

Säkerhetsinformation för förskrivare

Leflunomid Bluefish är ett "sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel" (DMARD) indicerat för behandling av vuxna patienter med aktiv reumatoid artrit eller aktiv psoriasisartrit.

Som en del av godkännandet för Leflunomid Bluefish, inom ramen för riskhanteringsplanen för denna produkt, har Bluefish Pharmaceuticals utarbetat detta utbildningsmaterial för läkare som förskriver eller kommer att förskriva Leflunomid Bluefish.

Det här utbildningsmaterialet är avsett att minimera flera risker som identifierats inom ramen för den europeiska riskhanteringsplanen som upprättats för Leflunomid Bluefish.

De viktigaste riskerna du måste känna till när du förskriver Leflunomid Bluefish inkluderar:

- Risk för hepatotoxicitet, inklusive mycket sällsynta fall av allvarlig leverskada, som kan vara dödlig
- Risk för hematotoxicitet, inklusive sällsynta fall av pancytopeni, leukopeni, eosinofili och mycket sällsynta fall av agranulocytos
- Risker för infektioner inklusive sällsynta fall av svåra okontrollerade infektioner (sepsis), som kan vara dödliga
- Risk för allvarliga teratogena effekter vid användning under graviditet

För att minimera dessa risker krävs rådgivning till patienterna, noggrann övervakning och att rekommendationerna angående wash-out-proceduren följs.

Fullständig förskrivningsinformation finns i den gällande godkända produktresumén.

RÅDGIVNING TILL PATIENTER

Innan behandling med Leflunomid Bluefish påbörjas ska du se till att patienterna har fått rådgivning angående de viktiga riskerna associerade med behandling med Leflunomid Bluefish och lämpliga säkerhetsåtgärder för att minimera dessa risker. En specifik bipacksedel har utvecklats av innehavaren av godkännande för försäljning utöver detta säkerhetsinformationsblad.

RUTINMÄSSIG BLODÖVERVAKNING

På grund av risken för hepato- och hematotoxicitet, som i sällsynta fall kan vara allvarliga eller till och med dödliga är noggrann övervakning av levervärden och blodstatus (se tabellerna nedan) före och under behandling med Leflunomid Bluefish mycket viktigt.

Mer information om förekomsten av dessa biverkningar finns i den gällande produktresumén.

Samtidig administrering av Leflunomid Bluefish och hepatotoxiska eller hematotoxiska DMARD (t.ex. metotrexat) rekommenderas inte, se avsnitt 4.4 i produktresumén.

Byte till andra behandlingar:

Eftersom leflunomid finns kvar länge i kroppen kan byte till ett annat DMARD (t.ex. metotrexat) utan att man genomför en wash-out-procedur (se nedan) ytterligare öka risken för additiva risker även en lång tid efter bytet (dvs. kinetisk interaktion, organtoxicitet).

På liknande sätt kan nyligen genomförd behandling med hepatotoxiska eller hematotoxiska DMARD läkemedel (t.ex. metotrexat) leda till ökad risk för biverkningar; därför måste nytta/risk aspekter noga beaktas vid start av leflunomid-behandling och noggrann övervakning rekommenderas under den inledande fasen efter bytet.

Övervakning av leverenzym

LABBTTEST	FREKVENNS
ALAT (SGPT) måste mätas	Innan behandling med Leflunomid Bluefish insätts och varannan vecka under de första 6 månaderna av behandling. Sedan, om värdena är stabila, var 8:e vecka därefter.
Bekräftade förhöjda ALAT-värden	Dosjustering/Utsättning
Mellan 2 och 3 gånger det övre normalvärdet	Dossänkning från 20 mg/dag till 10 mg/dag kan möjliggöra fortsatt administrering av Leflunomid Bluefish med övervakning varje vecka.
2 till 3 gånger högre än det övre normalvärdet kvarstår trots dossänkning -Eller- >3 gånger det övre normalvärdet	Avbryt behandling med Leflunomid Bluefish. Initiera en wash-out-procedur (se avsnittet "Wash-out-procedur") och övervaka leverenzymerna till normalisering.

Hematologisk övervakning

LABBTTEST	FREKVENNS
En fullständig blodstatus, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar och blodplättar	Innan behandling med Leflunomid Bluefish insätts och varannan vecka under de första 6 månaderna av behandling. Därefter var 8:e vecka.
Utsättning	
Allvarliga hematologiska reaktioner, inklusive pancytopeni	Avbryt behandling med Leflunomid Bluefish och eventuell samtidig myelosuppressiv behandling. Initiera en wash-out-procedur (se avsnittet "Wash-out-procedur").

INFEKTIONER

De immunosuppressiva egenskaperna hos Leflunomid Bluefish kan göra patienterna mer mottagliga för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, och kan i sällsynta fall orsaka okontrollerade infektioner (t.ex. sepsis) samt allvarliga infektioner såsom progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Patienter med tuberkulinreaktivitet måste övervakas noggrant på grund av risken för reaktivering av tuberkulos.

I händelse av att allvarliga, okontrollerade infektioner inträffar kan det bli nödvändigt att avbryta behandlingen med leflunomid och genomföra en wash-out-procedur (se avsnittet "Wash-out-procedur").

Leflunomid Bluefish är kontraindicerat hos:

- Patienter med allvarliga immunbristsjukdomar, t.ex. AIDS
- Patienter med allvarliga infektioner

GRAVIDITET

Informera kvinnor i fertil ålder, kvinnor som önskar bli gravida samt män som önskar skaffa barn om risken för teratogena effekter med Leflunomid Bluefish och nödvändigheten att använda tillförlitligt preventivmedel. Diskutera även åtgärderna som följer i händelse av oavsiktlig graviditet under behandlingen och efter att behandlingen har upphört. Den här informationen ska ges före behandlingen, regelbundet under behandlingen och efter behandlingen.

Risk för teratogena effekter

Baserat på djurstudier misstänks den aktiva metaboliten av Leflunomid Bluefish, A771726, orsaka allvarliga teratogena effekter vid administrering under graviditet. Därför är Leflunomid Bluefish kontraindicerat vid graviditet.

Kvinnor

STATUS	REKOMMENDATIONER
Kvinnor i fertil ålder	Effektivt preventivmedel krävs under behandling och upp till 2 år efter att behandlingen har upphört
Varje försening i menstruationen	Graviditetstest omedelbart
Eller Någon annan anledning att misstänka graviditet	<u>Om graviditet bekräftas:</u> Upphör med Leflunomid Bluefish Initiera en wash-out-procedur (se nedan) Utför analys av plasmanivå för A771726 (se nedan) Diskutera riskerna vid graviditet med patienten
Kvinnor som önskar bli gravida	Diskutera riskerna vid graviditet med patienten och informera henne om att det krävs en vänteperiod på 2 år efter avbruten behandling innan hon kan bli gravid. Om en vänteperiod med tillförlitligt preventivmedel anses vara opraktisk kan profylaktisk initiering av en wash-out-procedur vara tillrädlig. Initiera en wash-out-procedur (se nedan) Utför analys av plasmanivå för A771726 (se nedan)

Wash-out-procedur

Starta wash-out-proceduren (se avsnittet "Wash-out-procedur") som gör det möjligt att undvika vänteperioden på 2 år. Både kolestyramin och aktivt kolpulver kan ändra absorptionen av östrogen och progestogener, därför rekommenderas användning av alternativa preventivmedel (andra än orala preventivmedel) under hela wash-out-perioden. Om wash-out-proceduren inte kan utföras krävs en vänteperiod på 2 år med tillförlitligt preventivmedel efter att behandlingen upphört före graviditet.

Testning vid slutet av wash-out-perioden

Två separata tester av plasmakoncentrationen av A771726 med ett intervall på minst 14 dagar måste utföras.

- Om de båda testresultaten är < 0,02 mg/L (0,02 µg/mL) behövs inga ytterligare procedurer. En vänteperiod på en och en halv månad mellan den första plasmakoncentrationen < 0,02 mg/L och befruktning krävs.
- Om resultatet av något av testen är > 0,02 mg/L (0,02 µg/mL) måste wash-out-proceduren utföras igen, med två separata tester med ett intervall på minst 14 dagar.

Mellan den första plasmakoncentrationen under 0,02 mg/L och befruktning krävs en vänteperiod på en och en halv månad.

Män

Eftersom det finns en möjlig manligt medierad fetal toxicitet ska tillförlitlig kontraception under behandling med Leflunomid Bluefish garanteras.

För män som önskar skaffa barn ska samma wash-out-procedur som rekommenderas för kvinnor övervägas.

Mellan den första förekomsten av en plasmakoncentration av A771726 under 0,02 mg/L och befruktning krävs en vänteperiod på 3 månader.

WASH-OUT-PROCEDUR

Plasmanivåer av den aktiva metaboliten av leflunomid, A771726, kan förväntas överstiga 0,02 mg/L under en längre period. Koncentrationen kan förväntas minska till under 0,02 mg/L ca två år efter att behandlingen med Leflunomid Bluefish har upphört.

Wash-out-proceduren som beskrivs i tabellen nedan rekommenderas för att accelerera eliminering av A771726, när det snabbt behöver försvinna ut ur kroppen.

HÄNDELSE RÅR WASH-OUT-PROCEDUR REKOMMENDERAS	PROTOKOLL FÖR WASH-OUT-PROCEDUR
Allvarliga hematologiska och hepatiska reaktioner	<p><u>Efter att behandling med Leflunomid Bluefish har upphört:</u></p> <p>Kolestyramin 8 g 3 gånger om dagen (24 g per dag) under 11 dagar</p> <p><i>Kolestyramin administrerat oralt med en dos på 8 g 3 gånger om dagen under 24 timmar till 3 friska försökspersoner minskade plasmanivåer av den aktiva metaboliten A771726 med i genomsnitt 40 % på 24 timmar och med 49 % till 65 % på 48 timmar.</i></p> <p>Eller</p> <p>50 g aktivt kolpulver 4 gånger om dagen (200 g per dag) under 11 dagar</p> <p><i>Administrering av aktivt kol (pulver som gjorts till en suspension) oralt eller via nasogastrisk sond (50 g var 6:e timme under 24 timmar) har visats minska plasmakoncentrationer av den aktiva metaboliten A771726 med 37 % på 24 timmar och med 48 % på 48 timmar</i></p> <p>Varaktigheten för wash-out-protokollet kan modifieras beroende på kliniska eller laboratorievariabler</p>
Allvarliga okontrollerade infektioner (t.ex. sepsis)	
Graviditet – planerad eller oplanerad	
<p><u>Andra händelser som leder till en wash-out-procedur:</u></p> <p>Hud-/eller slemhinnereaktioner (t.ex. ulcerös stomatit), med misstanke om allvarliga reaktioner såsom Stevens Johnson-syndrom eller toxisk epidermal nekrolys</p> <p>Efter upphörande av behandling med Leflunomid Bluefish och byte till ett annat DMARD (t.ex. metotrexat) som kan öka möjligheten för additiv risk</p> <p>Av vilken som helst annan orsak som kräver snabb eliminering av den aktiva metaboliten i Leflunomid Bluefish från kroppen</p>	

Medicinsk Informationstjänst

För mer information om testning av leflunomidnivåer i plasma för patienter som har behandlats med Leflunomid Bluefish, kontakta medicinsk information:

Bluefish Pharmaceuticals
 PO Box 49013
 100 28 Stockholm
 Tel: +46 (0)8 519 116 00
 E-post: drugreaction@bluefishpharma.com.