

## **Informacje szczegółowe dotyczące bezpieczeństwa stosowania dla wypisujących lek**

Leflunomide Bluefish jest lekiem o działaniu immunomodulującym i przeciwzapalnym, stosowanym w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u osób dorosłych.

Bluefish Pharmaceuticals opracowało niniejszy materiał informacyjny dla lekarzy ordynujących lub będących w przyszłości ordynować Leflunomide Bluefish, w ramach planu minimalizacji ryzyka związanego ze stosowaniem leku, w procesie rejestracji leku do użytku.

Niniejszy materiał edukacyjny ma na celu zminimalizowanie wielu zagrożeń zidentyfikowanych w ramach Europejskiego Programu Minimalizacji Ryzyka opracowanego dla Leflunomide Bluefish.

Najważniejsze ryzyka, których trzeba być świadomym, wypisując Leflunomide Bluefish, to:

- Ryzyko hepatotoksyczności, w tym bardzo rzadkie przypadki uszkodzeń wątroby, które mogą prowadzić do zgonu
- Ryzyko hematotoksyczności, w tym bardzo rzadkie przypadki pancytopenii, leukopenii, eozynofilii i bardzo rzadkie przypadki agranulocytozy
- Ryzyko infekcji, w tym bardzo rzadkie przypadki ciężkich niekontrolowanych zakażeń (sepsa), które mogą prowadzić do zgonu
- Ryzyko poważnych skutków teratogennych, jeżeli lek podany zostanie w czasie ciąży.

**Konsultacje z pacjentami, uważne monitorowanie i postępowanie zgodnie z zaleceniami w kwestii procedury usuwania leku z organizmu są niezbędne, aby ograniczyć ryzyko do minimum.**

Kompletne informacje związane z przepisywaniem leku na receptę zawarte są w aktualnym Podsumowaniu właściwości produktów (Summary of Products Characteristics (SmPC)), patrz załącznik nr 2.

## KONSULTACJE Z PACJENTEM

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem Leflunomide Bluefish należy się upewnić, że pacjent został poinformowany o ważnych zagrożeniach związanych z terapią Leflunomide Bluefish i że podjęto odpowiednie środki w celu zminimalizowania ryzyka. W uzupełnieniu do niniejszej informacji Podmiot Odpowiedzialny opracował szczegółową ulotkę dla pacjenta.

## RUTYNOWE MONITOROWANIE KRWI

W związku z zagrożeniem hepato- i hematotoksycznością, które w rzadkich przypadkach mogą być poważne, a nawet śmiertelne (patrz Tabele poniżej), bardzo istotne jest uważne monitorowanie parametrów wątrobowych i morfologii krwi przed i w czasie terapii preparatem Leflunomide Bluefish.

Więcej informacji na temat występowania ubocznych działań leku dostępne jest w załączonym Podsumowaniu właściwości produktów (SmPC).

Nie zaleca się równoczesnego podawania innych produktów leczniczych z grupy DMARD wykazujących hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie (np. metotreksat), patrz dział 4.4 w Podsumowaniu właściwości produktów (SmPC).

### **Zamiana na inny produkt leczniczy:**

Ponieważ leflunomid przez długi czas utrzymuje się w organizmie, zamiana na inny produkt leczniczy tej samej grupy DMARD (np. metotreksat) bez przeprowadzenia procedury usuwania preparatu z organizmu może zwiększyć ryzyko wystąpienia działania addytywnego (np. interakcja kinetyczna, działanie toksyczne na narządy), nawet po długim czasie od zmiany produktu leczniczego. Podobnie niedawne leczenie pacjenta produktami leczniczymi, wykazującymi hepatotoksyczne lub hematotoksyczne działanie (np. metotreksat) może zwiększać zagrożenie wystąpienia skutków ubocznych; dlatego też decyzję o rozpoczęciu stosowania leflunomidu należy poprzedzić wnikliwą analizą spodziewanych korzyści w stosunku do możliwych zagrożeń, a w początkowej fazie po zamianie zalecana jest szczegółowa obserwacja.

## MONITORING ENZYMÓW WĄTROBOWYCH

BADANIE LABORATORYJNE	CZĘSTOTLIWOŚĆ
Należy wykonać badania przynajmniej ALT (SGPT)	Przed rozpoczęciem terapii, a następnie co dwa tygodnie podczas pierwszych 6 miesięcy kuracji.
	Później, jeżeli poziom ALT jest stabilny, co 8 tygodni.
<b>Potwierdzone wzrosty poziomu ALT</b>	<b>Dostosowanie dawki/Przerwanie</b>
Górna granicy normy ULN* przekroczone 2- do 3-krotnie	Zmniejszenie dawki z 20 mg/dzień do 10 mg/dzień może pozwolić na kontynuowanie terapii preparatem Leflunomide Bluefish, należy jednak zastosować tygodniowy monitoring
Jeżeli utrzymuje się przekroczone 2- do 3-krotnie górna granicy normy ULN -lub- występuje ponad trzykrotne przekroczenie górnej granicy normy	Przerwać Leflunomide Bluefish  Rozpocząć procedurę usuwania preparatu z organizmu ( <i>patrz rozdział „Procedura usuwania preparatu z organizmu”</i> )  i monitorować enzymy wątrobowe do czasu unormowania się

\* ULN: Upper Limit of Normal (górna granica normy)

## MONITORING HEMATOLOGICZNY

BADANIE LABORATORYJNE	CZĘSTOTLIWOŚĆ
Kompletna morfologia krwi, w tym dyferencyjnie białe ciała krwi i płytki krwi.	Przed rozpoczęciem terapii, a następnie co dwa tygodnie podczas pierwszych 6 miesięcy kuracji.
	Później co 8 tygodni
<b>Przerwanie</b>	
Poważne reakcje hematologiczne, z pancytopenią włącznie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwać leczenie Leflunomide Bluefish i równocześnie stosowanych innych leków o działaniu mielosupresyjnym</li> </ul>

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Rozpocząć procedurę usuwania preparatu z organizmu (patrz rozdział „Procedura usuwania preparatu z organizmu”)</li></ul> |
|--|--|

## INFEKCJE

Działanie immunosupresyjne Leflunomide Bluefish może powodować, że pacjenci są bardziej podatni na zakażenia i infekcje, w tym zakażenia oportunistyczne, i w rzadkich przypadkach może dojść do poważnych niekontrolowanych infekcji (np. sepsa), jak również do innych groźnych ze swej natury zakażeń, takich jak w postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML).

Pacjenci z dodatnim odczynem tuberkulinowym powinni być poddani wnikliwej obserwacji, ponieważ istnieje ryzyko uaktywnienia gruźlicy.

W przypadku wystąpienia ciężkiego, nie poddającego się leczeniu zakażenia konieczne może być przerwanie stosowania leflunomidu i wdrożenie procedury usuwania go z organizmu (patrz rozdział „Procedura usuwania preparatu z organizmu”).

W poniższych przypadkach Leflunomide Bluefish jest przeciwwskazany:

dla pacjentów z poważnymi niedoborami odporności np. AIDS

dla pacjentów z poważnymi infekcjami.

## CIAŻA

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym, kobiety pragnące zajść w ciążę i mężczyźni pragnących zostać ojcami o ryzyku poważnych skutków teratogennych w przypadku leczenia Leflunomide Bluefish i o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji. Proszę również przedyskutować ewentualne środki zaradcze na wypadek nieplanowanej ciąży w czasie trwania i po skończeniu lub przerwaniu leczenia. Te informacje powinny być udzielone przed rozpoczęciem terapii, regularnie przypominane w czasie trwania terapii i po zakończeniu terapii.

### **Ryzyko skutków teratogennych**

W oparciu o badania na zwierzętach przypuszcza się, że aktywny metabolit Leflunomide Bluefish A771726 może wywoływać ciężkie wady teratogenne, jeżeli jest stosowany w czasie ciąży. Dlatego Leflunomide Bluefish jest przeciwwskazany w ciąży.

## KOBIETY

STATUS	ZALECENIA
Kobiety potencjalnie mogące zajść w ciążę	Skuteczna antykoncepcja jest wymagana podczas leczenia i do 2 lat po zakończeniu leczenia.
Jakiegokolwiek spóźnienie w miesiączkowaniu	Natychmiastowy test ciążowy
lub	<u>Jeżeli ciąża jest potwierdzona:</u>
inna przyczyna dająca podejrzenie zajścia w ciążę	<ul style="list-style-type: none"><li>• Przerwać leczenie Leflunomide Bluefish</li><li>• Rozpocząć procedurę usuwania preparatu z organizmu (patrz poniżej)</li><li>• Należy przeprowadzić analizę poziomu A771726 w osoczu (patrz poniżej)</li><li>• Przedyskutować z pacjentką zagrożenia dla ciąży</li></ul>
Kobiety pragnące zajść w ciążę	<ul style="list-style-type: none"><li>• Należy przedyskutować z pacjentką zagrożenia dla ciąży i poinformować o wymaganym okresie 2 lat po zakończeniu kuracji zanim będzie mogła zajść w ciążę. Jeżeli 2-letni okres oczekiwania, podczas którego musi być stosowana skuteczna antykoncepcja jest zbyt długi, zaleca się przeprowadzenie procesu usuwania leku z organizmu.</li><li>• Rozpocząć procedurę usuwania preparatu z organizmu (patrz poniżej)</li><li>• Należy przeprowadzić analizę poziomu A771726 w osoczu (patrz poniżej)</li></ul>

### Procedura usuwania preparatu z organizmu

Rozpocząć procedurę usuwania preparatu z organizmu (patrz rozdział „Procedura usuwania preparatu z organizmu”), pozwalającą na skrócenie 2 -letniego okresu oczekiwania. Zarówno cholestyramina jak i sproszkowany węgiel aktywowany mogą wpływać na wchłanianie estrogenów oraz progestagenów, stąd stosowanie hormonalnej antykoncepcji w czasie procesu usuwania leku z organizmu może być zawodne. Jeżeli nie można przeprowadzić procedury usuwania, niezbędny jest 2-letni okres oczekiwania przed zajściem w ciążę ze skuteczną antykoncepcją po przerwaniu/zakończeniu terapii.

## **Badania na koniec okresu usuwania leku z organizmu**

Należy przeprowadzić dwa oddzielne testy z przerwą przynajmniej 14 dni pomiędzy nimi.

- Jeżeli wyniki drugiego testu są  $< 0,02$  mg/L ( $0,02$  µg/mL), nie potrzeba dalszych działań.

Wymagany jest 6-tygodniowy okres oczekiwania pomiędzy pierwszym wynikiem  $< 0,02$  mg/L a zapłodnieniem.

- Jeżeli wyniki któregoś testu są  $> 0,02$  mg/L ( $0,02$  µg/mL), należy powtórzyć procedurę usuwania leku z organizmu, z dwoma osobnymi testami w odstępie 14 dni.

Wymagany jest 6-tygodniowy okres oczekiwania pomiędzy pierwszym wynikiem stężenia leku w osoczu poniżej  $0,02$  mg/L i zapłodnieniem.

## **MEŹCZYŹNI**

Ponieważ występuje ryzyko przenoszenia przez męski układ rozrodczy toksycznego działania leflunomidu na płód, podczas leczenia powinna być stosowana skuteczna antykoncepcja.

W przypadku mężczyzn chcących zostać ojcami powinna zostać zastosowana taka sama procedura usuwania preparatu z organizmu, jaką zaleca się kobietom.

Wymagany jest 3-miesięczny okres oczekiwania pomiędzy pierwszym wynikiem stężenia leku w osoczu poniżej  $0,02$  mg/l a zapłodnieniem.

## **DZIAŁ INFORMACJI MEDYCZNEJ**

Centrum informacji ad-hoc o sprawdzaniu poziomu leflunomidu jest dostępne dla pacjentów leczonych preparatem Leflunomide Bluefish. W celu uzyskania dalszych informacji prosimy o kontakt z Działem Informacji Medycznej Medical Information Services, Bluefish Pharmaceuticals AB telefonicznie: +46 (0) 8 519 116 00 lub pocztą elektroniczną: [drugreaction@bluefishpharma.com](mailto:drugreaction@bluefishpharma.com).

## PROCEDURA USUWANIA PREPARATU Z ORGANIZMU

Zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu leflunomidu A771726 w osoczu do wartości mniejszej niż 0,02 mg/l następuje po długim czasie. Można się spodziewać zmniejszenia koncentracji poniżej poziomu 0,02 mg/l po około dwóch latach po zakończeniu terapii preparatem Leflunomide Bluefish.

Opisana w tabeli poniżej procedura usuwania preparatu jest zalecana w celu przyspieszenia eliminacji A771726 z ciała, jeżeli zachodzi potrzeba szybkiego usunięcia tej substancji z organizmu.

SYTUACJE, W KTÓRYCH ZALECANA JEST PROCEDURA USUWANIA PREPARATU Z ORGANIZMU	PROTOKÓŁ PROCEDURY USUWANIA PREPARATU Z ORGANIZMU	
Poważne reakcje hematologiczne i ze strony wątroby	<p>Po <u>przerwaniu leczenia preparatem Leflunomide Bluefish</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholestyramina 8 g 3 razy dziennie (24g na dzień) przez 11 dni</li> </ul> <p><i>Cholestyramina podawana doustnie w dawce 8 g 3 razy dziennie przez 24 godziny trzem zdrowym wolontariuszom obniżyła poziom aktywnego metabolitu A771726 w osoczu o około 40% w ciągu 24 godzin i o 49% do 65% w ciągu 48 godzin.</i></p> <p><b>Lub</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 g sproszkowanego węgla aktywowanego 4 razy dziennie (200 g na dzień) przez 11 dni</li> </ul> <p><i>Podawanie węgla aktywowanego (proszek w formie zawiesiny) doustnie lub poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy (50 g co 6 godzin przez 24 godziny) wykazało zmniejszenie stężenia aktywnego metabolitu A771726 w osoczu o 37% w ciągu 24 godzin i o 48% w 48 godzin.</i></p> <p>Długość protokołu z procedury usuwania leku z organizmu może zostać zmodyfikowana w zależności od zmiennych klinicznych i laboratoryjnych</p>	
Poważne niepoddające się leczeniu infekcje (np. sepsa)		
Cięża – planowana lub nie		
<p><u>Inne sytuacje prowadzące do procedury usuwania leku z organizmu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcje podrażnienia skóry i/lub błon śluzowych (np. wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), z podejrzeniem ostrych reakcji, takich jak zespół Stevensa-Johnsona lub martwica toksyczno-rozpływna naskórka.</li> <li>• Po przerwaniu leczenia preparatem Leflunomide Bluefish i zamienieniu go na inny lek z grupy DMARD (np. metotreksat), może zwiększyć się ryzyko wystąpienia działania addytywnego.</li> <li>• Inne przyczyny wymagające szybkiej eliminacji aktywnego metabolitu Leflunomide Bluefish z organizmu</li> </ul>		

