

Risicominimalisatie materialen voor voorschrijvers betreffende leflunomide

Geachte Heer / Mevrouw,

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen willen wij u graag informeren over de risico minimalisatie materialen voor leflunomide, een immunosuppressivum die is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis en actieve psoriatische artritis.

Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

- Risico op hepatotoxiciteit, waaronder zeer zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging hetgeen fataal kan zijn.
- Risico op hematotoxiciteit, waaronder zeldzame gevallen van pancytopenie, leukopenie, eosinofilie en zeer zeldzame gevallen van agranulocytose.
- Risico op infecties, waaronder zeldzame gevallen van ernstige ongecontroleerde infecties (sepsis) die fataal kunnen zijn.
- Risico op ernstige geboortedefecten bij toediening tijdens de zwangerschap.

U kunt extra materialen opvragen via Teva Nederland BV, Postbus 552, 2003 RN Haarlem, Telefoonnummer: 0800 – 02 28 400, E-mail: customerservice@tevanederland.com.

De risico minimalisatie materialen zijn ook beschikbaar op www.teva.nl.

Met vriendelijke groet,
Teva Nederland B.V

 

 

 

 

 

 

 

 

 

 

 

 

 

Informatiefolder Leflunomide
voor patiënten

Teva Nederland BV
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
0800 – 02 28 400
customerservice@tevanederland.com

Dit patiënteninformatieblad is bestemd voor patiënten die leflunomide gebruiken. Het doel van het informatieblad is om patiënten te informeren over wat zij moeten doen om risico's als gevolg van het gebruik van het specifieke geneesmiddel te voorkomen. Als u behoefte hebt aan meer informatie over uw medische aandoening of uw behandeling, leest u dan de bijsluiter of neemt u contact op met uw arts of apotheker.

In het algemeen

Leflunomide behoort tot een groep geneesmiddelen die anti-reumageneesmiddelen worden genoemd. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis en actieve psoriatische artritis.

Tijdens de behandeling met leflunomide moet u contact blijven houden met uw arts en alles wat ongebruikelijk is melden. De juiste voorzorgen en maatregelen moeten worden genomen:

Risico op teratogeniciteit

Als u een **vrouw** bent, mag u leflunomide **niet** gebruiken als u **zwanger** bent of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn.

Zwangerschap moet worden uitgesloten voorafgaand aan de start van de behandeling. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen leflunomide niet gebruiken zonder gebruik van betrouwbare anticonceptiemiddelen en gedurende 2 jaar na gebruik, tot bloedonderzoek heeft bevestigd dat het geneesmiddel voldoende uit het lichaam is verwijderd.

Vertel het uw arts als u van plan bent zwanger te worden na het stoppen met de behandeling met leflunomide, want u moet er zeker van zijn dat alle sporen van leflunomide uw lichaam hebben verlaten voordat u probeert zwanger te worden. Dit kan tot 2 jaar duren. Dit kan worden verlaagd tot een aantal weken door bepaalde geneesmiddelen te gebruiken die de verwijdering van leflunomide uit uw lichaam versnellen.

In beide gevallen moet door een bloedonderzoek worden bevestigd dat leflunomide voldoende uit uw lichaam is verwijderd en u moet dan minimaal anderhalve maand wachten voordat u zwanger wordt.

Voor nadere informatie over de laboratoriumonderzoeken kunt u contact opnemen met uw arts.

Als u vermoedt dat u zwanger bent terwijl u leflunomide gebruikt of in de twee jaar nadat u met de behandeling bent gestopt, moet u **onmiddellijk** contact opnemen met uw arts voor een zwangerschapstest. Als de test bevestigt dat u zwanger bent, kan uw arts behandeling voorstellen met bepaalde geneesmiddelen om de verwijdering van leflunomide uit het lichaam te versnellen, want dat kan het risico voor uw baby verminderen.

Gebruik leflunomide **niet** wanneer u **borstvoeding** geeft, want leflunomide komt in de moedermelk terecht.

Risico op door de man gemedieerde foetale toxiciteit

Mannen moeten tijdens de behandeling betrouwbare **anticonceptie** gebruiken, want leflunomide kan geboortedefecten veroorzaken bij pasgeborenen.

Om elk mogelijk risico zoveel mogelijk te beperken, moeten mannen die vader willen worden contact opnemen met hun arts. Deze kan u adviseren te stoppen met het gebruik van leflunomide en twee jaar te wachten of bepaalde geneesmiddelen te gebruiken om de verwijdering van leflunomide uit uw lichaam te versnellen. U moet dan een bloedonderzoek ondergaan om er zeker van te zijn dat de leflunomide voldoende is verwijderd uit uw lichaam en u moet dan nog minstens 3 maanden wachten.

Aanvullende informatie betreffende leflunomide is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl).

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. U kunt hiervoor contact opnemen met:
Teva Nederland BV, Postbus 552, 2003 RN Haarlem
Telefoonnummer: 0800 – 02 28 400
E-mail: customerservice@tevanederland.com

Informatiefolder Leflunomide
voor voorschrijvers (in opleiding)

Teva Nederland BV
Swensweg 5
Postbus 552
2003 RN Haarlem
0800 – 02 28 400
customerservice@tevanederland.com

Deze informatiefolder is bestemd voor artsen. Het doel van deze informatiefolder is het benadrukken van de belangrijkste risico's die zijn geassocieerd met leflunomide en van de noodzaak van het begeleiden van patiënten met betrekking tot deze belangrijke risico's. Als u meer informatie wilt over uw medische aandoening of uw behandeling, leest u dan de Samenvatting van de Productkenmerken of neemt u contact op met de medische afdeling van Teva Nederland B.V.

In het algemeen

Leflunomide is een immunosuppressivum en is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve reumatoïde artritis en actieve psoriatische artritis.

Belangrijke risico's van leflunomide

- Risico op hepatotoxiciteit, waaronder zeer zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging hetgeen fataal kan zijn.
- Risico op hematotoxiciteit, waaronder zeldzame gevallen van pancytopenie, leukopenie, eosinofilie en zeer zeldzame gevallen van agranulocytose.
- Risico op infecties, waaronder zeldzame gevallen van ernstige ongecontroleerde infecties (sepsis) die fataal kunnen zijn.
- Risico op ernstige geboortedefecten bij toediening tijdens de zwangerschap.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (met name eerder Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme) of voor een van de hulpstoffen.
- Patiënten met leverfunctiestoornis.
- Patiënten met ernstige immunodeficiëntie, bijvoorbeeld patiënten met aids.
- Patiënten met aanzienlijk beperkte beenmergfunctie of aanzienlijke anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie als gevolg van andere oorzaken dan reumatoïde of psoriatische artritis.
- Patiënten met ernstige infecties.
- Patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis, omdat onvoldoende klinische ervaring aanwezig is in deze patiëntengroep.
- Patiënten met ernstige hypoproteïnemie, bijv. bij nefrotisch syndroom.
- Zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met leflunomide en daarna, zolang de plasmaspiegels van de actieve metaboliet boven 0,02 mg/l liggen. Zwangerschap moet worden uitgesloten voorafgaand aan de start van behandeling met leflunomide.
- Vrouwen die borstvoeding geven.

Het is nodig patiënten te begeleiden wat betreft belangrijke risico's die geassocieerd zijn met behandeling met leflunomide en de juiste voorzorgsmaatregelen bij gebruik van het geneesmiddel:

Risico op ernstig leverbeschadiging:

Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder gevallen met fatale afloop, zijn gemeld tijdens behandeling met leflunomide. De meeste gevallen traden op binnen de eerste zes maanden van de behandeling. Gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen was vaak aan de orde. Het wordt als essentieel beschouwd dat men zich strikt houdt aan monitoringaanbevelingen.

ALT (SGPT) moet worden gecontroleerd voorafgaand aan het starten met leflunomide en met dezelfde frequentie als de volledige bloedceltelling (om de twee weken) tijdens de eerste zes maanden van de behandeling en elke 8 weken daarna.

Voor ALT (SGPT) verhogingen tussen 2 en 3 maal de bovengrens van normaal kan dosisvermindering van 20 mg tot 10 mg worden overwogen en moet wekelijks monitoring plaatsvinden. Als ALT (SGPT) verhogingen van meer dan 2 maal de bovengrens van normaal aanhouden of als ALT-verhogingen van meer dan 3 maal de bovengrens van normaal aanwezig zijn, moet het gebruik van leflunomide worden gestaakt en moeten uitwasprocedures worden ingesteld. Aanbevolen wordt de monitoring van leverenzymen voort te zetten na het staken van de behandeling met leflunomide, tot de leverenzymspiegels zijn genormaliseerd.

Doordat aanvullende hepatotoxische effecten mogelijk zijn, wordt aanbevolen om alcoholconsumptie te vermijden tijdens behandeling met leflunomide.

Risico op hematotoxiciteit:

Naast ALT, moet een volledige bloedceltelling, inclusief differentiële telling van de witte bloedcellen en de bloedplaatjes, worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van behandeling met leflunomide, alsmede om de 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling en om de 8 weken daarna.

Bij patiënten met reeds bestaande anemie, leukopenie en/of trombocytopenie en bij patiënten met een belemmerde beenmergfunctie of diegenen die risico lopen op beenmergsuppressie is het risico op hematologische aandoeningen verhoogd. Indien dergelijke effecten optreden, moet een uitwasprocedure (zie hieronder) om de plasmaspiegels van A771726 te verlagen worden overwogen.

In het geval van ernstige hematologische reacties, waaronder pancytopenie, moet het gebruik van leflunomide tabletten en gelijktijdige myelosuppressieve behandeling worden gestaakt en een leflunomide uitwasprocedure worden gestart.

Risico op interactie met andere ziekteverloop beïnvloedende geneesmiddelen tegen reuma (DMARDs):

Omdat leflunomide lang in het lichaam aanwezig blijft, kan overstappen op een andere DMARD (bijv. methotrexaat) zonder uitwasprocedure (zie hieronder) de mogelijkheid van aanvullende risico's verhogen, zelfs lange tijd na de overstap (d.w.z. kinetische interactie, orgaantoxiciteit).

Evenzo kan recente behandeling met hepatotoxische of hematotoxische geneesmiddelen (bijv. methotrexaat) leiden tot toename van de bijwerkingen. Daarom wordt nauwgezetere monitoring van leverenzymen en hematologische parameters aanbevolen in de eerste fase na de overstap.

Risico op teratogeniciteit:

Vermoed wordt dat de actieve metaboliet van leflunomide, A771726, ernstige geboortedefecten veroorzaakt bij toediening tijdens de zwangerschap. Leflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Zwangerschap moet worden uitgesloten voorafgaand aan de start van de behandeling. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende tot 2 jaar daarna, tot de A771726 plasmaspiegels onder de 0,02 mg/l zijn.

De patiënt moet ervan op de hoogte worden gesteld dat als de menstruatie uitblijft of er een andere reden is om zwangerschap te vermoeden, zij de arts onmiddellijk moeten benaderen voor een zwangerschapstest en als deze positief is moeten arts en patiënt het risico voor de zwangerschap bespreken. Het is mogelijk dat snel verlagen van de bloedspiegel van de actieve metaboliet, door het instellen van de hieronder beschreven geneesmiddeleneliminatieprocedure, bij het eerste uitblijven van de menstruatie het risico van leflunomide op de foetus kan verlagen.

Voor vrouwen die behandeling met leflunomide krijgen en zwanger willen worden, wordt een van de volgende procedures aanbevolen om vast te stellen dat de foetus niet wordt blootgesteld aan toxische concentraties A771726 (doelconcentratie onder de 0,02 mg/l):

Wachtperiode

Verwacht wordt dat de plasmaspiegels A771726 gedurende een lange periode boven de 0,02 mg/l zijn. Naar verwachting zal de concentratie ongeveer 2 jaar na het stoppen van de behandeling met leflunomide onder de 0,02 mg/l dalen.

Na een wachtperiode van 2 jaar wordt de plasmaconcentratie A771726 voor de eerste maal gemeten. Daarna moet de plasmaconcentratie A771726 na een tussenperiode van minimaal 14 dagen opnieuw worden gemeten. Indien beide plasmaconcentraties onder de 0,02 mg/l zijn, is geen teratogeen risico te verwachten.

Voor nadere informatie over het onderzoeken van het monster kunt u contact opnemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of diens lokale vertegenwoordiger.

Uitwasperiode

Na het stoppen van de behandeling met leflunomide:

- colestyramine 8 g wordt 3 maal daags toegediend gedurende een periode van 11 dagen;
- het alternatief is toediening van 50 g actieve kool in poedervorm 4 maal daags gedurende een periode van 11 dagen.

Ook na een van de uitwasprocedures is verificatie door 2 afzonderlijke tests met een tussenperiode van minimaal 14 dagen en een wachtperiode van anderhalve maand tussen het eerste optreden van een plasmaconcentratie onder de 0,02 mg/l en fertilisatie vereist.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden verteld dat een wachtperiode van 2 jaar na het staken van de behandeling is vereist voordat zij zwanger kunnen worden. Als een wachtperiode van tot ongeveer 2 jaar bij betrouwbare anticonceptie als onpraktisch wordt beschouwd, kan profylactische instelling van een uitwasprocedure aan te raden zijn.

Zowel colestyramine als geactiveerde kool kan invloed hebben op de absorptie van oestrogenen en progestogenen, zodat betrouwbare anticonceptie met orale anticonceptiva niet kan worden gegarandeerd tijdens de uitwasprocedure met colestyramine of geactiveerd koolpoeder. Gebruik van een andere anticonceptiemethode wordt aanbevolen.

Risico op door de man gemedieerde foetale toxiciteit:

Mannelijke patiënten moeten zich bewust zijn van de mogelijke door de man gemedieerde foetale toxiciteit. **Betrouwbare anticonceptie tijdens behandeling met leflunomide moet ook zijn gegarandeerd.**

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over het risico op door de man gemedieerde foetale toxiciteit. Dieronderzoek ter beoordeling van dit specifieke risico is echter niet uitgevoerd. Om mogelijk risico tot een minimum te beperken, moeten mannen die vader willen worden overwogen om te stoppen met leflunomide en dan een **wachtperiode** of een **uitwasprocedure** te volgen (zie de betreffende paragrafen op pagina 3 en 4).

De plasmaconcentratie A771726 wordt dan voor de eerste maal gemeten. Daarna moet de plasmaconcentratie A771726 na een tussenperiode van minimaal 14 dagen opnieuw worden gemeten. Als beide plasmaconcentraties onder de 0,02 mg/l liggen en na een wachtperiode van tenminste 3 maanden is het risico op foetale toxiciteit erg laag.

Risico op infecties:

Het is bekend dat geneesmiddelen met immuunonderdrukkende eigenschappen - zoals leflunomide - ertoe kunnen leiden dat patiënten gevoeliger zijn voor infecties, waaronder opportunistische infecties. Infecties kunnen ernstiger van aard zijn en daarom kan vroege en krachtige behandeling nodig zijn. Indien ernstige, ongecontroleerde infecties optreden, kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met leflunomide te onderbreken en een uitwasprocedure te starten.

Patiënten met tuberculineactiviteit moeten nauwgezet worden gemonitord vanwege het risico op tuberculose reactivatie.

Aanvullende informatie betreffende leflunomide is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl).

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. U kunt hiervoor contact opnemen met:
Teva Nederland BV, Postbus 552, 2003 RN Haarlem
Telefoonnummer: 0800 – 02 28 400
E-mail: customerservice@tevanederland.com
