

148 mm

148 mm

µg/ml) zijn, dan is geen verdere actie nodig. Een wachttijd van anderhalve maand is vereist tussen het eerste resultaat van <0,02 mg/l en fertilisatie.

- Als de testresultaten van een van beide testen >0,02 mg/l (0,02 µg/ml) zijn, dan moet de wash-out procedure opnieuw worden uitgevoerd, met 2 aparte testen met 14 dagen interval.

Een wachttijd van anderhalve maand is vereist voor vrouwen tussen de eerste keer dat er een plasmaconcentratie van <0,02 mg/l is vastgesteld en fertilisatie.

Mannen

Omdat er mogelijk foetale toxiciteit is die door de vader wordt overgebracht, dient er betrouwbare anticonceptie gedurende de behandeling met Leflunomide te worden gebruikt.

Voor mannen die vader willen worden, moet dezelfde wash-out procedure overwogen worden zoals aanbevolen voor vrouwen.

Een wachttijd van 3 maanden is vereist tussen de eerste keer dat er een plasmaconcentratie van <0,02 mg/l is vastgesteld en fertilisatie.

CONTACT VOOR ADVIES:

Er is een ad hoc adviserende dienst beschikbaar die informatie verstrekt over de plasmawaardetest van leflunomide voor patiënten die behandeld worden met Leflunomide Tillomed. Neem contact op met Afdeling Medische Informatie van Tillomed voor meer informatie over deze service via:
Tel: +44 (0) 1480 402400
Email: info@tillomed.co.uk

WASH-OUT PROCEDURE

De plasmawaarden van de actieve metabooliet van leflunomide, A771726 kunnen hoger zijn dan 0,02 mg/l gedurende een langere periode. Het is te verwachten dat deze concentratie daalt tot minder dan 0,02 mg/l ongeveer 2 jaar na het stoppen van de behandeling met Leflunomide.

De wash-out procedure zoals beschreven in de tabel hieronder wordt aanbevolen om de eliminatie van A771726 te versnellen, wanneer het nodig is om deze snel uit het lichaam te verwijderen.

GEBEURTENISSEN DIE LEIDEN TOT EEN WASH-OUT PROCEDURE	PROTOCOL WASH-OUT PROCEDURE
Ernstige hematologische- en hepatische reacties	Na het beëindigen van de behandeling met Leflunomide:
Ernstige oncontroleerbare infecties (bijvoorbeeld sepsis)	<ul style="list-style-type: none"> Colestyramine 8 gram wordt 3 maal daags (24 gram per dag) toegediend gedurende 11 dagen.
Zwangerschap – gepland of niet	

Andere gebeurtenissen die leiden tot een wash-out procedure:

- Reacties van de huid en/of slijmvliezen (bijvoorbeeld ulceratieve stomatitis), met het vermoeden van ernstige reacties zoals het Stevens Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse
- Na het stoppen met Leflunomide en de overgang naar een ander DMARD (bijvoorbeeld methotrexaat) die de mogelijkheid op een additief risico verhogen
- Voor elke andere reden waarvoor een snelle eliminatie van de actieve metabooliet van Leflunomide uit het lichaam noodzakelijk is

Colestyramine dat in een dosering van driemaal daags 8 gram gedurende 24 uur oraal werd toegediend aan drie gezonde vrijwilligers veroorzaakte een daling van de plasmaspiegels van de actieve metabooliet A771726 van circa 40% in 24 uur en van 49 tot 65% in 48 uur.

Of

- 50 gram actieve kool in poedervorm 4 maal daags (200 gram per dag) wordt toegediend gedurende 11 dagen
- Toediening van actieve kool (poeder waarvan een suspensie werd bereid) per os of via een maagsonde (elke 6 uur 50 gram gedurende 24 uur) bleek de plasmaconcentraties van de actieve metabooliet A771726 te verlagen met 37% in 24 uur en met 48% in 48 uur.*

De lengte van het washout protocol kan worden aangepast, afhankelijk van de klinische of laboratoriumvariabelen.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl

U kunt extra materiaal opvragen via NL-Tillomed@regpakbiopharma.com. Aanvullende informatie betreffende Leflunomide is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl. Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op <https://tillomed.de/produkte.html>.

Version 1.0
dated 05.11.2020

VOORSCHRIJFGIDS- LEFLUNOMIDE

Aanvullende veiligheidsinformatie voor voorschrijvers

210 mm

VOORSCHRIJFGIDS- LEFLUNOMIDE

Aanvullende veiligheidsinformatie voor voorschrijvers

Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen en zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Leflunomide als een "disease modifying antirheumatic drug" (DMARD) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met actieve reumatoïde artritis of actieve artritis psoriatica.

Als onderdeel van de Europese registratie van Leflunomide Tabletten, heeft de registratiehouder een educatief programma ontwikkeld, inclusief deze informatiefolder voor artsen die Leflunomide voorschrijven of voornemens zijn dat te gaan doen.

Dit educatieve materiaal is bedoeld om de verscheidene risico's geïdentificeerd in het kader van het Europese risk-management plan voor Leflunomide tot een minimum te beperken.

De voornaamste risico's waar u rekening mee dient te houden bij het voorschrijven van Leflunomide zijn:

- Risico op hepatotoxiciteit, waaronder zeer zeldzame gevallen van ernstige, mogelijk fatale, leverschade.
- Risico op hematotoxiciteit, waaronder zeldzame gevallen van pancytopenie, leukopenie, eosinofilie en zeer zeldzame gevallen van agranulocytose.
- Risico op infecties waaronder zeldzame gevallen van ernstige, mogelijk fatale, ongecontroleerde infecties (sepsis).
- Risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik gedurende de zwangerschap.

Het adviseren van patiënten, nauwkeurige controle van de patiënt en het opvolgen van de aanbevelingen ten aanzien van de wash-out procedure zijn noodzakelijk om de risico's tot een minimum te beperken.

De volledige informatie voor de voorschrijver is te vinden in de vigerende versie van de Samenvatting van de Productkenmerken voor Leflunomide.

PATIENTEN VOORLICHTING

Voordat de behandeling met Leflunomide wordt gestart dient u er zeker van te zijn dat de patiënt op de hoogte is van de belangrijke risico's van de behandeling met Leflunomide en van de juiste voorzorgsmaatregelen om de risico's tot een minimum te beperken. Voor dit doel heeft de registratiehouder ook een specifieke patiëntenfolder ontwikkeld als aanvulling op deze informatiefolder over veiligheid.

ROUTINE BLOEDCONTROLES

Vanwege het risico op hepato- en hematotoxiciteit, die in zeldzame gevallen ernstig of zelfs fataal kunnen zijn (zie onderstaande tabellen), is een nauwkeurige controle van leverparameters en het bloedbeeld essentieel

voorafgaand en tijdens de behandeling met Leflunomide.

Meer informatie over het optreden van deze bijwerkingen is te vinden in de Samenvatting van de Productkenmerken.

Het wordt afgeraden om Leflunomide tegelijk met hepatotoxische of hematotoxische DMARD's (bijvoorbeeld methotrexaat) toe te dienen.

MONITOREN VAN LEVERENZYMEN

LABORATORIUM TEST	TEST FREQUENTIE
ALT (SGPT) moet ten minste worden bepaald	Voor het starten van de behandeling en vervolgens elke 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling. Daarna, indien stabiel, iedere 8 weken.
Bevestigde ALT verhogingen	Dosis aanpassing/Stoppen van de behandeling
Tussen 2-en 3- maal de ULN*	Een dosisverlaging van 20 mg per dag naar 10 mg per dag kan nodig zijn om toediening van Leflunomide te continueren, terwijl een wekelijkse controle moet worden uitgevoerd.
Aanhoudende verhogingen van meer dan 2- tot 3-maal de ULN blijft bestaan ondanks dosisverlaging of > 3-maal de ULN is aanwezig	Stop met Leflunomide. Een wash-out procedure moet worden gestart (zie wash-out procedure) en controleer de leverenzymen totdat deze normaal zijn.

*ULN: bovengrens van de normaalwaarden ("upper limit of normal")

MONITOREN VAN Hematologische WAARDEN

LABORATORIUM TEST	TEST FREQUENTIE
Een volledige bloed-beeldbepaling, inclusief aantal leukocyten, leukocyten-differentiatie en het aantal trombocyten.	Voor het starten van de behandeling en elke 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling. Daarna, iedere 8 weken.
Stoppen van de behandeling	
Ernstige hematologische reacties, waaronder pancytopenie	Stop met leflunomide en elke gelijktijdige beenmergremmende behandeling. Start een wash-out procedure (zie sectie 'wash-out procedure')

INFECTIES

De immunosuppressieve eigenschappen van Leflunomide kunnen een patiënt meer vatbaar maken voor infecties, waaronder opportunistische infecties. Dit kan in zeldzame gevallen ernstige ongecontroleerde infecties (bijvoorbeeld sepsis) of van nature ernstige infecties zoals Progressieve Multifocale Leukoencefalopathie (PML) veroorzaken.

Patiënten met tuberculine reactiviteit moeten nauwkeurig worden gecontroleerd vanwege het risico op tuberculose.

Indien er ernstige infecties optreden die niet onder controle zijn, kan het noodzakelijk zijn om de leflunomidebehandeling te onderbreken en een wash-out procedure toe te passen (zie Wash-out procedure).

Leflunomide is gecontraïndiceerd bij:

- Patiënten met een ernstige mate van immunodeficiëntie, b.v. AIDS.
- Patiënten met ernstige infecties

ZWANGERSCHAP

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, vrouwen met een kinderwens en mannen die vader willen worden, moeten worden geïnformeerd over de risico's op aangeboren afwijkingen bij gebruik van Leflunomide en de noodzaak tot het gebruik van betrouwbare anticonceptie.

Bespreek ook de maatregelen die genomen moeten worden in het geval van ongeplande zwangerschap tijdens de behandeling en na het stoppen van de behandeling. Deze informatie moet worden gegeven vóór, regelmatig tijdens en na de behandeling.

RISICOOPAANGEBOREN AFWIJKINGEN

Op basis van dierstudies wordt verwacht dat de actieve metaboliet van Leflunomide, A771726, ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt bij toediening tijdens de zwangerschap. Daarom is

Leflunomide gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Vrouwen

Status	Aanbevelingen
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd	Effectieve anticonceptie is noodzakelijk gedurende de behandeling en tot 2 jaar na het beëindigen van de behandeling.
Elke vertraging in het optreden van de menses	Doe onmiddellijk een zwangerschapstest. Indien een zwangerschap bevestigd is: • Stop de behandeling met Leflunomide • start een wash-out procedure (zie hieronder) • bepaal een A771726 plasmapiegelanalyse (zie hieronder)Bespreek de risico's voor de zwangerschap met de patiënt
Of Elke andere reden voor een vermoeden van een mogelijke zwangerschap	• Bespreek de risico's voor de zwangerschap met de patiënt en informeer haar over de noodzakelijke wachttijd van 2 jaar na het beëindigen van de behandeling voordat ze zwanger mag worden. Als deze wachttijd met betrouwbare anticonceptie als onpraktisch wordt beschouwd, dan kan een profylactische wash-out procedure worden geadviseerd. • een wash-out procedure moet worden gestart (zie hieronder) • Bepaal een A771726 plasmapiegelanalyse (zie hieronder)
Vrouwen die zwanger willen worden	• Bespreek de risico's voor de zwangerschap met de patiënt en informeer haar over de noodzakelijke wachttijd van 2 jaar na het beëindigen van de behandeling voordat ze zwanger mag worden. Als deze wachttijd met betrouwbare anticonceptie als onpraktisch wordt beschouwd, dan kan een profylactische wash-out procedure worden geadviseerd. • een wash-out procedure moet worden gestart (zie hieronder) • Bepaal een A771726 plasmapiegelanalyse (zie hieronder)

• Wash-out procedure

Start de wash-out procedure (zie rubriek 'Wash-out procedure') die het mogelijk maakt om de wachttijd van 2 jaar te vermijden. Zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm zijn in staat om de orale absorptie van oestrogenen en progestagenen te veranderen. Daarom is het gebruik van alternatieve anticonceptie anders dan orale anticonceptie aanbevolen gedurende de gehele washout periode.

Als de wash-out procedure niet kan worden uitgevoerd, dan dient een tweejarige wachttijd in acht te worden genomen met betrouwbare anticonceptie na het beëindigen van de behandeling alvorens zwanger te worden.

• Testen aan het einde van de washout periode

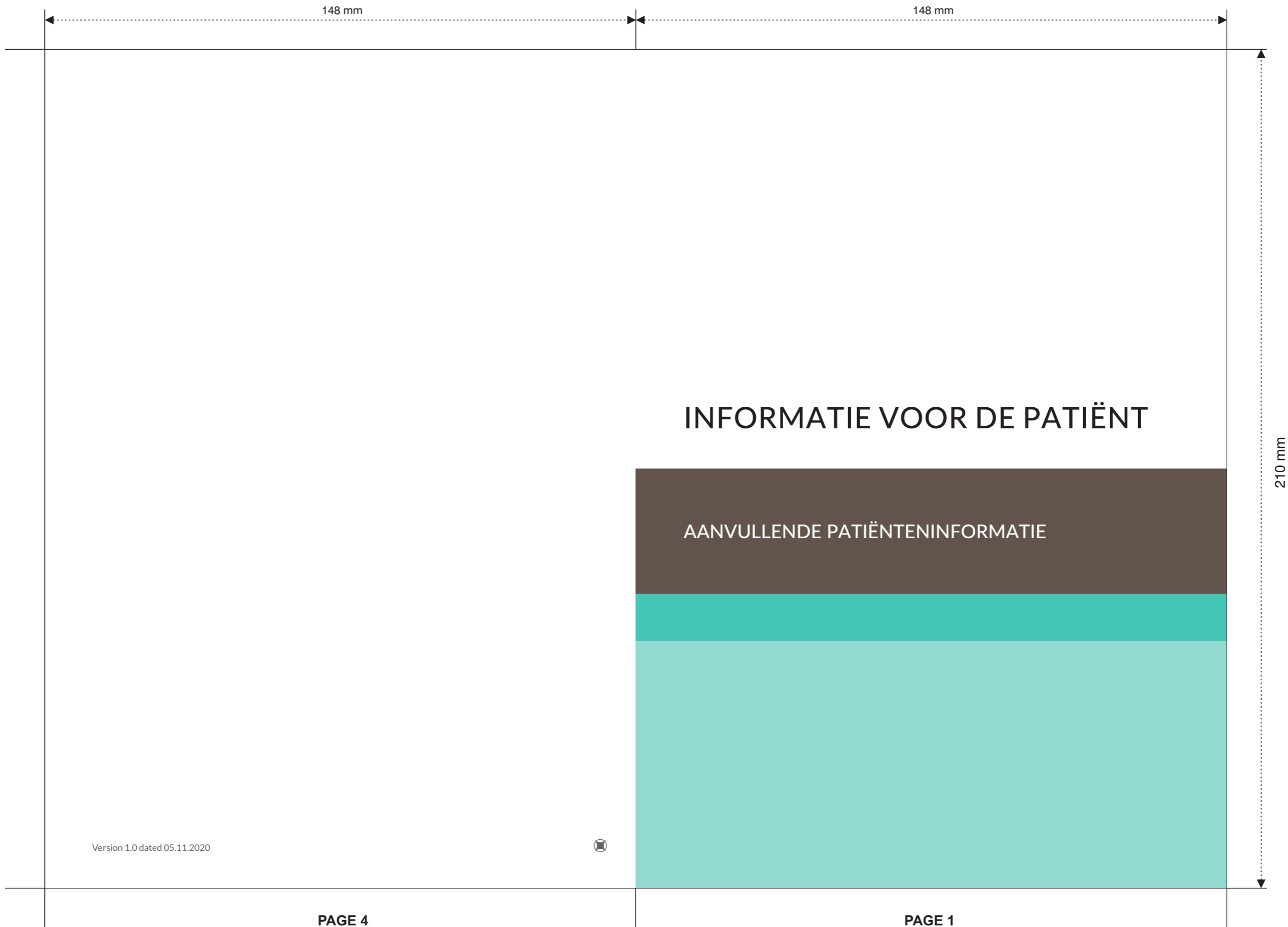
Twee aparte testen met een interval van ten minste 14 dagen moeten worden uitgevoerd.

- Als de 2 testresultaten <0,02 mg/l (0,02

148 mm

148 mm

210 mm



INFORMATIE VOOR DE PATIËNT

AANVULLENDE PATIËNTENINFORMATIE

Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen en zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Deze patiëntenfolder is ontwikkeld conform de huidige Leflunomide bijsluiter en dient gelezen te worden als aanvulling op de bijsluiter uit de verpakking.

Wat is belangrijk om te weten als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd, een vrouw met een zwangerschapswens of een man met een kinderwens bent?

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en vrouwen met een zwangerschapswens

- **Leflunomide kan het risico op ernstige aangeboren afwijkingen verhogen**

U heeft een grotere kans op het krijgen van een baby met een aangeboren afwijking:

- als u zwanger bent, wanneer u start met het gebruik van leflunomide
- als u zwanger wordt, terwijl u leflunomide gebruikt
- als u niet wacht met zwanger worden, totdat u bent gestopt met leflunomide én de hieronder beschreven 'wash-out' procedure heeft gevolgd
- als u binnen twee jaar na het stoppen van leflunomide zwanger wordt zonder de hieronder beschreven 'wash-out' procedure te hebben gevolgd.

- **Voorzorgsmaatregelen bij gebruik van leflunomide**

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moeten u en uw partner alle mogelijke voorzorgsmaatregelen nemen

om zwangerschap te voorkomen, bijvoorbeeld door allebei betrouwbare anticonceptiemiddelen te gebruiken. U moet beide anticonceptie gebruiken zoals aanbevolen door uw arts:

- als u op dit moment leflunomide gebruikt
- als u leflunomide niet meer gebruikt en op dit moment een 'wash-out' procedure ondergaat
- als u korter dan 2 jaar geleden gestopt bent met het gebruik van leflunomide en geen 'wash-out' procedure ondergaan heeft.

Het is ZEER BELANGRIJK dat u uw arts ONMIDDELIJK waarschuwt, als uw menstruatie te laat is of als u om enige andere reden denkt dat u zwanger bent.

- **Leflunomide 'wash-out' procedure**

Na het stoppen van de behandeling met leflunomide, zal uw arts u een 'wash-out' procedure voorschrijven.

Deze procedure is bedoeld om het geneesmiddel snel en in voldoende mate uit het lichaam te verwijderen en bestaat uit een volledige kuur van 11 dagen met bepaalde geneesmiddelen. Na de kuur zal er 2 keer bloed worden geprikt met een tussentijd van ten minste 14 dagen om er zeker van te zijn dat er nog maar een zeer kleine hoeveelheid

leflunomide in uw lichaam aanwezig is. Als er nog teveel in uw bloed aanwezig is, kan het nodig zijn om de wash-out procedure te herhalen.

Als uit de twee aparte bloedtesten blijkt dat leflunomide voldoende uit het lichaam is verwijderd, moet u nog minstens één maand wachten voordat u zwanger probeert te raken.

Zonder de wash-out procedure kan het wel 2 jaar duren voordat dezelfde kleine hoeveelheid leflunomide in uw bloed wordt bereikt.

Mannen met een kinderwens

Aangezien het niet kan worden uitgesloten dat leflunomide via de vader schadelijk is voor het ongeboren kind, moet u betrouwbare anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met leflunomide.

Als u vader wilt worden, moet u dit bespreken met uw arts. Deze kan u adviseren om met leflunomide te stoppen en kan een wash-out procedure voorschrijven (zoals hierboven beschreven).

Als vast staat dat leflunomide voldoende uit het lichaam is verwijderd, dient u ten minste drie maanden te wachten vóórdat u probeert uw partner zwanger te maken.

Voor verdere vragen kunt u contact opnemen met uw arts.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb op www.lareb.nl.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

Meer informatie

Deze patienteninformatie is ook terug te vinden op <https://tillomed.de/produkte.html> van online materiaal.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.

Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen www.cb-g-meb.nl.

U kunt extra materiaal opvragen bij Tillomed, e-mail: NL-Tillomed@regpakbiopharma.com