

Circulairebrief aan 201 reumatologen

cc:

E. Hoedemaker

N. Smilde

S. van der Linden

M. Maas

Y. de Ryck

A. Kievid

T. van der Meulen

Z. Koreck

J. Schieving

Onze ref.: .HH/arp.01.083

Doorkiesnr.: 033 25 33 911

Fax: 033 25 35 017

E-mail: eric.hoedemaker@aventis.com

ARAVA^â: BELANGRIJKE NIET-COMMERCIELE MEDEDELING

Hoevelaken, 7 maart 2001

**Betreft: Belangrijke veiligheidsinformatie over leflunomide (Arava®):
meldingen van heftige en ernstige leverreacties**

Geachte,

Hierbij informeren wij u over belangrijke nieuwe post-marketing veiligheidsinformatie van Arava® (leflunomide). Arava® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met actieve reumatoïde artritis als een 'disease modifying antirheumatic drug' (DMARD).

De nieuwe informatie betreft additionele gegevens over ernstige leverreacties die recentelijk zijn gemeld tijdens het gebruik van Arava® (leflunomide), namelijk: zeldzame gevallen van lever-beschadigingen, zoals hepatitis, geelzucht / cholestase en zeer zelden leverfalen en acute levernecrose met mogelijk fatale afloop. Hoewel er in veel gevallen bijkomende factoren waren (bv. gelijktijdige behandeling met hepatotoxische medicatie zoals methotrexaat en / of ziektebeelden), kan een causaal verband met Arava® niet worden uitgesloten. In overeenstemming met de European Medicines Evaluation Agency (EMA) worden deze gevallen opgenomen in de IB1 tekst (samenvatting van de productkenmerken) en de patiëntenbijsluiter. Tevens komt er een striktere aanbeveling voor het controleren van de leverenzymen.

Op basis van deze informatie, vragen wij u de volgende aanbevelingen strikt op te volgen bij de behandeling met leflunomide:

- **Leflunomide is gecontra-indiceerd bij patienten met leverinsufficiëntie.**
- **Zeldzame gevallen van ernstige leverbeschadiging, waaronder ook gevallen met een fatale afloop, zijn tijdens de behandeling met leflunomide gerapporteerd. De meeste van deze gevallen traden binnen de eerste zes maanden van de behandeling op. In veel gevallen was er sprake van comedatie met andere hepatotoxische geneesmiddelen. Het wordt noodzakelijk geacht de aanbevelingen voor controle te volgen. (zoals beschreven in bijgevoegd schema en in de IB1 tekst, zie sectie 4.4).**

- **Gelijktijdige behandeling met methotrexaat en/of andere hepatotoxische geneesmiddelen wordt niet aangeraden**
- **ALT (SGPT) moet vòòr het starten van de behandeling worden gecontroleerd, gedurende de eerste zes maanden van de behandeling maandelijks of vaker en daarna iedere 8 weken.**
- **Bij ALT (SGPT) verhogingen van twee- tot driemaal de bovengrens van de normaalwaarden, kan met een dosisverlaging van 20 mg naar 10 mg de toediening van leflunomide worden voortgezet en moet een wekelijkse controle uitgevoerd worden. Als ALT (SGPT) verhogingen van meer dan tweemaal de bovengrens van de normaalwaarden aanhouden of als ALT waarden hoger dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarden zijn, moet met leflunomide worden gestopt en een wash-out procedure worden gestart.**
- **Als een ernstige bijwerking van leflunomide optreedt, of als er een andere reden is om de actieve metaboliet snel uit het lichaam te klaren (bv. een gewenste of onbedoelde zwangerschap, overschakelen op andere hepatotoxische DMARD zoals methotrexaat), dienen de washout en controle procedures te worden gevolgd (zoals samengevat in de toegevoegde tabellen en in de IB1 tekst).**
- **Als er moet worden overgeschakeld van leflunomide naar een andere hepatotoxische DMARD, dienen de wash-out en controle procedures strikt gevolgd te worden.**

Verder willen wij u wijzen op de bestaande voorschriften in de IB1 tekst met betrekking tot de Contra-indicaties, Speciale Waarschuwingen voor gebruik, Interacties en Bijwerkingen. Bijgaand treft u de aangepaste IB1 tekst en bijsluiters aan van Arava® 20 mg. De teksten voor de overige sterkten, 10 en 100 mg, zijn op dezelfde wijze aangepast.

Leflunomide dient met voorzichtigheid te worden gebruikt en vereist strikte handhaving van de aanbevelingen voor monitoring, zoals toegevoegd in de aangepaste IB1 tekst.

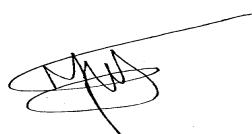
Voor het snel onderkennen van nieuwe mogelijke bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. U kunt in Nederland vermoede bijwerkingen van Arava melden bij de Stichting Lareb met het formulier dat u o.a. op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of bij Aventis Pharma B.V.; mevrouw S. van der Linden (tel. 033-25 33 911 / fax 033 - 25 80 234 of per email: solange.vanderlinden@aventis.com)

Bij eventuele vragen kunt u uiteraard altijd contact met ons opnemen.

In het vertrouwen u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd, tekenen wij met vriendelijke groet,



H.G.J. Hoedemaker, arts
Medical Director



mevr. N. Smilde, apotheker
Regulatory Affairs Manager

Bijl.

Samenvatting van de leverenzymencontrole- en washout procedures

Tabel 1: Leverenzymen controle van patiënten behandeld met leflunomide (Arava)

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Routine controle van ALT (SGPT) | <ul style="list-style-type: none">- vòòr het starten van de behandeling- maandelijks of vaker gedurende de eerste 6 maanden- daarna iedere 8 weken |
| ALT (SGPT) tussen 2- and 3- ULN | <ul style="list-style-type: none">- met een dosisverlaging van 20 mg naar 10 mg kan de behandeling met leflunomide worden voortgezet.- controle iedere week. |
| ALT (SGPT) > 3- ULN of Aanhoudende verhoging van meer dan 2- ULN | <ul style="list-style-type: none">- Leflunomide behandeling moet GESTAAKT worden- Een washout procedure dient gestart te worden (Colestyramine dient te worden toegediend). |

(ULN= upper limit normal)

Tabel 2: Wash-out procedure

Colestyramine 8 g wordt 3 maal daags toegediend. Als alternatief kan 50 g actieve kool in poedervorm 4 maal daags worden toegediend. De duur van de volledige wash-out is doorgaans 11 dagen. De duur kan worden aangepast afhankelijk van klinische- of laboratorium variabelen

Tabel 3: Omstandigheden waarin een wash-out procedure moet worden uitgevoerd

- Overschakelen van leflunomide naar een andere DMARD (b.v. methotrexaat).
- Bij ernstige bijwerkingen (b.v. hepatotoxiciteit, hematotoxiciteit of allergische reacties).
- Bij een gewenste of onbedoelde zwangerschap (naast andere maatregelen zoals vermeld in Ib1-tekst).
- Als voor enige andere reden A771726 (de actieve metabooliet van leflunomide) snel uit het lichaam moet worden verwijderd.