

ARAVA® (Leflunomide)

特定安全性資訊

Leflunomide 是一種「疾病調節抗風濕藥物」(DMARD)，用於治療患有活動性類風濕性關節炎或活動性乾癱性關節炎的成年病人。

作為在歐洲註冊登記 Leflunomide 的銷售許可業者在本產品的風險管理計畫範圍內已制定了一項教育方案，包括此份醫師用的仿單，以提供開立或即將開立 Leflunomide 處方的醫師使用。

這份教育材料是為了將 Leflunomide 在歐洲風險管理計畫架構下確認的諸多風險降至最低。

當開立 Leflunomide 處方時，您必須知道的最重要風險包括：

- 肝毒性風險，包括嚴重肝臟損傷的極罕見個案，這有可能致死。
- 血液毒性風險，包括全血球減少症、白血球減少症、嗜伊紅性白血球增多症之罕見個案，以及顆粒性白血球缺乏症之極罕見個案。
- 感染風險，包括嚴重無法控制之感染(敗血症)的罕見個案，這有可能致死。
- 當在懷孕期間給藥時，有嚴重出生缺陷的風險。

應告知病人，小心監測並遵照藥物廓清程序之建議，以使這些風險降至最低。

完整的 Leflunomide 處方資訊請見目前核准的藥品仿單(請參閱附件/鏈結)Arava。

告知病人

Leflunomide 開始治療前，請先告知病人與 leflunomide 治療相關的重要風險以及適當的預防措施，以使這些風險降至最低。為了此一目的，除了現有的安全性資料表單外，銷售許可業者已制定了一份特定病人資訊說明書。

定期血液監測

由於肝毒性及血液毒性的風險，可能造成嚴重或甚至致死的罕見個案（見下表），因此在 Leflunomide 治療前及治療期間，應小心監測肝臟參數及血球計數。

有關這些不良反應的更多資訊，請參閱產品特性摘要。

Leflunomide 不建議與其它具有肝毒性或血液毒性的 DMARDS（例如，methotrexate）併用。

肝臟酵素監測

實驗室檢測	頻率
至少必須檢測丙胺酸轉胺酶 (ALT, SGPT)	治療開始前，以及治療開始後最初 6 個月為每 2 週檢測一次。
	之後，若狀況穩定，則每 8 週檢測一次。
確認 ALT 濃度上升	劑量調整/停藥
介於 2-3 倍 ULN*之間	Leflunomide 劑量從 20 mg/day 降低至 10 mg/day，在每週監測一次的情況下，有可能可以繼續給藥。
雖然降低劑量，但仍維持在 2-3 倍 ULN 之間 或 持續 > 3 倍 ULN	停用 Leflunomide。 開始廓清程序（請參閱「廓清程序」）並監測肝臟酵素，直到正常為止。

* ULN：正常值上限

血液監測

實驗室檢測	頻率
全套血液檢查，包括白血球分類計數及血小板	治療開始前，以及治療開始後最初 6 個月為每 2 週檢測一次。
	之後，每 8 週檢測一次。
	停藥
嚴重血液學反應，包括全血球減少症	停用 Leflunomide 及任何併用的骨髓抑制藥物。 開始廓清程序（請參閱「廓清程序」）

感染

Leflunomide 的免疫抑制特性有可能造成病人較容易感染（包括伺機性感染），以及罕見地造成嚴重無法控制的感染（例如，敗血症）及本質嚴重的感染（例如，進行性多灶性腦白質病變 [PML]）。

有結核菌素反應的病人應嚴密監測，因為其有罹患結核病的風險。

當有嚴重、無法控制的感染發生時，可能必須中斷 leflunomide 治療並進行廓清程序（請參閱「廓清程序」）。

Leflunomide 禁用於：

- 處於嚴重免疫缺陷狀態（例如，後天免疫缺乏症候群 [AIDS]）的病人
- 嚴重感染的病人

懷孕

請告知具有生育能力的女性、想懷孕的女性及想為人父的男性有關 Leflunomide 可能造成出生缺陷的風險，以及必須使用可靠的避孕方式。請一併討論治療期間及停藥後意外懷孕應採取的措施。這些資訊應在治療前、定期於治療期間及治療後告知。

出生缺陷的風險

根據動物試驗，當 Leflunomide 在懷孕期間使用時，其活性代謝物 (意即 A771726) 疑似會導致嚴重的出生缺陷。因此，Leflunomide 在懷孕期間禁止使用

女性

狀態	建議
具有懷孕能力的女性	治療期間及停藥後至多 2 年必須採取有效的避孕方式。
月經有任何延遲 或 有任何其他理由懷疑可能懷孕	立刻進行懷孕檢測 若確定懷孕： <ul style="list-style-type: none">• 停用 Leflunomide• 開始廓清程序 (見以下說明)• 分析 A771726 血漿濃度 (見以下說明)• 與病人討論懷孕的風險
想懷孕的女性	<ul style="list-style-type: none">• 與病人討論懷孕的風險，並告知其在停藥後必須等待 2 年才能懷孕。若採取可靠避孕措施的等待期在現實上被認為不可行，則建議進行預防性的廓清程序。• 開始廓清程序 (見以下說明)• 分析 A771726 血漿濃度 (見以下說明)

○ 廓清程序

開始廓清程序 (請參閱「廓清程序」章節)，這可免除 2 年的等待期。Colestyramine 及活性碳粉末會影響雌激素和黃體素的吸收，因此在整個廓清期間，建議採用非口服避孕藥的其他替代方式避孕。

若無法進行廓清程序，則停藥後的 2 年等待期必須採取可靠的避孕方式，之後才能懷孕。

○ 廓清期結束之檢測

必須分開進行 2 次檢測，中間至少間隔 14 天。

- 若兩次檢測結果皆 $< 0.02 \text{ mg/L}$ ($0.02 \text{ } \mu\text{g/mL}$)，則無需採取進一步程序。第一次結果 $< 0.02 \text{ mg/L}$ 必須等待 1.5 個月後才能受孕。
- 若有任何一次結果 $> 0.02 \text{ mg/L}$ ($0.02 \text{ } \mu\text{g/mL}$)，則必須再次進行廓清程序，並間隔 14 天分別進行 2 次檢測。

第一次血漿濃度達到低於 0.02 mg/l 和受孕之間必須間隔 1.5 個月。

男性

因為可能有男性介導的胎兒毒性，因此在 Leflunomide 治療期間應確保採取可靠的避孕方式。

對於想為人父的男性，應考慮進行對女性所建議的相同廓清程序。

第一次達到血漿濃度低於 0.02 mg/l 後，必須等待 3 個月才能受孕。

特定諮詢服務

有一項特定諮詢服務可提供接受 Leflunomide 治療的病人關於 leflunomide 血漿濃度檢測之資訊。請聯絡賽諾菲-安萬特公司以取得此項服務的進一步資訊 [mi-taiwan@sanofi.com]

廓清程序

Leflunomide 的活性代謝物 A771726，其濃度高於 0.02 mg/L 預期會維持一段相當長的時間。該濃度可能必須在 Leflunomide 停藥後大約 2 年才能降低至小於 0.02 mg/L。

當有必要將 A771726 從體內快速清除時，建議依下表所述的廓清程序加速排除 A771726。

導致需進行廓清程序的事件	廓清程序試驗計畫書
嚴重的血液學及肝臟反應	Leflunomide 停止治療後： • Colestyramine 8 g 每日 3 次 (每日 24 g) 共給藥 11 天 3 名健康自願者接受 Colestyramine 口服給藥，每次 8 g，每日 3 次，共 24 小時後，活性代謝物 A771726 的血漿濃度在 24 小時內大約降低了 40% 及 48 小時內降低了 49%-65%。 或 • 接受 50 g 活性碳粉末，每日 4 次 (每日 200 g) 共 11 天 經由口服或鼻胃管給予活性碳 (以粉末製成懸浮液) (每 6 小時給予 50g，共 24 小時) 後顯示，活性代謝物 A771726 的血漿濃度在 24 小時內降低了 37% 及 48 小時內降低了 48%。 廓清計畫書所述的持續時間可依照臨床或實驗室變數作調整。
嚴重無法控制的感染 (例如，敗血症)	
懷孕 – 不論是否計畫中	
其他導致需進行廓清程序的事件： ☐ • 皮膚及/或黏膜反應 (例如，潰瘍性口腔炎) 且疑似有嚴重反應，例如史蒂芬強生症候群 (Stevens Johnson syndrome) 或毒性表皮壞死溶解症 ☐ • Leflunomide 停藥後改用另一種 DMARD (例如，methotrexate) 有提高附加風險的可能性 ☐ • 有任何其他理由，必須將 Leflunomide 的活性代謝物從體內快速排除	