

# TIEDOTE LÄÄKÄRILLE

# Leflunomide Orion

**Leflunomide Orion** (leflunomidi) on tautiprosessiin vaikuttava reumalääke (DMARD), joka on tarkoitettu aikuispotilaille aktiivisen nivelreuman ja aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon.

Osana Leflunomide Orion valmisteen myyntilupaa ja riskienhallintasuunnitelmaa myyntiluvan haltija on laatinut Leflunomide Orion valmistetta määränneille tai määrääville lääkäreille koulutusohjelman, joka sisältää tämän tiedotteen.

Koulutusmateriaalin tarkoituksena on minimoida useat Leflunomide Orion valmisteen riskienhallintasuunnitelmaan kirjatut riskit.

### **Merkittävimmät riskit, joista Leflunomide Orion valmistetta määräävän lääkärin on oltava tietoinen:**

- maksatoksisuus, mukaan lukien hyvin harvinainen vaikea maksavaurio, joka voi johtaa kuolemaan
- hematotoksisuus, mukaan lukien harvinainen pansytopenia, leukopenia ja eosinofilia sekä hyvin harvinainen agranulosytoosi
- infektiot, mukaan lukien harvinainen vaikea, hallitsematon infektio (sepsis), joka voi johtaa kuolemaan
- vakavat sikiövauriot, jos valmistetta annetaan raskauden aikana.

Riskien minimointi edellyttää potilaiden neuvontaa, huolellista seurantaa ja lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmästä (wash-out) annettujen suositusten noudattamista.

Hyväksytty Leflunomide Orion valmisteyhteenvedo sisältää täydelliset tuotetiedot.

Valmisteyhteenvedo on saatavilla täällä: <https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humspc/7/27397087.pdf>

## **POTILAIEN NEUVONTA**

Ennen Leflunomide Orion hoidon aloittamista on varmistettava, että potilas on tietoinen leflunomidihoitoon liittyvistä merkittävistä riskeistä ja niiden minimointiin tarvittavista varotoimenpiteistä. Tätä tarkoitusta varten myyntiluvan haltija on laatinut tämän turvallisuustiedotteen lisäksi erityistiedotteen potilaille.

## SÄÄNNÖLLINEN VERIARVOJEN SEURANTA

Koska riskinä on maksa- ja hematotoksisuus, joka voi harvinaisissa tapauksissa olla vaikea tai jopa kuolemaan johtava (ks. taulukot jäljempänä), potilaan maksa-arvoja ja verisolujen määrää on seurattava tarkasti ennen leflunomidihoitoa ja hoidon aikana. Lisätietoja näiden haittavaikutusten esiintymisestä on annettu valmisteyhteenvedossa.

Leflunomidin ja maksa- tai hematotoksisten DMARD-lääkkeiden (esim. metotreksaatti) samanaikaista käyttöä ei suositella, ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4.

### **Vaihto muihin hoitoihin**

*Koska leflunomidi säilyy elimistössä pitkään, vaihto toiseen DMARD:iin (esim. metotreksaatti) ilman elimistöä poistamismenetelmän käyttöä (ks. alla) saattaa pitkänkin ajanjakson jälkeen lisätä hoidon riskiä (esim. farmakokineettinen interaktio, elintoksisuus).*

*Vastaavasti, äskettäinen hoito maksa- tai hematotoksisilla lääkevalmisteilla (esim. metotreksaatti) saattaa lisätä haittavaikutusten määrää; siksi leflunomidihoitoa aloitettaessa tulee tarkkaan harkita näitä hyöty/haittanäkökohtia ja suositellaan potilaan tarkkaa seuraamista välittömästi lääkkeen vaihdon jälkeen.*

## Maksaentsyymiarvojen seuranta

LABORATORIOKOKKEET	TIHEYS
Vähintään ALAT (SPGT) -arvo on tutkittava	Ennen hoidon aloittamista ja 2 viikon välein ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana Tämän jälkeen 8 viikon välein, mikäli arvot ovat vakaat
Todettu ALAT-arvon nousu	Annoksen muuttaminen / hoidon lopetus
Arvo 2–3 kertainen viitealueen yläraja	Vuorokausiannoksen pienentäminen 20 mg:sta 10 mg:aan voi mahdollistaa leflunomidihoidon jatkamisen viikoittain seurattuna.
Arvo edelleen 2–3 kertainen viitealueen yläraja annoksen pienentämisestä huolimatta tai Arvo > 3 kertainen viitealueen yläraja	Leflunomidihoito on lopetettava  Aloitetaan lääkkeen elimistöä poistamismenetelmä (ks. kohta Lääkkeen elimistöä poistamismenetelmä (wash-out)) ja seurataan maksaentsyymiarvoja, kunnes arvot ovat normalisoituneet.

## Veriarvojen seuranta

LABORATORIOKOKKEET	TIHEYS
Täydellinen verenkuva, myös valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutalearvo	Ennen hoidon aloittamista ja 2 viikon välein ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana Tämän jälkeen 8 viikon välein
HOIDON LOPETTAMINEN	
Vaikeat hematologiset reaktiot, mukaan lukien pansytopenia	Leflunomidihoito ja mahdollinen samanaikainen myelosuppressiivinen hoito on lopetettava  Aloitetaan lääkkeen elimistöä poistamismenetelmä (ks. kohta Lääkkeen elimistöä poistamismenetelmä (wash-out)).

## INFEKTIOT

Leflunomidin immunosuppressiiviset ominaisuudet voivat lisätä potilaan alttiutta infektioille, myös opportunistisille infektioille. Leflunomidi voi myös aiheuttaa harvinaisissa tapauksissa vaikeita, hallitsemattomia infektioita (esim. sepsis) sekä luonteeltaan vaikeita infektioita, kuten progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML).

Tuberkuliinireaktiivisia potilaita on seurattava tarkasti tuberkuloosiriskin vuoksi.

Jos potilaalle ilmaantuu vaikeita, hallitsemattomia infektioita, voi olla välttämätöntä keskeyttää leflunomidihoito ja aloittaa lääkkeen elimistöstä poistamisen menetelmä (ks. kohta Lääkkeen elimistöstä poistamisen menetelmä (wash-out)).

### **Leflunomide Orion on vasta-aiheinen:**

- potilaille, joilla on vaikea immuunipuutostila, esim. AIDS
- potilailla, joilla on vakavia infektioita.

## RASKAUS

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi tai jotka suunnittelevat raskautta, ja isäksi haluaville miehille on kerrottava leflunomidihoitoon liittyvästä sikiövaurioiden riskistä ja luotettavan ehkäisyn välttämättömyydestä.

Näiden potilaiden kanssa on keskusteltava myös toimenpiteistä, joita tarvitaan hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen tapahtuvan ei-toivotun raskauden yhteydessä.

Nämä tiedot on annettava potilaalle ennen hoidon aloittamista, säännöllisesti hoidon aikana sekä hoidon päättymisen jälkeen.

### **Sikiövaurioiden riski**

Eläinkokeiden perusteella leflunomidin aktiivisen metaboliitin, A771726:n, epäillään aiheuttavan vakavia sikiövaurioita, jos valmistetta käytetään raskauden aikana.

Tästä syystä leflunomidi on vasta-aiheinen raskauden aikana.

## Naiset

STATUS	SUOSITUKSET
Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi	Tehokasta ehkäisyä on käytettävä hoidon ajan ja jopa 2 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen.
Kuukautisten myöhästyminen tai Muu syy epäillä raskautta	Raskaustesti on tehtävä välittömästi.  Jos raskaus vahvistetaan: <ul style="list-style-type: none"><li>• Leflunomidihoito on lopetettava</li><li>• Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä aloitetaan (wash-out) (ks. alla)</li><li>• Määritetään plasman A771726-pitoisuus (ks. alla)</li><li>• Keskustellaan potilaan kanssa raskauteen liittyvistä riskeistä</li></ul>
Naiset, jotka suunnittelevat raskautta	<ul style="list-style-type: none"><li>• Potilaan kanssa keskustellaan raskauteen liittyvistä riskeistä, ja hänelle kerrotaan, että hoidon lopettamisen jälkeen on odotettava 2 vuotta ennen raskaaksi tuloa. Mikäli tämä varoaika luotettavaa ehkäisyä käyttämällä todetaan epäkäytännölliseksi, voidaan suositella lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmää (wash-out) profylaktisesti.</li><li>• Aloitetaan lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out)(ks. alla)</li><li>• Määritetään plasman A771726-pitoisuus (ks. alla)</li></ul>

### Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out)

Lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmän (wash-out) avulla voidaan välttää 2 vuoden odotusaika. Sekä kolestyramiini että lääkehiili jauhe (aktiivihiili) saattavat vaikuttaa estrogeenien ja progestiinien imeytymiseen, minkä vuoksi suun kautta otettavien ehkäisytablettien sijasta on suositeltavaa käyttää muuta ehkäisymenetelmää koko lääkkeen elimistöstä poistamisjakson ajan.

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

### Kokeet lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmän (wash-out) päättyessä

Kokeita on tehtävä kaksi, joista toinen tehdään aikaisintaan 14 päivän kuluttua ensimmäisestä.

- Jos kummankin kokeen tulos on  $< 0,02$  mg/l (0,02 mikrog/ml), muita toimia ei tarvita. Ensimmäisen  $< 0,02$  mg/l tuloksen ja hedelmöittymisen välissä on pidettävä puoleltoista kuukauden varoaika.
- Jos jommankumman tutkimuksen tulos on  $> 0,02$  mg/l (0,02 mikrog/ml), lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmä (wash-out) on toistettava ja sen jälkeen on otettava 2 koetta 14 vuorokauden välein.

Kun molempien kokeiden osoittamat pitoisuudet plasmassa ovat alle 0,02 mg/l, on hedelmöittymiseen pidettävä puoleltoista kuukauden varoaika.

### Miehet

Koska leflunomidiin liittyy mahdollinen siittiövälitteinen sikiötoksisuus, leflunomidihoidon aikana pitää varmistaa luotettavan ehkäisyn käyttö.

Isäksi haluaville miehille on harkittava samanlaista lääkkeen elimistöstä poistamismenetelmää (wash-out) kuin naisille suositellaan.

Sen jälkeen, kun molempien testien osoittamat pitoisuudet plasmassa ovat alle 0,02 mg/l on hedelmöittymiseen pidettävä kolmen kuukauden varoaika.

### Neuvontapalvelu

Neuvontapalvelusta saa tietoa Leflunomide Orion valmistetta käyttävien potilaiden plasman leflunomidipitoisuuden määrittämisestä. Ota yhteys Orionin neuvontapalveluun soittamalla numeroon 010 439 8250 tai lähettämällä sähköpostia osoitteeseen [medical.questions@orionpharma.com](mailto:medical.questions@orionpharma.com).

## Haittavaikutusten raportointi

On tärkeää ilmoittaa lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista **Fimeaan**:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

### tai myyntiluvan haltijalle:

Orion Oyj Orion Pharma  
puh: 010 439 8250  
s-posti: pharmacovigilance@orionpharma.com

## LÄÄKKEEN ELIMISTÖSTÄ POISTAMISEN MENETELMÄ (WASH-OUT)

Leflunomidin aktiivisen A771726-metaboliitin pitoisuus plasmassa voi olla pitkään yli 0,02 mg/l. Pitoisuus pienenee alle 0,02 mg/l todennäköisesti noin 2 vuoden kuluttua leflunomidihoidon lopettamisesta.

Taulukossa kuvattua lääkkeen elimistöistä poistamismenetelmää (wash-out) suositellaan A771726-metaboliitin eliminaation nopeuttamiseksi silloin, kun nopea poistaminen elimistöstä on tarpeen.

TILANTEET, JOISSA LÄÄKKEEN ELIMISTÖSTÄ POISTAMISEN MENETELMÄÄ (WASH-OUT) SUOSITELLAAN	LÄÄKKEEN ELIMISTÖSTÄ POISTAMISEN MENETELMÄN (WASH-OUT) TOTEUTUS
Vaikeat hematologiset ja maksareaktiot	Leflunomidihoidon lopettamisen jälkeen: • 8 g kolestyramiinia 3 kertaa vuorokaudessa (24 g vuorokaudessa) 11 päivän ajan
Vaikeat, hallitsemattomat infektiot (esim. sepsis)	<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>
Raskaus (suunniteltu tai suunnittelematon)	TAI
Muut lääkkeen elimistöistä poistamismenetelmään (wash-out) johtavat tapahtumat:  • Iho- ja/tai limakalvoreaktiot (esim. ulseratiivinen stomatiitti), joiden yhteydessä epäillään vaikeita reaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä  • Leflunomidihoidon lopettamisen ja toiseen DMARD-lääkkeeseen (esim. metotreksaattiin) siirtymisen yhteydessä, mikä voi suurentaa riskin mahdollisuutta  • Kaikki muut syyt, joiden vuoksi leflunomidin aktiivinen metaboliitti on poistettava elimistöstä nopeasti	• 50 g lääkehiilijauhetta (aktiivihili) 4 kertaa vuorokaudessa (200 g vuorokaudessa) 11 päivän 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>  Lääkkeen elimistöistä poistamismenetelmän (wash-out) kesto voidaan muuttaa kliinisten tai laboratoriomuuttujen perusteella.