


België heeft voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel LEFLUNOMIDE SANDOZ. Dit verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van LEFLUNOMIDE SANDOZ te waarborgen. (RMA versie 10/2011).

	<p><u>NIET</u> gebruiken tijdens de zwangerschap (zie SKP) (+ anticonceptie gebruiken) <u>NIET</u> gebruiken bij vrouwen die borstvoeding geven)</p>
---	---

LEFLUNOMIDE SANDOZ

EDUCATIEF PAKKET VOOR ARTSEN

INHOUD: 1. Samenvatting van de Productkenmerken (SKP)
2. BROCHURE VOOR ARTSEN
3. Patiëntenkaart (met bijsluiter)
(1 vast voorbeeld + 10 losse exemplaren)

Therapeutische indicaties

Leflunomide is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met

- Actieve reumatoïde arthritis als een “disease modifying antirheumatic drug” (DMARD)

Recente of gelijktijdige behandeling met hepatotoxische DMARDs (b.v. methotrexaat) kan leiden tot een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen. Derhalve dient het starten met een leflunomidebehandeling zorgvuldig te worden overwogen met betrekking tot de baten/risicoverhouding.

Daarnaast kan het overschakelen van leflunomide op een andere DMARD zonder de wash-out procedure te volgen (zie rubriek 4.4), mogelijk leiden tot additieve risico's op bijwerkingen zelfs gedurende lange tijd na het overschakelen.

Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel (met name bij eerder Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse of erythema multiforme), pinda's of soja of voor een van de hulpstoffen.
- Patiënten met leverinsufficiëntie.
- Patiënten met ernstige immunodeficiëntie, bijv. AIDS.
- Patiënten met een ernstige verminderde beenmergfunctie of significante anemie, leukopenie, neutropenie of trombocytopenie als gevolg van andere oorzaken dan reumatoïde arthritis.
- Patiënten met ernstige infecties (zie rubriek 4.4).
- Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie, omdat er onvoldoende klinische ervaring is in deze patiëntengroep.
- Patiënten met een ernstige hypoproteïnemie, bijv. bij nefrotisch syndroom.
- 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 0.02mg/l zijn (zie rubriek 4.6). **Zwangerschap dient te worden uitgesloten voordat de behandeling met leflunomide wordt gestart (zwangerschapstest)!**
- Vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

LEFLUNOMIDE SANDOZ: BROCHURE VOOR ARTSEN

De informatie in dit artseninformatiepakket maakt deel uit van het Belgische risicobeheerprogramma, dat voorlichtingsmateriaal beschikbaar stelt aan gezondheidszorgbeoefenaars. Dit verplicht plan voor risicobeperking is een maatregel genomen om een veilig gebruik van LEFLUNOMIDE SANDOZ te waarborgen en het educatief pakket voor artsen moet in België volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- De Samenvatting van de Productkenmerken
- Een Brochure voor Artsen
- PATIËNTENKAART (met bijsluiter)

De **Brochure voor Artsen** moet de volgende kernboodschappen bevatten:

- 1) ***Dat er een risico op ernstige leverletsels bestaat** (waaronder zeer zeldzame gevallen van ernstige leverschade die fataal kan zijn) en dat het bijgevolg belangrijk is om de ALT (SGPT) spiegels regelmatig te meten om de leverfunctie te controleren. De informatie die gegeven wordt in de Brochure voor Artsen moet informatie bevatten over dosisverlaging, stopzetting en wash-out procedures.*
- 2) ***Het geïdentificeerde risico op synergetische hepato-of hematotoxiciteit bij combinatietherapie met andere DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), bijv. Methotrexaat** (waaronder zeldzame gevallen van pancytopenie, leukopenie, eosinofilie en zeer zeldzame gevallen van agranulocytose).*
- 3) ***Dat er een risico op teratogeniciteit (ernstige geboortefwijkingen) bestaat** en dat een zwangerschap bijgevolg moet worden vermeden tot de plasmaspiegels van leflunomide een aangepast niveau hebben bereikt. Artsen en patiënten moeten ingelicht worden dat er een ad hoc adviesdienst beschikbaar is om informatie te geven over de laboratoriumtest voor bepaling van de plasmaspiegels van leflunomide.*
- 4) ***Het risico op infecties, met inbegrip van opportunistische infecties** (waaronder zeldzame gevallen van ernstige ongecontroleerde infecties (sepsis) die fataal kunnen zijn), en de contra-indicatie voor gebruik bij immunodepressieve patiënten.*
- 5) ***De noodzaak om patiënten te adviseren over de belangrijke risico's in associatie met de behandeling met Leflunomide en over aangepaste voorzorgen bij gebruik van het geneesmiddel.***

Om deze risico's te minimaliseren, is het noodzakelijk om de patiënten voor te lichten, een nauwgezette monitoring te verzekeren en de aanbevelingen in verband met de wash-out procedure op te volgen.

De volledige informatie voor het voorschrijven is te vinden in de momenteel goedgekeurde Samenvatting van de Productkenmerken van LEFLUNOMIDE SANDOZ (zie bijlage).

INFORMEREN VAN DE PATIENTEN

Vooraleer de behandeling met LEFLUNOMIDE SANDOZ te starten, gelieve u ervan te vergewissen dat de patiënten geïnformeerd werden over de belangrijke risico's die geassocieerd zijn met LEFLUNOMIDE SANDOZ en de nodige voorzorgen om deze risico's die geassocieerd zijn met LEFLUNOMIDE SANDOZ. In dit kader heeft de Houder van de vergunning voor het in de handel brengen een LEFLUNOMIDE SANDOZ PATIËNTENKAART opgesteld, naast het huidige veiligheidsdocument. Dit veiligheidsdocument dient met de patiënt te worden meegegeven. LEFLUNOMIDE SANDOZ PATIËNTENKAARTEN voor de patiënt kunnen bijbesteld worden m.b.v. het bestelformulier dat u in educatief pakket zal terugvinden.

ROUTINE BLOEDMONITORING

Omwille van het risico op hepato- en hematotoxiciteit (zie Tabellen hieronder), die in zeldzame gevallen ernstig of zelfs fataal kunnen zijn, is het essentieel om een nauwgezette monitoring van de leverparameters en een volledig bloedbeeld uit te voeren voor en tijdens de behandeling met LEFLUNOMIDE SANDOZ.

Meer informatie over het optreden van deze ongewenste effecten is beschikbaar in de Samenvatting van de productiekennmerken (zie bijlage).

De gelijktijdige toediening van LEFLUNOMIDE SANDOZ en hepatotoxische of hematotoxische DMARDs (bijv. methotrexaat) is niet aangeraden.

Monitoren van leverenzymen

LABORATORIUMTESTEN	FREQUENTIE
Op zijn minst moet ALT (SGPT) uitgevoerd worden	Voor het begin van de behandeling en om de 2 weken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling.
	Daarna, als stabiel, om de 8 weken.
Bevestigde ALT stijgingen	Dosisaanpassing/Stopzetting
Tussen 2-en 3-maal ULN*	Een dosisverlaging van 20 mg/dag tot 10 mg/dag kan toegestaan zijn voor continue toediening van LEFLUNOMIDE SANDOZ onder wekelijkse monitoring.
2- tot 3-maal ULN blijft bestaan ondanks dosisverlaging -of- > 3-maal ULN is aanwezig	STOP LEFLUNOMIDE SANDOZ Start een wash-out procedure (zie rubriek 'Wash-out procedure') en controleer de leverenzymen tot normalisatie

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

Hematologische monitoring

LABORATORIUMTEST	FREQUENTIE
Een volledig bloedbeeld, inclusief aantal leukocyten, leukocytendifferentiatie en aantal trombocyten.	Voor het begin van de behandeling en om de 2 weken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling.
	Daarna om de 8 weken.
Stopzetting	
Ernstige hematologische reacties, waaronder pancytopenie	STOP LEFLUNOMIDE SANDOZ en elke gelijktijdige myelosuppressieve behandeling Start een wash-out procedure (zie rubriek 'Wash-out procedure')

INFECTIES

De immunosuppressieve eigenschappen van LEFLUNOMIDE SANDOZ kunnen patiënten vatbaarder maken voor infecties, inclusief opportunistische infecties, en ze kunnen zelden aanleiding geven tot ernstige ongecontroleerde infecties (bijv. sepsis), evenals infecties die ernstig zijn van aard, zoals Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (PML).

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

Indien er ernstige, ongecontroleerde infecties optreden, kan het nodig zijn om de behandeling met leflunomide te staken en een wash-out procedure uit te voeren (zie rubriek 'Wash-out procedure').

LEFLUNOMIDE SANDOZ is gecontraïndiceerd bij

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


ZWANGERSCHAP

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, vrouwen die zwanger willen worden en mannen die vader willen worden, moeten worden geïnformeerd over het risico op geboortefwijkingen met LEFLUNOMIDE SANDOZ en de noodzaak om betrouwbare anticonceptie te gebruiken. Gelieve ook de maatregelen te bespreken die moeten gevolgd worden in geval van een onvoorziene zwangerschap tijdens de behandeling en na de stopzetting van de behandeling. Deze informatie moet gegeven worden vóór de behandeling, regelmatig tijdens de behandeling en na de behandeling.

Risico op geboortefwijkingen

Op basis van dieronderzoek wordt vermoed dat de actieve metaboliet van LEFLUNOMIDE SANDOZ, A771726, ernstige geboortefwijkingen kan veroorzaken in geval van toediening tijdens de zwangerschap. Bijgevolg is LEFLUNOMIDE SANDOZ gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Vrouwen

Status	Aanbevelingen
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd	Doeltreffende anticonceptie vereist tijdens de behandeling en gedurende tot 2 jaar na stopzetting van de behandeling.
Als de menstruatie te laat is of Als er een andere reden is om een zwangerschap te vermoeden	Voer ONMIDDELIJK een zwangerschapstest uit. Indien een zwangerschap wordt bevestigd: <ul style="list-style-type: none"> • STOP LEFLUNOMIDE SANDOZ • start een wash-out procedure (zie hieronder) • Meet de plasmaspiegels van A771726 (zie hieronder) • Bespreek de risico's van de zwangerschap met de patiënt
Vrouwen die zwanger willen worden 	<ul style="list-style-type: none"> • Bespreek de risico's van een zwangerschap met de patiënt en informeer haar over de vereiste wachttijd van 2 jaar na stopzetting van de behandeling vooraleer ze zwanger mag worden. Als deze wachttijd met gebruik van betrouwbare anticonceptie als niet haalbaar wordt beschouwd, kan het profylactisch instellen van een wash-out procedure aan te bevelen zijn. • Start een wash-out procedure (zie hieronder) Meet de plasmaspiegels van A771726 (zie hieronder)

○ Wash-out procedure

Start de wash-out procedure (zie rubriek 'Wash-out procedure') die toelaat om de wachttijd van 2 jaar te vermijden. Maar zowel colestyramine als actieve kool in poedervorm kunnen de absorptie van oestrogenen en progestagenen beïnvloeden; bijgevolg wordt het gebruik van andere anticonceptiemethoden dan orale anticonceptie aangeraden tijdens de volledige washout periode.

Als de wash-out procedure niet kan uitgevoerd worden, is een wachttijd van 2 jaar onder betrouwbare anticonceptie vereist na stopzetting van de behandeling vooraleer de patiënt zwanger mag worden.

○ Testen aan het einde van de washout periode

Twee aparte testen met een tussentijd 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 beide testen $> 0,02$ mg/L ($0,02$ µg/ml) zijn, moet er opnieuw een volledige wash-out procedure uitgevoerd worden, met 2 aparte testen om de 14 dagen.

Tussen het eerste optreden van een plasmaconcentratie lager dan 0.02 mg/ml en de bevruchting is een wachtperiode van anderhalve maand vereist.

Mannen

Aangezien er een risico bestaat op foetale toxiciteit die door de vader wordt overgebracht, moet tijdens de behandeling met LEFLUNOMIDE SANDOZ een betrouwbare anticonceptie gegarandeerd worden.

Voor mannen die vader willen worden, moet dezelfde procedure in acht worden genomen als deze die aanbevolen wordt bij vrouwen.

Tussen het eerste optreden van een plasmaconcentratie lager dan 0.02 mg/ml en de bevruchting is een wachtperiode van 3 maanden vereist.

Ad hoc adviesdienst en melden van bijwerkingen

Een ad hoc adviesdienst is beschikbaar om informatie te verstrekken over de testen van de leflunomide plasmaspiegels voor patiënten die behandeld worden met LEFLUNOMIDE SANDOZ. Adres van laboratorium bevoegd voor de analyse van het bloed op de actieve metaboliet van leflunomide, A771726

MVZ Dortmund Dr. Eberhard und Partner

Brauhausstr. 4

44137 Dortmund

Duitsland

Tel: 0231 · 95 72 - 0

Fax: 0231 · 57 98 34

info@labmed.de

Melden van bijwerkingen bij het gebruik van LEFLUNOMIDE SANDOZ:

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van LEFLUNOMIDE SANDOZ te melden aan het Belgisch Centrum voor geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH) van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en drie maal per jaar via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres FAGG-BCGH-Eurostation II-Victor Hortaplein 40/40-1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per email naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

WASH-OUT PROCEDURE

Men verwacht dat de plasmaspiegels van de actieve metaboliet van leflunomide, A771726, gedurende een lange periode hoger dan 0.02 mg/L blijven. Er wordt verwacht dat het ongeveer 2 jaar na het stopzetten van LEFLUNOMIDE SANDOZ zal duren vooraleer de concentratie onder de 0.02 mg/L zal dalen.

De wash-out procedure die in de tabel hieronder wordt beschreven, wordt aanbevolen om de eliminatie van A771726, dat snel moet geklaard worden uit het lichaam te versnellen.

FENOMENEN DIE LEIDEN TOT EEN WASH-OUT PROCEDURE	PROTOCOL WASH-OUT PROCEDURE
Ernstige hematologische en hepatische reacties	Na het stoppen van de behandeling met LEFLUNOMIDE SANDOZ:
Ernstige ongecontroleerde infecties (bijvoorbeeld sepsis)	<ul style="list-style-type: none"> • Colestyramine 8g 3-maal per dag (24g per dag) gedurende 11 dagen.
In geval van – geplande of niet geplande - zwangerschap	<p><i>Colestyramine dat in een dosis van 8 g 3-maal per dag gedurende 24 uur oraal werd toegediend aan drie gezonde vrijwilligers veroorzaakte een daling van de plasmaspiegels van de actieve metaboliet A771726 van circa 40% in 24 uur en van 49% tot 65% in 48 uur.</i></p>
Andere fenomenen die leiden tot een wash-out procedure: <ul style="list-style-type: none"> • Reacties ter hoogte van de huid en/of slijmvliezen (bijvoorbeeld ulceratieve stomatitis), met vermoeden van ernstige reacties zoals het Stevens Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse • Na stopzetting van LEFLUNOMIDE SANDOZ en een overschakeling op een ander DMARD (bijvoorbeeld methotrexaat) die de kans op additieve risico's kan verhogen • Voor om het even welke andere reden die een snelle eliminatie van de actieve metaboliet van LEFLUNOMIDE SANDOZ uit het lichaam vereist. 	<p style="text-align: center;">OF</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50g actieve kool in poedervorm 4-maal per dag (200g per dag) gedurende 11 dagen <p><i>De toediening van actieve kool (poeder waarvan een suspensie werd bereid) per os of via een maagsonde (50g elke 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.</i></p> <p>De duur van het wash-out protocol mag veranderd worden, in functie van de klinische of laboratorium variabelen.</p>

Afkorting:

ALT=alanine aminotransferase

(vroegere afkortingen:

- GPT=glutamaat pyruvaat transaminase)
- SGPT=serum glutamaat pyruvaat transaminase