



Erityisturvallisuustiedote

Arava[™] (leflunomidi) on tautiprosessia hidastava antireumaattinen lääke (DMARD), joka on tarkoitettu aikuisten aktiivista nivelreumaa tai aktiivista nivelpsoriaasia sairastavien potilaiden hoitoon.

Osana Arava[®]:n myyntilupaa Euroopassa ja tuotteen riskien hallitsemiseksi myyntiluvan haltija on laatinut Arava[®]:a määränneille tai määrääville lääkäreille koulutusohjelman, joka sisältää tämän esitteen.

Koulutusmateriaalin tarkoituksena on minimoida useat Arava[®]:n eurooppalaiseen riskinhallintasuunnitelmaan kirjatut riskit.

Tärkeimmän riskit, jotka Arava[®]:a määräävien lääkäreiden tulee tietää, ovat:

- Hepatotoksisuus, johon voi hyvin harvinaisissa tapauksissa liittyä vakavia, jopa fataaleja maksavaurioita
- Hematotoksisuus, johon voi harvinaisissa tapauksissa liittyä pansytopenia, leukopenia, eosinofilia ja hyvin harvinaisissa tapauksissa agranulosytoosi
- Infektiot, jotka voivat harvinaisissa tapauksissa olla vakavia, kontrolloimattomia ja jopa fataaleja (sepsis)
- Vakavat sikiövauriot, jos lääkettä otetaan raskauden aikana.

Näiden riskien minimointi edellyttää potilaiden ohjeistamista, huolellista seuranta ja lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmästä (wash-out) annettujen suositusten noudattamista.

Täydelliset tuotetiedot on annettu hyväksytyssä Arava[®]:n valmisteyhteenvedossa (ks. liite).

POTILAIEN OHJEISTUS

Ennen Arava[®]-hoidon aloittamista on varmistettava, että potilas on tietoinen Arava[®]-hoitoon liittyvistä merkittävistä riskeistä ja niiden minimointiin tarvittavista toimenpiteistä. Tätä tarkoitusta varten myyntiluvan haltija on laatinut tämän turvallisuustiedotteen lisäksi erityistiedotteen potilaille.

SÄÄNNÖLLINEN VERIARVOJEN SEURANTA

Koska riskinä on joissakin tapauksissa vakava, jopa fataali (ks. taulukko alla) hepato- ja hematotoksisuus, potilaan maksa-arvoja ja verisolujen määrää on ehdottomasti seurattava tarkasti ennen Arava[®]-hoitoa ja hoidon aikana.

Lisätietoja näiden haittavaikutusten esiintymisestä on annettu valmisteyhteenvedossa.

Arava[®]:n ja hepatotoksisten tai hematotoksisten DMARD-lääkkeiden (esim. metotreksaatti) samanaikaista käyttöä ei suositella.

Maksaentsyymien seuranta

LABORATORIOKOKKEET	TIHEYS
Vähintään ALAT (SGPT) -testaus	Ennen hoidon aloittamista ja 2 viikon välein ensimmäisen 6 kuukauden aikana. Tämän jälkeen 8 viikon välein, mikäli potilaan arvot ovat vakaat.
Todetut ALAT-nousut	Annoksen säätäminen/Lopetus
2 – 3-kertainen ULN*	Annoksen vähentäminen 20 mg:n päiväannoksesta 10 mg:n päiväannokseen saattaa mahdollistaa Arava [®] -hoidon jatkamisen viikoittain seurattuna.
2 – 3-kertainen ULN jatkuu annostuksen vähentämisestä huolimatta – Tai – >3-kertainen ULN-arvo	Arava [®] :n käyttö lopetetaan Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out) käynnistetään (ks. kappale Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out)) ja maksaentsyymejä seurataan, kunnes ne ovat normalisoituneet*.

* ULN: Normaali yläraja

Hematologinen seuranta

LABORATORIOKOKKEET	TIHEYS
Täydellinen verenkuvaa mukaan lukien valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutalet	Ennen hoidon aloittamista ja 2 viikon välein ensimmäisen 6 kuukauden aikana. Tämän jälkeen 8 viikon välein.
Lopettaminen	
Vakavat hematologiset reaktiot, pansytopenia mukaan lukien	Arava [®] -hoito ja mahdollinen muu myelosuppressiivinen hoito lopetetaan. Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out) käynnistetään (ks. kappale Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out)).

INFEKTIOT

Arava[®]:n immunosuppressiiviset ominaisuudet voivat aiheuttaa potilaille infektiokerkkyyttä, opportunistiset infektiot mukaan lukien, ja seurauksena voi joissakin harvoissa tapauksissa olla vakavia kontrolloimattomia infektioita (esim. sepsis) sekä luonteeltaan vaikeita infektioita, kuten progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML).

Tuberkuliinireaktiivisia potilaita on seurattava tarkasti tuberkuloosiriskin vuoksi.

Mikäli potilaalle ilmaantuu vakavia kontrolloimattomia infektioita, voi olla välttämätöntä keskeyttää leflunomidihoito ja aloittaa lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out) (ks. kappale Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out)).

Arava[®] on vasta-aiheista potilaille, joilla on:

- Vaikea immuunivajavuustila, esim. AIDS
- Vakavia infektioita

RASKAUS

Synnytysissä oleville naisille, raskautta suunnitteleville naisille ja isäksi haluaville miehille on kerrottava Arava[®]-hoitoon liittyvästä sikiövaurioriskistä ja luotettavan ehkäisyn välttämättömyydestä.

Näiden potilaiden kanssa tulee keskustella myös tarvittavista toimenpiteistä hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen tapahtuvan ei-toivotun raskauden yhteydessä. Nämä tiedot tulee antaa potilaalle ennen hoidon aloittamista, säännöllisesti hoidon aikana sekä hoidon päättymisen jälkeen.

Sikiövaurioiden riski

Arava[®]:n aktiivisen metaboliitin A771726:n epäillään eläinkokeiden perusteella aiheuttavan vakavia sikiövaurioita raskauden aikana käytettynä. Tämän vuoksi Arava[®] on vasta-aiheinen raskauden aikana.

Naiset

STATUS	SUOSITUKSET
Synnytysissä olevat naiset	Tehokasta ehkäisyä tarvitaan hoidon aikana ja jopa 2 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen
Kuukautisten myöhästyminen Tai Muu epäily raskaudesta	Raskaustesti on suoritettava välittömästi Mikäli raskaus todetaan: <ul style="list-style-type: none">Arava[®]:n käyttö lopetetaanLääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä aloitetaan (wash-out) (ks. alla)A771726-pitoisuus plasmassa mitataan (ks. alla)Keskustellaan raskauden riskeistä potilaan kanssa
Raskautta suunnittelevat tai haluavat naiset	<ul style="list-style-type: none">Potilaan kanssa on keskusteltava raskauden riskitekijöistä ja hänelle on kerrottava, että hoidon lopettamisen jälkeen on odotettava 2 vuotta ennen raskaaksi tuloa. Mikäli tämä odotusaika luotettavaa ehkäisyä käyttämällä todetaan epäkäytännölliseksi, voidaan suositella lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmää (wash-out) profylaktisesti.Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out) aloitetaan (ks. alla)A771726-pitoisuus plasmassa mitataan (ks. alla)

○ Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out)

Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmän (wash-out) avulla voidaan välttää 2 vuoden odotusaika. Sekä kolestyramiini että jauhemainen lääkehiili (aktiivihili) pystyvät vaikuttamaan estrogeenien ja progestiinin imeytymiseen, ja tämän vuoksi koko lääkkeen elimistöstä poistamisjakson aikana suositellaan muiden kuin suun kautta otettavien ehkäisymenetelmien käyttöä.

Mikäli lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmää (wash-out) ei voida suorittaa, hoidon lopettamisen jälkeen on odotettava 2 vuotta ja käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää ennen raskaaksi tuloa.

○ Kokeet lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmän (wash-out) päättyessä

Kaksi koetta vähintään 14 vuorokauden välein.

- Mikäli molempien kokeiden tulokset ovat < 0,02 mg/l (0,02 mikrog/ml), lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmää (wash-out) ei tarvitse toistaa. Ensimmäisen < 0,02 mg/l -tuloksen ja hedelmöitymisen välille on jätettävä puolentoista kuukauden odotusaika.

- Mikäli molempien kokeiden tulokset eivät ole < 0,02 mg/l (0,02 mikrog/ml), lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out) on suoritettava uudelleen ja sen jälkeen on otettava 2 koetta 14 vuorokauden välein.

Sen jälkeen, kun molempien testien osoittamat pitoisuudet plasmassa ovat alle 0,02 mg/l, on pidettävä puolentoista kuukauden mittainen odotusaika ennen raskaaksi tuloa.

Miehet

Koska lääkeaineeseen liittyy mahdollinen miehen välittämä sikiötoksisuus, Arava[®]-hoidon aikana käytettävän ehkäisyn luotettavuus pitää varmistaa.

Isäksi haluaville miehille tulee harkita samanlaista lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmää (wash-out) kuin mitä suositellaan naisille.

Sen jälkeen, kun molempien testien osoittamat pitoisuudet plasmassa ovat alle 0,02 mg/l on pidettävä 3 kuukauden mittainen odotusaika ennen fertilisaatiota.

Neuvontapalvelu

Neuvontapalvelusta saa tietoa Arava[®]:lla hoidettujen potilaiden A771726-pitoisuuden mittaamisesta. Lisätietoa palvelusta saa sanofi-aventis Oy, puh. 0201 200 368 tai drugsafety.finland@sanofi-aventis.com

LÄÄKKEEN ELIMISTÖSTÄ POISTAMISMENETELMÄ (WASH-OUT)

Leflunomidin aktiivisen metaboliitin A771726:n pitoisuus plasmassa voi olla pitkään yli 0,02 mg/l. Pitoisuuden voidaan odottaa laskevan alle 0,02 mg/l noin 2 vuoden kuluttua Arava[®]-hoidon lopettamisen jälkeen. Alla olevassa taulukossa kuvattua lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmää (wash-out) suositellaan A771726:n poistumisen nopeuttamiseksi silloin, kun sen nopea poistuminen elimistöstä on tarpeen.

LÄÄKKEEN ELIMISTÖSTÄ POISTAMISMENETELMÄN (WASH-OUT) KÄYTTÖÖN JOHTAVAT TAPAHTUMAT	LÄÄKKEEN ELIMISTÖSTÄ POISTAMISMENETELMÄN (WASH-OUT) TOTEUTUS
Vaikeat hematologiset ja hepaattiset reaktiot	Arava [®] -hoidon lopettamisen jälkeen: <ul style="list-style-type: none"> • Kolestyramiini 8 g 3 kertaa vuorokaudessa (24 g vuorokaudessa) 11 vuorokauden ajan <i>Kolestyramiinin antaminen suun kautta 8 g:n annoksina 3 kertaa vuorokaudessa 24 tunnin ajan alensi 3 terveellä vapaaehtoisella aktiivisen metaboliitin A771726:n pitoisuutta plasmassa noin 40 % 24 tunnissa ja 49 % – 65 % 48 tunnissa.</i> <p style="text-align: center;">TAI</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 g jauhemaista lääkehiiltä (aktiivihilli) 4 kertaa vuorokaudessa (200 g vuorokaudessa) 11 vuorokauden ajan. <i>Suun tai nenämahaletkun kautta (50 g joka 6. tunti 24 tunnin ajan) annettu lääkehiili (jauheesta valmistettu suspensio) on osoittanut laskevan aktiivisen metaboliitin A771726:n pitoisuutta plasmassa 37 % 24 tunnin ja 48 % 48 tunnin aikana.</i> <p>Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmän (wash-out) kesto voidaan muuttaa kliinisten tai laboratoriomuuttujien perusteella.</p>
Vaikeat kontrolloimattomat infektiot (esim. sepsis)	
Raskaus – suunniteltu tai suunnittelematon	
Muita lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmään (wash-out) johtavia tapahtumia: <ul style="list-style-type: none"> • Iho- ja/tai limakalvoreaktiot (esim. ulseratiivinen stomatiitti), joiden yhteydessä epäillään vaikeita reaktioita kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä. • Arava[®]-hoidon lopettamisen ja toiseen DMARD-lääkkeeseen (esim. metotreksaatti) siirtymisen yhteydessä, mikä lisää riskin mahdollisuutta • Kaikki muut syyt, joiden vuoksi Arava[®]:n aktiivinen metaboliitti on poistettava elimistöstä nopeasti 	

