

Leflunomide

Risicominimalisatie-materiaal voor voorschrijvers over de risico's van leflunomide

Als onderdeel van de Europese registratie van en in het kader van het risk management plan voor dit product, heeft de registratiehouder een educatieprogramma ontwikkeld. Deze brochure voor artsen die leflunomide voorschrijven, is onderdeel van dit programma.

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van leflunomide te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

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

Samenvatting

Het belangrijkste risico waar u zich van bewust dient te zijn tijdens het voorschrijven van leflunomide is:

- Risico op ernstige aangeboren afwijkingen, bij blootstelling aan de actieve metaboliet tijdens zwangerschap, inclusief foetale toxiciteit overgebracht door de vader. Het risico blijft langdurig aanwezig door de lange halfwaardetijd van de actieve metaboliet.

Om dit risico te minimaliseren is het nodig om patiënten goed te informeren en de aanbevelingen ten aanzien van de wash-out procedure te volgen.

Er is extra materiaal voor de patiënt en/of de verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar verzorgers mee te geven.

Gedetailleerde aanbevelingen

ZWANGERSCHAP

Informeer vrouwen in de vruchtbare leeftijd, vrouwen met een zwangerschapswens en mannen met een kinderwens over de risico's op aangeboren afwijkingen met leflunomide en de noodzaak om betrouwbare anticonceptie te gebruiken. Verder dienen de te volgen maatregelen besproken te worden in geval van een onvoorziene zwangerschap tijdens en na de behandeling. De informatie dient voor aanvang van de behandeling, regelmatig tijdens en na de behandeling gegeven te worden.

Risico op aangeboren afwijkingen

Op basis van dieronderzoek wordt vermoed dat de actieve metaboliet van leflunomide, A771726, ernstige aangeboren afwijkingen kan veroorzaken, indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. Daarom is leflunomide gecontraïndiceerd bij zwangere vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptie toepassen gedurende de behandeling met leflunomide en daarna, zolang de plasmaspiegels van de actieve metaboliet boven de 0,02 mg/l zijn.

Vrouwen

STATUS	AANBEVELINGEN
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd	Doeltreffende anticonceptie tijdens en na de behandeling is vereist (zie hieronder).
Als de menses laat is Of Als er een andere reden is om een zwangerschap te vermoeden	Voer onmiddellijk een zwangerschapstest uit. Indien zwangerschap bevestigd ▪ Stop leflunomide ▪ Start een wash-out procedure (zie hieronder) ▪ Bepaal plasmaspiegels van A771726 (zie hieronder) ▪ Bespreek de risico's voor de zwangerschap met de patiënt
Vrouwen die zwanger willen worden.	▪ Bespreek de risico's voor de zwangerschap met de patiënt en informeer haar over de benodigde wachtperiode van twee jaar voor het zwanger worden na het stoppen van de behandeling. Indien de wachtperiode met betrouwbare anticonceptie als niet haalbaar beschouwd wordt, kan de start van een profylactische wash-out procedure geadviseerd worden. ▪ Start de wash-out procedure (zie hieronder) ▪ Bepaal plasmaspiegels van A771726 (zie hieronder)

• Anticonceptie

Betrouwbare anticonceptie moet worden gebruikt:

- tijdens behandeling met leflunomide
- na behandeling met leflunomide:
 - * zolang de plasmaspiegel van de actieve metaboliet boven de 0,02 mg/L (0,02 µg/mL) is
 - * tot en met anderhalve maand nadat de plasmaspiegel van de actieve metaboliet <0,02 mg/mL (0,02 µg/mL) is

• Wachtijd en wash-out procedure

De plasmaspiegels van de actieve metaboliet blijven langdurig verhoogd door de lange halfwaardetijd van de actieve metaboliet van leflunomide. Daarom moet na het stoppen van leflunomide ten minste 2 jaar worden gewacht en plasmaspiegels worden bepaald (zie hiervoor voor bijbehorende anticonceptie-adviezen) voordat een patiënt zwanger mag worden. Als een wachtijd van 2 jaar met gebruik van betrouwbare anticonceptie als niet haalbaar wordt beschouwd, kan het profylactisch instellen van een wash-out procedure aan te bevelen zijn.

Wash-out procedure

Start de wash-out procedure (zie rubriek 'Wash-out procedure' hieronder) die er voor zorgt dat de wachtijd van 2 jaar kan worden vermeden. Zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm kunnen de absorptie van oestrogenen en progestagenen beïnvloeden. Daarom wordt het gebruik van andere anticonceptiemethoden dan orale anticonceptiva aangeraden tijdens de gehele wash-out periode.

Als de wash-out procedure niet uitgevoerd kan worden, is -na stopzetting van de behandeling- een wachtijd van 2 jaar met gebruik van betrouwbare anticonceptie vereist, voordat de patiënt zwanger mag worden.

• Testen aan het einde van de wash-out periode of ten minste 2 jaar na stoppen leflunomide

Twee separate testen met een interval van tenminste 14 dagen moeten uitgevoerd worden.

- Als de 2 testresultaten < 0,02 mg/L (0,02 µg/mL) zijn, zijn er geen verdere procedures nodig. Een wachttijd van anderhalve maand tussen het eerste resultaat < 0,02 mg/L en de bevruchting is vereist.
- Als de resultaten van één van de testen > 0,02 mg/L (0,02 µg/mL) is, moet er (opnieuw) een wash-out procedure uitgevoerd worden, met 2 separate testen met een 14 dagen interval.

Tussen het eerste optreden van een plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/L en de bevruchting is een wachtperiode van anderhalve maand voor vrouwen vereist.

Mannen

Aangezien er een risico bestaat op paternale foetale toxiciteit, moet tijdens de behandeling met leflunomide betrouwbare anticonceptie gebruikt worden.

Voor mannen die vader willen worden, moet dezelfde procedure overwogen worden zoals aanbevolen wordt bij vrouwen.

Tussen het eerste optreden van een plasmaconcentratie lager dan 0,02 mg/L en de bevruchting is een wachtperiode van ten minste 3 maanden vereist.

Ad hoc advies service

Voor het verkrijgen van informatie over leflunomide plasmaconcentratietests voor patiënten die worden behandeld met Leflunomide, is er een ad hoc advies service beschikbaar. Voor verder informatie over deze service kunt u contact opnemen met:

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam

Tel: +31 20 245 4000

Medinfo.nl@sanofi.com www.sanofi.nl

WASH-OUT PROCEDURE

Plasmaconcentraties van de actieve metaboliet van leflunomide, A771726, kunnen voor een langere periode boven de 0,02 mg/L zijn. Aangenomen kan worden dat de concentratie onder de 0,02 mg/L zal dalen ongeveer twee jaar na het stoppen van de behandeling met leflunomide. De wash-out procedure zoals in de tabel beschreven, wordt aanbevolen om de A771726 eliminatie te versnellen, indien het versneld uit het lichaam geklaard moet worden.

WASH-OUT PROCEDURE PROTOCOL

Na het stoppen van de behandeling met leflunomide:

- Colestyramine 8 gram 3 maal daags (24 gram per dag) gedurende 11 dagen

Colestyramine dat in een dosis van 8 gram 3 maal per dag gedurende 24 uur oraal werd toegediend aan 3 gezonde vrijwilligers veroorzaakte een daling van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet A771726 van ongeveer 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) gedurende 11 dagen

Toediening van actieve kool (poeder waarvan een suspensie werd bereid) per os of via een maagsonde (50 gram om de 6 uur gedurende 24 uur) bleek de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet A771726 te verlagen met 37% in 24 uur en met 48% in 48 uur.

De duur van het wash-out protocol kan veranderd worden afhankelijk van de klinische of laboratorium variabelen

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 Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl

U kunt extra materiaal opvragen bij de afdeling Medische Informatie van Sanofi B.V., te bereiken via telefoonnummer +31 20 245 4000, of via Medinfo.nl@sanofi.com. Het materiaal is online beschikbaar op <https://www.sanofi.com/nl/nederland/arava>.

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

Leflunomide

Informatie voor de patiënt en verzorgers van de patiënt

Let op bij gebruik van leflunomide.

Leflunomide is de werkzame stof in het medicijn. Uw medicijn kan een merknaam hebben die anders is dan de werkzame stof. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

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 voor een vrouw in de vruchtbare leeftijd, een vrouw met een zwangerschapswens of een man met kinderwens?

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd of vrouwen met een zwangerschapswens

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

Het risico op een baby met een aangeboren afwijking is groter als:

- u zwanger bent wanneer u start met het gebruik van leflunomide, of als
- u zwanger wordt terwijl u leflunomide gebruikt, of als
- u niet wacht met zwanger worden, totdat u bent gestopt met leflunomide en de wash-out procedure heeft gevolgd. Deze wordt hieronder uitgelegd. Of als,
- u zwanger wordt na het stoppen van leflunomide maar er nog te veel leflunomide in uw bloed aanwezig is. De hoeveelheid leflunomide kan laag genoeg zijn twee jaar nadat u gestopt bent, maar dit moet altijd eerst met bloedtesten onderzocht worden.

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

- **Voorzorgsmaatregelen tijdens en na gebruik van leflunomide**

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moeten u en uw partner voorzorgen nemen om niet zwanger te worden. U moet betrouwbare anticonceptie gebruiken zoals aanbevolen door uw arts, als

- u op dit moment leflunomide gebruikt, of als

- u leflunomide niet meer gebruikt en u op dit moment een leflunomide wash-out procedure ondergaat, of als
- u leflunomide niet meer gebruikt en nog geen bloedtesten heeft gedaan
-

Tijdens de washout-procedure kan de betrouwbaarheid van oestrogeen- en progesteron-bevattende anticonceptietabletten verminderd zijn. Gebruik van andere vormen van anticonceptie kunnen daarom nodig zijn tijdens de washout-procedure. Bespreek dit met uw arts.

Wanneer stoppen met anticonceptie

U mag stoppen met anticonceptie anderhalve maand nadat twee bloedtesten hebben aangetoond dat de hoeveelheid leflunomide in uw bloed laag genoeg is. Een bloedtest wordt gedaan na een wachttijd van 2 jaar nadat u met leflunomide bent gestopt, of na uitvoering van de wash-out procedure.

• **Leflunomide wash-out procedure**

Na het stoppen van leflunomide, kan uw arts u een wash-out procedure voorschrijven.

Deze procedure zorgt ervoor, dat u na afloop nog maar een zeer lage hoeveelheid van het geneesmiddel in uw lichaam heeft. De procedure bestaat uit een volledige kuur van 11 dagen met

geneesmiddelen die leflunomide uit het lichaam verwijderen. Daarna zult u 2 aparte bloedtesten krijgen met een tussentijd van tenminste 14 dagen. Als de hoeveelheid leflunomide in uw lichaam nog te hoog is, kan het nodig zijn om de wash-outprocedure te herhalen.

Mannen met kinderwens

Aangezien het niet uitgesloten kan worden dat de vader schade (foetale toxiciteit) kan overbrengen op 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-outprocedure 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.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

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 Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op <https://www.sanofi.com/nl/nederland/arava>.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

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

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).