



*De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in handel brengen van het geneesmiddel Arava®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Arava® te waarborgen (RMA versie 07/2018).*

**ARAVA®**  
*leflunomide*

## Brochure voor Artsen



*De actieve metabooliet van leflunomide A771726 veroorzaakt waarschijnlijk ernstige aangeboren afwijkingen indien het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap. Arava is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap. Vruchtbare vrouwen moeten effectieve contraceptie gebruiken tijdens en tot 2 jaar na de behandeling.*

*Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP vooraleer Arava® voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".*

## INLEIDING

Arava® (leflunomide) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met

- Actieve reumatoïde artritis als een 'disease-modifying antirheumatic drug' (DMARD)
- Actieve artritis psoriatica.

Recente of gelijktijdige behandeling met hepatotoxische of hematotoxische DMARDs (b.v. methotrexaat) kan leiden tot een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen. Derhalve dient het starten van een behandeling met leflunomide 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, mogelijk leiden tot additieve risico's op bijwerkingen zelfs gedurende lange tijd na het overschakelen.

In het kader van de Europese registratie van Arava® en het risicomanagement plan van dit product, heeft de Houder van de vergunning voor het in de handel brengen een educatief programma ontwikkeld, waaronder deze brochure voor artsen die Arava® voorschreven of zullen voorschrijven.

## INFORMEREN VAN DE PATIËNTEN

Vooraleer de behandeling met Arava® te starten, gelieve u ervan te vergewissen dat de patiënten geïnformeerd werden over de belangrijke risico's die geassocieerd zijn met Arava® en de nodige voorzorgen om deze risico's te minimaliseren.

## ROUTINE BLOED MONITORING

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

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

Gelijktijdige toediening van hepatotoxische of hematotoxische DMARDs (b.v. methotrexaat) wordt niet aangeraden.

### Monitoring 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 Arava® onder wekelijkse monitoring
2- tot 3-maal ULN blijft bestaan ondanks dosisverlaging - of - > 3-maal ULN is aanwezig	Stop Arava® Start een wash-out procedure (zie rubriek 'Wash-out procedure') en controleer de leverenzymen tot normalisatie

\* ULN: Upper Limit of Normal (bovengrens van normale waarden)

### Hematologische monitoring

LABORATORIUMTESTEN	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 Arava® en elke gelijktijdige myelosuppressieve behandeling Start een wash-out procedure (zie rubriek 'Wash-out procedure')

## INFECTIES

De immunosuppressieve eigenschappen van Arava® 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 zorgvuldig gecontroleerd worden vanwege het risico van 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').

Arava® is daarom gecontraïndiceerd bij:

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

## ZWANGERSCHAP



Gelieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd, vrouwen die zwanger willen worden en mannen die vader willen worden, te informeren over het risico op geboortefwijkingen met Arava® 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 voor de behandeling, regelmatig tijdens de behandeling en na de behandeling.

### Risico op geboortefwijkingen

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

### Vrouwen

STATUS	AANBEVELINGEN
Vrouwen in de vruchtbare leeftijd	Doeltreffende anticonceptie vereist tijdens de behandeling en 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 onmiddellijk een zwangerschapstest uit  Indien zwangerschap wordt bevestigd: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Stop Arava®</li><li>▪ Start een wash-out procedure (zie hieronder)</li><li>▪ Meet de plasmaspiegels van A771726 (zie hieronder)</li><li>▪ Bespreek de risico's van de zwangerschap met de patiënt</li></ul>
Vrouwen die zwanger willen worden	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 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.</li><li>▪ Start een wash-out procedure (zie hieronder)</li><li>▪ Meet de plasmaspiegels van A771726 (zie hieronder)</li></ul>

## ○ 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 contraceptiva aangeraden tijdens de volledige wash-out 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 wash-out 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/l 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 Arava® 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/l en de bevruchting is een wachtperiode van 3 maanden vereist.

## 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 stoppen van Arava® zal dalen vooral 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	<p>Na het stoppen van de behandeling met Arava®:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Colestyramine 8 g 3-maal per dag (24 g per dag) gedurende 11 dagen</li> </ul> <p><i>Colestyramine dat in een dosis van 8 g 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></p> <p>Of</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>50 g actieve kool in poedervorm 4-maal per dag (200 g per dag) gedurende 11 dagen</li> </ul> <p><i>De toediening van actieve kool (poeder waarvan een suspensie werd bereid) per os of via een maagsonde (50 g 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 mag veranderd worden in functie van de klinische of laboratorium variabelen</p>
Ernstige ongecontroleerde infecties (bijv. sepsis)	
In geval van – geplande of niet geplande - zwangerschap	
<p>Andere fenomenen die leiden tot een wash-out procedure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reacties ter hoogte van huid en/of slijmvliezen (bijv. ulceratieve stomatitis), met vermoeden van ernstige reacties, zoals Stevens Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse</li> <li>Na stopzetting van Arava® en een overschakeling op een andere DMARD (bijv. methotrexaat) die de kans op additieve risico's kan verhogen</li> <li>Voor om het even welke andere reden die een snelle eliminatie van de actieve metaboliet van Arava® uit het lichaam vereist</li> </ul>	

### Ad hoc adviesdienst

Een ad hoc adviesdienst is beschikbaar om informatie te verstrekken over de testen van de leflunomide plasmaspiegels voor patiënten die behandeld worden met Arava®. Voor meer informatie over deze adviesdienst, gelieve contact op te nemen met de Dienst Medische Informatie van Sanofi Belgium op het nummer +32 2 7105400 (24/7) of via e-mail naar [info.belgium@sanofi.com](mailto:info.belgium@sanofi.com).

### Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Arava® te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via [www.geleficke.be](http://www.geleficke.be) of via de "papierene gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adversedrugsreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugsreactions@fagg-afmps.be).

U kan eveneens de dienst farmacovigilantie van Sanofi Belgium hierover informeren op het nummer +32 2 710 54 00 (24/7) of via e-mail naar [pharmacovigilance.belgium@sanofi.com](mailto:pharmacovigilance.belgium@sanofi.com).

*Mocht u vragen hebben of bijkomende exemplaren van dit document wensen, aarzel dan niet de dienst Medische Informatie van Sanofi Belgium op het algemeen nummer +32 2 710 54 00 te contacteren.*

*U kan dit document eveneens rechtstreeks downloaden via [www.fagg.be](http://www.fagg.be) → Tab bovenaan "Informatie voor professionelen" → Goedgekeurde RMA-Materialen.*