnen zijn.

##### **Leflunomide CF uitwasprocedure**

Nadat u gestopt bent met leflunomide zal uw arts u een zogenaamde “geneesmiddel-uitwasprocedure” voorschrijven.

De bedoeling van deze procedure is om het geneesmiddel snel en in voldoende mate uit uw lichaam te verwijderen. De uitwasprocedure bestaat uit een volledige 11-daagse kuur van bepaalde geneesmiddelen die de verwijdering van leflunomide uit uw lichaam versnellen. Deze kuur wordt gevolgd door 2 separate bloedtesten met ten minste 14 dagen ertussen, om er zeker van te zijn dat de hoeveelheid van het geneesmiddel in uw lichaam zeer laag is.

Wanneer door middel van de 2 separate bloedtesten is vastgesteld dat leflunomide voldoende uit uw lichaam is verwijderd, dient u ten minste nog een maand te wachten voordat u zwanger wordt. Als u de geneesmiddel-uitwasprocedure niet volgt, kan het tot 2 jaar duren voordat deze zeer lage hoeveelheid geneesmiddel in uw bloed wordt bereikt.

##### **Als u een man bent met een kinderwens**

Omdat niet kan worden uitgesloten dat leflunomide in sperma terecht komt, dient betrouwbare anticonceptie tijdens de behandeling met leflunomide gewaarborgd te worden.

Als u vader wilt worden, dient u contact op te nemen met uw arts die u kan adviseren te stoppen met leflunomide en vervolgens de geneesmiddel-uitwasprocedure voor kan schrijven (zoals hierboven beschreven).

Wanneer is vastgesteld dat leflunomide in voldoende mate uit uw lichaam is verwijderd, dienen mannen nog ten minste 3 maanden te wachten, voor bevruchting plaatsvindt.

Neem voor meer informatie contact op met uw arts.