

ARAVA®

leflunomid

Praktisk vejledning til læger – specifik sikkerhedsinformation

Arava® (leflunomid) er et "sygdomsmodificerende antirheumatisk middel" ("Disease Modifying Antirheumatic Drug, DMARD), der er indiceret til behandling af voksne patienter med aktiv rheumatoid artrit eller aktiv arthritis psoriatica.

Som en del af risikostyringsprogrammet for den europæiske registrering af Arava®, har indehaveren af markedsføringstilladelsen udviklet et undervisningsprogram, inklusiv denne brochure beregnet til læger der har udskrevet, eller vil udskrive, Arava®.

Dette undervisningsmateriale har til formål at minimere adskillige risici der er beskrevet i forbindelse med det europæiske risikostyringsprogram for Arava®.

De vigtigste risici du bør være opmærksom på når du udskriver Arava® omfatter:

- Risiko for hepatotoksicitet, inklusive meget sjældne tilfælde af alvorlig leverskade, der kan være dødelig.
- Risiko for hæmatotoksicitet, inklusive sjældne tilfælde af pancytopeni, leukopeni, eosinofili og meget sjældne tilfælde af agranulocytose.
- Risiko for infektioner inklusive sjældne tilfælde af alvorlige ukontrollerbare infektioner (sepsis), der kan være dødelige.
- Risiko for alvorlige misdannelser hos barnet, hvis stoffet blev administreret under graviditeten.

Rådgivning af patienter, omhyggelig monitorering og følgende anbefalinger vedrørende udvaskningsprocedure er påkrævet for at minimere disse risici.

Den komplette information vedrørende udskrivning er beskrevet i det sidst godkendte produktresumé for Arava® (se vedhæftede).

RÅDGIVNING AF PATIENTER

Før indledning af behandlingen med Arava er det vigtigt at sikre sig, at patienterne er blevet rådgivet om de væsentligste ulemper ved behandlingen og relevante forholdsregler til at mindske disse ulemper. Til dette formål har indehaveren af markedsføringstilladelsen udviklet en specifik informationsbrochure beregnet til patienter, i tillæg til denne sikkerhedsvejledning.

REGELMÆSSIG BLODPRØVEKONTROL

På grund af risikoen for hepato- og hæmotoksicitet, som i sjældne tilfælde kan blive alvorlig, eller endda dødelig (se nedenstående tabeller), er det afgørende at udføre omhyggelig kontrol af leverparametre og leukocytter/trombocytter før og under behandlingen med Arava®.

I produktresuméet findes mere information om forekomsten af disse bivirkninger.

Samtidig administration af Arava® og hepato- eller hæmotoksiske DMARD'er (f.eks. methotrexat) frarådes.

Kontrol af leverenzzymer

LABORATORIEPRØVER	HYPPIGHED
ALAT (SGPT) skal udføres.	Før opstart af behandlingen og hver 2. uge i løbet af de første 6 måneders behandling Derefter hver 8. uge, hvis patienten er stabiliseret
Forhøjet ALAT bekræftet	Dosisjustering/seponering
2x – 3x ULN*	Dosisreduktion fra 20mg/dag til 10 mg/dag kan gøre det muligt at fortsætte behandlingen med Arava® under ugentlig kontrol
2x – 3x ULN til trods for dosisreduktion - ELLER - >3x ULN	Seponering af behandling med Arava® Indledning af udvaskning (se afsnittet "Udvaskningsprocedure") og kontrol af leverenzzymer indtil normalisering

* Øvre normalområde

Hæmatologisk kontrol

LABORATORIEPRØVER	HYPPIGHED
Fuldt blodbillede inklusive differentialtælling og trombocytter	Før påbegyndelse af behandling og hver 2. uge i løbet af de første 6 måneders behandling Derefter hver 8. uge
Seponering	
Svære hæmatologiske reaktioner inklusive pancytopeni	Seponering af behandling med Arava og eventuelle samtidige knoglemarvsundertrykkende midler. Indledning af udvaskningsprocedure (se afsnittet "Udvaskningsprocedure").

Infektioner

Aravas® immunosuppressive effekter kan forårsage øget følsomhed for infektioner, inklusive opportunistiske infektioner, og kan i sjældne tilfælde forårsage alvorlige ukontrollerbare infektioner (f.eks. sepsis) såvel som infektioner af alvorlig karakter, såsom Progressiv Multifocal Leukoencefalopati (PML).

Patienter med tuberculinreaktivitet skal monitoreres nøje på grund af risikoen for tuberkulose.

I tilfælde af, at alvorlige ukontrollerbare infektioner skulle opstå, kan det være nødvendigt at afbryde behandlingen, og administrere en udvaskningsprocedure (se afsnittet "Udvaskningsprocedure").

Arava® er kontraindiceret ved:

- Patienter med alvorlige immunodefekte tilstande, f.eks. AIDS
- Patienter med alvorlige infektioner

GRAVIDITET

Kvinder i den fertile alder, kvinder der ønsker at blive gravide og mænd der ønsker at blive fader, skal informeres om risikoen for medfødte misdannelser med Arava®, samt om nødvendigheden af anvendelse af sikker kontraception.

Diskuter desuden forholdsreglerne i tilfælde af en utilsigtet graviditet under behandlingen, og efter behandlingens ophør. Denne information bør gives før behandlingen, regelmæssigt under behandlingen og efter behandlingen.

Risiko for medfødte defekter

Baseret på dyreundersøgelser, er der mistanke om, at den aktive metabolit af Arava®, A771726 kan medføre alvorlige medfødte defekter hvis Arava® gives under graviditeten. Arava® er derfor kontraindiceret ved graviditet.

Kvinder

STATUS	ANBEFALINGER
Fertile kvinder	Effektiv kontraception påkrævet under behandlingen, og op til 2 år efter seponering af behandlingen.
Forsinket menstruation uanset længde	Omgående graviditetstest
	I tilfælde af graviditet:

eller Andre grunde til mistanke om graviditet	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer behandlingen med Arava® • Start udvaskningsprocedure (se nedenfor) • Få bestemt plasmakoncentrationen af A771726 (se nedenfor) • Tal med patienten om risikoen ved graviditeten.
Kvinder der ønsker at blive gravide	<ul style="list-style-type: none"> • Tal med patienten om risikoen ved graviditeten, og informer hende om den påkrævede venteperiode på 2 år efter seponering af behandling, før hun må blive gravid. Hvis sikker prævention under denne venteperiode bliver betragtet som upraktisk, kan det være tilrådeligt at iværksætte en profylaktisk udvaskningsprocedure. • Start udvaskningsproceduren (se nedenfor) • Analysér plasmakoncentrationen af A771726 (nedenfor)

• Udvasningsprocedure

Start udvasningsproceduren (se afsnittet "Udvasningsprocedure"), som gør det muligt at undgå 2 års ventetid. Både colestyramin og aktivt kul i pulverform kan ændre absorptionen af østrogener og gestagener, og det anbefales derfor at skifte til anden prævention end orale kontrceptiva under hele udvasningsperioden.

Hvis udvasningsproceduren ikke kan udføres, skal kvinden vente i 2 år under brug af sikker kontrception efter seponering af behandlingen, før hun prøver at blive gravid.

• Test efter udvasningsperioden

Der skal udføres to separate test med mindst 14 dages interval.

- Hvis de to testresultater er < 0,02 mg/l (0,02 µg/ml), er der ikke behov for yderligere procedurer. Der skal gå mindst 1½ måned mellem det første resultat på < 0,02 mg/l og befrugtning.
- Hvis en af de to testresultater er >0,02 mg/l (0,02 µg/ml), skal udvasningsproceduren udføres igen, med to separate tests med 14 dages interval.

Der skal gå mindst 1½ måned mellem det første resultat på < 0,02 mg/l og befrugtning.

Mænd

Da der kan forekomme mandligt overført føtal toksicitet, skal mænd kunne garantere anvendelse af sikker kontrception under behandling med Arava.

Hos mænd der ønsker at få et barn, bør det overvejes at udføre samme udvaskningsprocedure som hos kvinder.

Der skal gå mindst 3 måneder mellem det første resultat på < 0,02 mg/l og befrugtning.

Ad hoc rådgivningsservice

En ad hoc rådgivningsservice er tilgængelig med det formål at stille information til rådighed om analysering af leflunomid-niveau i plasma hos patienter i behandling med Arava®. Kontakt venligst sanofi-aventis Denmark for at få mere information om denne service på telefonnummer: **45 16 70 00**

UDVASKNINGSPROCEDURE

Plasmaniveauerne for den aktive metabolit af leflunomide, A771726, kan forventes at være over 0,02 mg/L over en forlænget periodet. Koncentrationen kan forventes at falde til under 0,02 mg/L ca. 2 år efter seponering af behandling med Arava®.

Udvaskningsproceduren beskrevet i tabellen nedenfor anbefales for at accelerere eliminationen af A771726, når denne ønskes udskilt fra kroppen hurtigt.

HÆNDELSER DER DANNER GRUNDLAG UDVASKNINGSPROCEDURE	PROTOKOL FOR UDVASKNING
Svære hæmatologiske og hepatiske reaktioner	Efter seponering af Arava®:
Svære ukontrollerede infektioner (f.eks. sepsis)	<ul style="list-style-type: none">Colestyramin 8 g 3 gange daglig (24 g pr. dag) i 11 dage. <i>Colestyramin oralt administreret ved en dosis på 8 g, 3 gange daglig i 24 timer hos 3 raske forsøgspersoner sænkede plasmaniveauet af den aktive metabolit A771726 med ca. 40 % på 24 timer, og med 49 %- 65 % på 48 timer.</i>
Graviditet – planlagt eller ej	Eller
Andre hændelser der danner grundlag for udvaskningsprocedure <ul style="list-style-type: none">Hud- og/eller slimhindereaktioner (f.eks. ulcerativ stomatitis), med mistanke om svære reaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse.Efter seponering af behandlingen med Arava og skift til anden behandling (f.eks. med methotrexat), hvilket kan øge sandsynligheden for additiv risikoAndre årsager, der kræver hurtig elimination af Aravas aktive metabolit fra kroppen.	<ul style="list-style-type: none">50 g aktivt kul i pulverform 4 gange daglig (200 g pr. dag) i 11 dage. <i>Administration af aktivt kul (suspenderet pulver) oralt eller via nasogastrisk sonde (50 g hver 6. time i 24 timer) har vist at reducere plasmakoncentrationer af den aktive metabolit A771726 med 37 % på 24 timer og med 48 % på 48 timer.</i> <p>Varigheden af udvaskningsprotokollen kan ændres afhængig af kliniske variable eller laboratorievariable.</p>