

ARAVA (leflunomid)

Särskild säkerhetsinformation till förskrivare

Arava (leflunomid) är ett immunomodulerande antireumatiskt läkemedel (DMARD; disease-modifying antirheumatic drug) indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit eller aktiv psoriasisartrit.

Som en del av den europeiska registreringen av Arava, omfattas den här produkten av en riskhanteringsplan (RMP – Risk Management Plan). Innehavaren av marknadsföringstillståndet har tagit fram ett informationsmaterial, vilket inkluderar denna säkerhetsinformation, som är till för läkare som förskriver eller kommer att förskriva Arava.

Denna information är tänkt att minimera flera av de risker som identifierats inom ramen för RMP som etablerats för Arava.

De viktigaste riskerna som du bör vara medveten om vid förskrivning av Arava omfattar:

- Risk för hepatotoxicitet, med mycket ovanliga fall av allvarlig leverskada som kan få dödlig utgång.
- Risk för hematotoxicitet, med ovanliga fall av pancytopeni, leukopeni, eosinofili och mycket ovanliga fall av agranulocytos.
- Risk för infektioner, med ovanliga fall av allvarliga okontrollerade infektioner (sepsis), vilka kan få dödlig utgång.
- Risk för allvarliga missbildningar vid administrering under graviditet.

Rådgivning till patienter, noggrann övervakning och hänsyn tagen till rekommendationer beträffande wash-out proceduren krävs för att minimera dessa risker.

En fullständig information tillhandahålls i den godkända produktresumén för Arava (bifogad).

Rådgivning till patienter

Innan behandlingen med Arava påbörjas skall patienten ha fått information och rådgivning angående de omfattande risker som en behandling med Arava innebär och lämpliga försiktighetsåtgärder för att minimera dessa risker. För detta ändamål har innehavaren av marknadsföringstillståndet utvecklat ett särskilt informationsblad för patienter, utöver denna säkerhetsinformation.

Rutinmässig monitorering av blodprover

Pga. av riskerna för hepatotoxicitet och hematotoxicitet, som i sällsynta fall kan vara allvarliga och även dödliga (se tabeller nedan), är det nödvändigt att en noggrann monitorering av leverparametrar och en komplett räkning av blodkroppar genomförs före och under behandlingen med Arava.

Mer information om uppkomsten av dessa biverkningar finns i produktresumén.

Samtidig administrering av Arava och hepatotoxiska eller hematotoxiska DMARD preparat (t ex metotrexat) tillråds inte.

Leverenzym monitorering

| Laboratorietester | Frekvens |
|--------------------------|--|
| Mätning av ALAT | Innan behandlingsstart samt varannan vecka under de första 6 månaderna av behandlingen |
| | Därefter, om stabilt, var 8e vecka |

| Bekräftad ALAT stegring | Dosjustering/Avbrytande av behandling |
|---|---|
| Mellan 2- och 3 gånger det övre normalvärdet | Dosreducering från 20 mg/dag till 10 mg/dag kan tillåta fortsatt behandling med Arava med en veckovis övervakning |
| 2-3 gånger det övre normalvärdet trots dosreducering eller, > 3 gånger det övre normalvärdet | Avbryt behandlingen med Arava Påbörja en wash-out procedur (se avsnitt "Wash-out procedur") och övervaka leverenzymmer till normalisering. |

Hematologisk monitorering

| Laboratorietester | Frekvens |
|--|---|
| Komplett blodstatus, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar och trombocyter | Innan behandlingsstart samt varannan vecka under de första 6 månaderna av behandlingen. |
| | Därefter var 8e vecka. |
| Avbrytande av behandling | |
| Allvarliga hematologiska reaktioner, inklusive pancytopeni | Avbryt behandlingen med Arava och andra myelosuppressiva behandlingar som tas samtidigt Starta en wash-out procedur (se avsnitt "Wash-out procedur") |

Infektioner

Arava har immunosuppressiva egenskaper som kan göra patienter mer infektionskänsliga, även för opportunistiska infektioner, och kan i sällsynta fall orsaka allvarliga okontrollerbara infektioner (t ex sepsis) men även svåra infektioner såsom Progressiv Multifokal Leukoencefalopati (PML).

Patienter med tuberkulinreaktivitet måste noggrant övervakas på grund av risken för tuberkulosreakivering.

Om svåra okontrollerbara infektioner uppstår kan det vara nödvändigt att avbryta leflunomidbehandlingen och starta en wash-out (se avsnitt "Wash-out procedur").

Arava är kontraindicerat hos:

- patienter med allvarliga immunbristsyndrom (t ex AIDS)
- patienter med allvarliga infektioner

Graviditet

Fertila kvinnor, kvinnor som önskar bli gravida och män som önskar skaffa barn, skall informeras om riskerna för missbildningar vid Aravabehandling samt vikten av att använda ett tillförlitligt preventivmedel.

Patienten skall informeras om vilka åtgärder som skall vidtas vid oplanerad graviditet som inträffar under behandlingen och efter behandlingens upphörande. Denna information bör ges före, under, samt efter behandlingen.

Risken för missbildningar

Baserat på djurstudier, misstänks den aktiva metaboliten av Arava, A771726, kunna ge upphov till allvarliga missbildningar när läkemedlet ges under graviditet. Därför är Arava kontraindicerat vid graviditet.

Kvinnor

| Status | Rekommendationer |
|--|---|
| Fertila kvinnor | Effektivt preventivmedel krävs under behandlingen och upp till 2 år efter behandlingens slut |
| Försenad menstruation eller någon annan anledning att misstänka graviditet | Ett graviditetstest skall göras omedelbart |
| | Vid en bekräftad graviditet: <ul style="list-style-type: none">- Avsluta Arava behandlingen- Starta en wash-out procedur (se nedan)- Utför en plasmanivåbestämning av A771726 (se nedan)- Diskutera riskerna med graviditeten med patienten. |
| Kvinnor som önskar bli gravida | <ul style="list-style-type: none">- Diskutera riskerna med en graviditet med patienten, och informera henne om att det krävs en vänteperiod på minst 2 år efter behandlingens slut innan befruktning. Om denna vänteperiod under vilken tillförlitliga preventivmedel skall användas, bedöms opraktisk, kan profylaktisk initiering av en wash-out procedur vara tillrådligt.- Starta wash-out proceduren (se nedan)- Utför en plasmanivåbestämning av A771726 (se nedan) |

Wash-out

Wash-out proceduren (se avsnitt "Wash-out procedur") gör att man kan undvika den 2 år långa vänteperioden efter behandlingens slut.

Både kolestyramin och aktivt kolpulver kan dock modifiera absorptionen av östrogen och progesteron, varför andra kontraceptionsmetoder än orala preventivmedel rekommenderas under hela wash-out perioden.

Om wash-out proceduren inte kan utföras krävs en vänteperiod på minst 2 år innan befruktning. Under denna period skall ett tillförlitligt preventivmedel användas.

Test i slutet av wash-out proceduren

Två separata blodprover med ett intervall på åtminstone 14 dagar måste utföras.

- Om båda testresultaten är < 0.02 mg/l, krävs inget ytterligare förfarande.
- Om något av testresultaten är > 0.02 mg/l, måste wash-out perioden genomföras igen, med två separata tester med 14 dagars intervall.

Mellan det första testresultatet < 0.02 mg/l, och befruktning krävs en vänteperiod på en och en halv månad.

Män

Eftersom det även finns en risk för manligt medierad fetal toxicitet, krävs tillförlitliga preventivmedel under Aravabehandlingen.

För män som önskar skaffa barn krävs samma wash-out procedur som rekommenderas för kvinnor.

Mellan det första testresultatet < 0.02 mg/l och befruktning krävs för män en vänteperiod på 3 månader.

Kompletterande rådgivning

För att erhålla information om mätning av leflunomidplasmanivåer hos patienter som behandlats med Arava, vänligen kontakta sanofi-aventis på telefonnummer 08-634 50 00, eller besök våran hemsida: www.sanofi-aventis.com

Wash-out procedur

Plasmanivåer av den aktiva metaboliten av leflunomide, A771726, kan förväntas ligga över 0,02 mg/l under en lång period. Koncentrationen kan förväntas minska till <0.02 mg/l ungefär 2 år efter att man upphört med Aravabehandlingen.

Wash-out perioden som beskriven i tabellen nedan, rekommenderas för att accelerera eliminationen av A771726 när det krävs en snabb utsöndring ur kroppen.

| Händelser som kräver en wash-out period | Wash-out periodens protokoll |
|---|---|
| Allvarliga hematologiska och hepatiska reaktioner | Efter att behandlingen med Arava stoppats: |
| Svåra och okontrollerade infektioner (t ex sepsis) | Kolestyramin 8 g 3 gånger dagligen (24 g per dag) i 11 dagar. |
| Graviditet - planerad eller oplanerad | Kolestyramin som ges oralt i en dos om 8 g 3 gånger dagligen under 24 timmar till 3 friska frivilliga minskade plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten A771726 med ungefär 40 % på 24 timmar och med 49 % till 65 % på 48 timmar. |
| Andra händelser som kan kräva en wash-out period: - Reaktioner i hud och/eller slemhinnor (t ex ulcerös stomatit) med misstanke om allvarliga reaktioner, såsom Steven Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys. - Efter Aravabehandlingens slut och övergång till ett annat DMARD (t ex metotrexat) vilket kan öka risken för additiva effekter - Andra anledningar som kräver snabb eliminering av den aktiva metaboliten av Arava från kroppen. | Eller 50 g av aktivt kolpulver 4 gånger dagligen (200 g per dag) i 11 dagar. Oral tillförsel av aktivt kol (suspension) eller via en nasogastrisk sond (50 g var 6e timme under 24 timmar), har visats minska plasmakoncentrationen av den aktiva metaboliten A771726 med 37 % på 24 timmar och med 48 % på 48 timmar) Wash-out periodens längd kan varieras beroende på kliniska och laboratoriska variabler. |