

Aanvullende veiligheidsinformatie

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

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

Het educatieve materiaal heeft als doel een aantal risico's te minimaliseren die zijn geïdentificeerd in het kader van het Europese risk management plan dat is opgesteld voor leflunomide.

De belangrijkste risico's waar u zich van bewust dient te zijn bij het voorschrijven van leflunomide zijn onder andere:

- Risico op hepatotoxiciteit, waaronder in zeer zeldzame gevallen ernstige leverbeschadiging met mogelijk fatale afloop.
- Risico op hematotoxiciteit, waaronder in zeldzame gevallen pancytopenie, leukopenie, eosinofilie en in zeer zeldzame gevallen agranulocytose.
- Risico op infecties, waaronder in zeldzame gevallen ernstige, oncontroleerbare infecties (sepsis) die fataal kunnen aflopen.
- Risico op ernstige aangeboren afwijkingen, indien gebruikt tijdens zwangerschap.

Om deze risico's te minimaliseren is het nodig om patiënten goed te informeren, nauwgezet te monitoren en de aanbevelingen ten aanzien van de wash-out procedure te volgen.

De volledige informatie voor voorschrijvers is te vinden in de huidig goedgekeurde samenvatting van de productkenmerken van Arava® (zie bijlage).

PATIËNTENVOORLICHTING

Voor de start van de behandeling met leflunomide moeten de patiënten geïnformeerd worden over belangrijke risico's met betrekking tot de behandeling met leflunomide en over de juiste voorzorgsmaatregelen om deze risico's te minimaliseren. Met dit doel heeft de registratiehouder tevens een aanvullende patiëntenfolder ontwikkeld.

ROUTINE BLOEDCONTROLES

Vanwege het risico op hepato- en hematotoxiciteit, die in zeldzame gevallen ernstig kunnen zijn en zelfs fataal, is een zorgvuldige monitoring van de leverparameters en het bloedbeeld voor en tijdens de behandeling met leflunomide essentieel (zie tabel hieronder).

Meer informatie over het voorkomen van deze bijwerkingen is beschikbaar in de samenvatting van de productkenmerken.

Het wordt afgeraden om leflunomide tegelijk met hepatotxische of hematotxische DMARDs (bijvoorbeeld methotrexaat) toe te dienen.

Monitoring van leverenzymen

LABORATORIUMTESTEN	FREQUENTIE
Minimaal ALT (SGPT) bepaling	Voor start therapie en vervolgens elke 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling. Daarna, indien stabiel, elke 8 weken.
Bevestigde ALT stijgingen	Dosisaanpassingen/stopzetting
Tussen 2- en 3-maal ULN*	Een dosisverlaging van 20 mg per dag naar 10 mg per dag kan nodig zijn om toediening van Arava [®] te continueren, met wekelijkse controle.
2- tot 3-maal ULN blijft bestaan ondanks dosisverlaging - Of - >3-maal ULN is aanwezig	Stop met leflunomide Start een wash-out procedure (zie sectie 'Wash-out procedure') en controleer de leverenzymen tot normalisatie

* ULN: Upper Limit of Normal

Hematologische monitoring

LABORATORIUMTESTEN	FREQUENTIE
Een volledige bloedbeeldbepaling, inclusief aantal leukocyten, leukocytendifferentiatie en het aantal trombocyten.	Voor start therapie en vervolgens elke 2 weken gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling
	Daarna elke 8 weken
Stopzetting	
Ernstige hematologische reactie, 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 patiënten gevoeliger maken voor infecties, waaronder opportunistische infecties, en kunnen in zeldzame gevallen aanleiding geven tot ernstige, oncontroleerbare infecties (bijvoorbeeld sepsis) en tot infecties die ernstig zijn van aard, zoals Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (PML).

Patiënten met een tuberculine-reactie moeten zorgvuldig gecontroleerd worden vanwege het risico op tuberculose.

In het geval van ernstige oncontroleerbare infecties kan het nodig zijn de leflunomidebehandeling stop te zetten en een wash-out procedure te starten (zie sectie 'Wash-out procedure').

Leflunomide is gecontraïndiceerd bij:

- Patiënten met ernstige immunodeficientie, bijvoorbeeld bij AIDS.
- Patiënten met ernstige infecties.

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 metabooliet van leflunomide, A771726, ernstige aangeboren afwijkingen kan veroorzaken, indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. Daarom is leflunomide gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.

Vrouwen

STATUS	AANBEVELINGEN
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd	Doeltreffende anticonceptie tijdens de behandeling en tot twee jaar na het stoppen van de behandeling is vereist.
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. <ul style="list-style-type: none">▪ Stop met 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.	<ul style="list-style-type: none">▪ 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 onwenselijk 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)

- **Wash-out procedure**

Start de wash-out procedure (zie rubriek 'Wash-out procedure') die er voor zorgt dat de wachttijd 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 wachttijd van 2 jaar met gebruik van betrouwbare anticonceptie vereist, voordat de patiënt zwanger mag worden.

- **Testen aan het einde van de wash-out periode**

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 één van de testen een resultaat geeft > 0,02 mg/L (0,02 µg/mL), 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 wash-out 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 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

info.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.

GEBEURTENISSEN DIE LEIDEN TOT EEN WASH-OUT PROCEDURE	WASH-OUT PROCEDURE PROTOCOL
Ernstige hematologische- en hepatische reacties	Na het stoppen van de behandeling met leflunomide:
Ernstige oncontroleerbare infecties (bijvoorbeeld sepsis)	<ul style="list-style-type: none"> • Colestyramine 8 gram 3 maal daags (24 gram per dag) gedurende 11 dagen
Zwangerschap, gepland of niet.	<i>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.</i>
Ander gebeurtenissen die tot een wash-out procedure leiden: <ul style="list-style-type: none"> • Huid en/of slijmvliesreacties (bijvoorbeeld ulceratieve stomatitis), die ernstige reacties, zoals Stevens Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse, doen vermoeden • Na het stopzetten van leflunomide en een overstap naar een andere DMARD (bijvoorbeeld methotrexaat), wat de mogelijkheid tot additionele risico's kan vergroten. • Elke andere reden dat een snelle eliminatie van de actieve metaboliet van leflunomide uit het lichaam noodzakelijk maakt. 	<p style="text-align: center;">Of</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 gram actieve kool in poedervorm 4 maal daags (200 gram per dag) gedurende 11 dagen <p><i>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.</i></p> <p>De duur van het wash-out protocol kan veranderd worden afhankelijk van de klinische of laboratorium variabelen .</p>

ARAVA[®] SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Deze patiëntenfolder is ontwikkeld conform de huidige Arava® (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 kinderswens 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 voorzorgen nemen om zwangerschap te voorkomen, bijvoorbeeld door allebei betrouwbare anticonceptiemiddelen te 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 uitgesloten kan worden 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.