

ARAVA

leflunomide

Viktig sikkerhetsinformasjon for forskrivere

Viktig sikkerhetsinformasjon for forskrivere

Arava (leflunomid) er et sykdomsmodifiserende antireumatisk legemiddel (DMARD) indisert for behandling av voksne pasienter med aktiv revmatoid artritt eller aktiv psoriasisartritt.

Denne sikkerhetsinformasjonen for forskrivere er en del av den europeiske risikominimaliseringsplanen for produktet, og er laget for å minimalisere identifiserte risikoer ved bruk av Arava.

De viktigste risikoene man skal være oppmerksom på ved forskrivning av Arava er:

- Risiko for hepatotoksisitet, inkludert svært sjeldne tilfeller av alvorlig leverskade som kan være fatale
- Risiko for hematotoksisitet, inkludert sjeldne tilfeller av pancytopeni, leukopeni, eosinofili og svært sjeldne tilfeller av agranulocytose
- Risiko for infeksjoner, inkludert sjeldne tilfeller av alvorlige ukontrollerbare infeksjoner (sepsis) som kan være fatale
- Risiko for alvorlig fosterskade ved bruk under graviditet

For å minimalisere disse risikoene er veiledning av pasienter, nøye kontroll og oppfølging, og oppfølging av anbefalingene for utvaskingsprosedyren nødvendig.

Fullstendig preparatomtale er vedlagt.

VEILEDNING AV PASIENTER

Pasienter må informeres om de viktige risikoene forbundet med behandling med Arava, og tiltakene som reduserer disse risikoene før oppstart av behandling med Arava. Sanofi har laget en pasientinformasjon til dette formålet.

RUTINEMESSIGE BLODPRØVER

Grunnet risiko for hepato- og hematotoksisitet, som i sjeldne tilfeller kan være alvorlige eller til og med fatale (se tabell under), er nøye kontroll av leverfunksjon og antall blodceller viktig før og under behandling med Arava. Se preparatomtalen for mer informasjon om disse bivirkningene.

Samtidig behandling med Arava og hepatotoksiske eller hematotoksiske DMARDs, som f.eks. metotreksat, er ikke anbefalt.

Kontroll av leverenzzymer

LABORATORIEPRØVER	HYPPIGHET
ALAT måles som et minimum	Før oppstart av behandling og deretter hver 2. uke de første 6 månedene av behandlingen
	Deretter hver 8. uke hvis stabil
Forhøyet ALAT bekreftet	Dosejustering/seponering
2-3 ganger øvre normalnivå	Aravabehandling kan fortsette hvis dosen reduseres fra 20 mg/døgn til 10 mg/døgn og kontroller foretas ukentlig
2-3 ganger øvre normalnivå vedvarer til tross for dosereduksjon eller > 3 ganger øvre normalnivå	Seponer Arava Gjennomfør utvaskingsprosedyren og kontroller leverenzymnivåene til de er normale

Hematologisk kontroll

LABORATORIEPRØVER	HYPPIGHET
En fullstendig blodcelletelling med differensialtelling av hvite blodlegemer og blodplater	Før oppstart av behandling og deretter hver 2. uke de første 6 månedene av behandlingen
	Deretter hver 8. uke
Seponering	
Alvorlige hematologiske reaksjoner, inkludert pancytopeni	Seponer Arava og annen samtidig myelosuppressiv behandling, og gjennomfør utvaskingsprosedyren

INFEKSJONER

Aravas immunsuppressive egenskaper kan gjøre pasienter mer mottagelige for infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner, og kan i sjeldne tilfeller være årsak til alvorlige ukontrollerte infeksjoner som f.eks. sepsis, i tillegg til andre alvorlige infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati.

Pasienter med positiv tuberkulinprøve må følges nøye opp pga. risiko for tuberkulose.

Hvis alvorlige ukontrollerbare infeksjoner oppstår kan det være nødvendig å seponere Arava og gjennomføre utvaskingsprosedyren. Se avsnittet "Utvaskingsprosedyre".

Arava er kontraindisert hos:

- Pasienter med alvorlig nedsatt immunforsvar, for eksempel AIDS
- Pasienter med alvorlige infeksjoner

Versjon mars 2015.

GRAVIDITET

Kvinner som kan bli gravide, kvinner som ønsker å bli gravide og menn som ønsker å bli fedre må informeres om risikoen for fosterskade ved bruk av Arava, og nødvendighetene av å bruke sikker prevensjon. Det må også gis informasjon om hvordan man skal følge opp en ikke-planlagt graviditet under og etter behandling med Arava. Denne informasjonen bør gis før behandling, regelmessing under behandlingen og også etter at behandlingen evt. er avsluttet.

Risiko for fosterskader

Den aktive metabolitten av leflunomid, A771726, mistenkes å forårsake alvorlige fosterskader ved bruk under graviditet, basert på dyreforsøk. Arava er kontraindisert ved graviditet.

Kvinner

STATUS	ANBEFALINGER
Kvinner som kan bli gravide	Sikker prevensjon er påkrevd under behandling og inntil 2 år etter avsluttet behandling
Ved forsinket menstruasjon	Umiddelbar graviditetstesting
eller	Ved bekreftet graviditet:
Annen grunn til å mistenke graviditet	<ul style="list-style-type: none">• Seponer Arava• Gjennomfør utvaskingsprosedyren (se under)• Analyser plasmanivå av A771726 (se under)• Diskuter risikoen ved svangerskapet med pasienten
Kvinner som ønsker å bli gravide	<ul style="list-style-type: none">• Diskuter risikoen ved svangerskapet med pasienten, informer henne om den påkrevde ventetiden på 2 år etter avsluttet behandling før graviditet. Hvis 2 års venting med sikker prevensjon ikke er ønskelig, kan en utvaskingsprosedyre vurderes• Gjennomfør utvaskingsprosedyren (se under)• Analyser plasmanivå av A771726 (se under)

• Prosedyre for utvasking

Start utvaskingsprosedyren (se hovedavsnittet "Utvaskingsprosedyre") som gjør at man unngår en ventetid på 2 år. Både kolestyramin og aktivt kull kan endre absorpsjonen av østrogener og progestogener. Derfor anbefales en annen prevensjonsmetode enn orale antikonseptiva under utvaskingsperioden.

Dersom utvaskingen ikke kan gjennomføres, er en ventetid på 2 år med bruk av sikker prevensjon nødvendig før graviditet.

• Prøvetaking etter utvasking

Kontroller plasmakonsentrasjonen av aktiv metabolitt 2 ganger med minst 14 dagers mellomrom.

Hvis de 2 prøveresultatene er $< 0,02$ mg/L ($0,02$ µg/ml) er ikke flere utvaskinger nødvendig. En periode på halvannen måned mellom den første målingen på $< 0,02$ mg/L og befruktning er nødvendig.

Hvis resultatet av en av prøvene er $> 0,02$ mg/L ($0,02$ µg/ml) må en fullstendig utvaskingsprosedyre gjennomføres igjen, med påfølgende 2 separate prøver med 14 dagers mellomrom. Det skal gå minst halvannen måned mellom første måling av plasmakonsentrasjon under $0,02$ mg/L og befruktning.

Menn

Da det er mulighet for fosterskader som skyldes mannen, skal sikker prevensjon brukes under behandling med Arava.

Det bør vurderes om menn som ønsker å bli fedre skal gjennomgå samme utvaskingsprosedyre som er anbefalt for kvinner.

Mellom første måling av plasmakonsentrasjon under $0,02$ mg/l og befruktning skal det gå minst 3 måneder.

UTVASKINGSPROSEDYRE

Plasmanivåene av den aktive metabolitten av leflunomid, A771726, kan ventes å være over 0,02 mg/L i en lang periode. Konsentrasjonen kan forventes å synke til under 0,02 mg/L omtrent 2 år etter avsluttet behandling. Utvaskingsprosedyren som er beskrevet i tabellen under er anbefalt når det er behov for å eliminere A771726 raskere.

SITUASJONER DER UTVASKING ER NØDVENDIG	GJENNOMFØRING AV UTVASKINGSPROSEDYREN
Alvorlige hematologiske eller hepatiske reaksjoner	Etter seponering av Arava:
Alvorlige ukontrollerbare infeksjoner (f.eks. sepsis)	8 g kolestyramin 3 ganger daglig (24 g per døgn) i 11 dager
Graviditet – planlagt eller ikke-planlagt	
<p>Andre hendelser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaksjoner i hud eller slimhinner (f.eks. stomatitt med sår) som gir mistanke om alvorlige bivirkninger, som Stevens-Johnson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse • Etter seponering av Arava og bytte til annet DMARD (f.eks. metotreksat) som kan øke muligheten for tilleggsrisiko • Andre årsaker som gir behov for rask eliminering av den aktive metabolitten av Arava 	<p><i>Kolestyramin gitt oralt i en dose på 8 g 3 ganger daglig i løpet av 24 timer til 3 friske frivillige senket plasmakonsentrasjonen av den aktive metabolitten A771726 med ca. 40% i løpet av 24 timer og med 49 % til 65 % i løpet av 48 timer.</i></p> <p>Eller</p> <p>50 g aktivt kull 4 ganger daglig (200 g per dag) i 11 dager</p> <p><i>Administrering av aktivt kull oralt eller via sonde (50 g hver 6. time i 24 timer) har vist å redusere plasmakonsentrasjonene av den aktive metabolitten A771726 med 37 % i løpet av 24 timer og med 48 % i løpet av 48 timer.</i></p> <p>Varigheten av utvaskingen kan endres ut fra kliniske forhold eller laboratorieverdier.</p>

Medisinsk informasjon

Ta gjerne kontakt med sanofi-aventis Norge AS ved spørsmål om testing av plasmakonsentrasjoner ved bruk av Arava. Ved ønske om graviditet eller ved ikke-planlagt graviditet, dekkes kostnader ved plasmakonsentrasjonsmålingen av sanofi. Dette gjelder kun for denne indikasjonen.

Telefon: 469 18 001 (klokken 10 - 14)

E-post: medinfo-norge@sanofi.com

Melding av bivirkninger

Mistenkte bivirkninger meldes på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.

sanofi-aventis Norge AS
Postboks 133
1325 Lysaker
Telefon: 67107100

sanofi