

Vodič za zdravstvene radnike koji propisuju lijekove koji sadrže leflunomid

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže leflunomid u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže leflunomid. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod poveznicom Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Leflunomid kao antireumatik koji modificira tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drug, DMARD*), indiciran je za liječenje aktivnog reumatoidnog artritisa ili aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika.

Kod propisivanja leflunomida trebate biti svjesni sljedećih najvažnijih rizika:

- rizik od hepatotoksičnosti, uključujući vrlo rijetke slučajeve teškog oštećenja jetre koje može dovesti do smrtnog ishoda
- rizik od hematotoksičnosti, uključujući rijetke slučajeve pancitopenije, leukopenije i eozinofilije te vrlo rijetke slučajeve agranulocitoze
- rizik od infekcija, uključujući rijetke slučajeve teških nekontroliranih infekcija (sepsa) koje mogu dovesti do smrtnog ishoda
- rizik od teških kongenitalnih anomalija ako se uzima tijekom trudnoće

Kako bi se ti rizici sveli na najmanju moguću mjeru, potrebno je savjetovati i pažljivo pratiti bolesnike te se pridržavati preporuka o postupku ispiranja.

SAVJETOVANJE BOLESNIKA

Prije nego što počnete liječenje leflunomidom, molimo provjerite jesu li bolesnici upoznati s važnim rizicima povezanim s liječenjem leflunomidom i s odgovarajućim mjerama opreza s ciljem smanjivanja navedenih rizika. U tu je svrhu, uz ove sigurnosne informacije, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet pripremio i posebni vodič za bolesnike.

REDOVITE KRVNE PRETRAGE

Zbog rizika od hepatotoksičnosti i hematotoksičnosti, koji u rijetkim slučajevima mogu biti ozbiljni ili čak dovesti do smrtnog ishoda (vidjeti tablicu u nastavku), neophodno je pažljivo kontrolirati jetrene parametre i krvnu sliku prije i tijekom liječenja leflunomidom.

Više informacija o pojavi ovih nuspojava možete pronaći u sažetku opisa svojstava lijeka.

Ne preporučuje se istodobna primjena leflunomida i hepatotoksičnih ili hematotoksičnih DMARD-a (npr. metotreksata), vidjeti dio 4.4 u sažetku opisa svojstava lijeka.

Prijelaz na druge načine liječenja

Kako se leflunomid dugo zadržava u tijelu, prijelaz na neki drugi DMARD (npr. metotreksat) bez provođenja postupka ispiranja (*washout*) (vidjeti nastavak teksta) može povećati mogućnost pojave dodatnih rizika, čak i dugo nakon promjene lijeka (npr. kinetička interakcija, organska toksičnost).

Isto tako, nedavno provedeno liječenje hepatotoksičnim ili hematotoksičnim lijekovima (npr. metotreksatom) može dovesti do pojave većeg broja nuspojava. Stoga treba pažljivo procijeniti uvođenje leflunomida s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika. Preporučuje se intenzivnija kontrola bolesnika u početnoj fazi nakon promjene načina liječenja.

Kontrola jetrenih enzima

LABORATORIJSKE PRETRAGE	UČESTALOST
Potrebno je provjeriti barem ALT (SGPT)	Prije početka liječenja i svaka dva tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja
	Nakon toga svakih 8 tjedana ako su vrijednosti stabilne
Potvrđeno povećanje vrijednosti ALT	Prilagodba doze/Prekid liječenja
Povećanje od 2 do 3 puta u odnosu na gornju granicu normale	Kontinuirano uzimanje leflunomida uz tjedne kontrole vrijednosti moguće je uz smanjenje doze s 20 mg/dan na 10 mg/dan
Ako povećanje od 2 do 3 puta u odnosu na gornju granicu normale potraje i nakon smanjenja doze - Ili - Povećanje vrijednosti veće od 3 puta od gornje granice normale	Prekinuti liječenje leflunomidom Započeti postupak ispiranja (vidjeti dio "Postupak ispiranja") i kontrolirati jetrene enzime sve dok se njihova razina ne normalizira

Kontrola hematoloških parametara

LABORATORIJSKE PRETRAGE	UČESTALOST
Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima	Prije početka liječenja i svaka dva tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja
	Nakon toga svakih 8 tjedana
Prekid liječenja	
Teške hematološke reakcije, uključujući pancitopeniju	Prekinuti liječenje leflunomidom i bilo kojim istodobno primijenjenim mijelosupresivnim lijekom te započeti postupak ispiranja (vidjeti dio „Postupak ispiranja“)

INFEKCIJE

Imunosupresivna svojstva leflunomida mogu povećati osjetljivost bolesnika na infekcije, uključujući oportunističke infekcije te rijetko dovesti do pojave teških nekontroliranih infekcija (npr. sepse), kao i do infekcija teže prirode poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML).

Bolesnici s pozitivnim tuberkulinskim testom moraju biti pozorno praćeni zbog rizika od tuberkuloze.

U slučaju pojave teških, nekontroliranih infekcija, možda će biti potrebno prekinuti liječenje leflunomidom i provesti postupak ispiranja (vidjeti dio „Postupak ispiranja“).

Leflunomid je kontraindiciran kod:

- bolesnika s teškim stanjima imunodeficijencije, npr. AIDS
- bolesnika s ozbiljnim infekcijama

TRUDNOĆA

Molimo vas da informirate žene reproduktivne dobi, žene koje planiraju trudnoću i muškarce koji žele postati očevi o riziku kongenitalnih anomalija kod uzimanja leflunomida i potrebi korištenja učinkovite metode kontracepcije. Također porazgovarajte o mjerama u slučaju neplanirane trudnoće tijekom i nakon liječenja. Ove informacije potrebno je dati prije, tijekom i nakon liječenja.

Rizik od kongenitalnih anomalija

Na temelju ispitivanja provedenih na životinjama sumnja se da aktivni metabolit leflunomida, A771726, uzrokuje teške kongenitalne anomalije kada se uzima tijekom trudnoće. Stoga je leflunomid kontraindiciran u trudnoći.

Žene

STATUS	PREPORUKE
Žene reproduktivne dobi	Potrebno je koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do 2 godine nakon liječenja.
U slučaju kašnjenja menstruacije ili sumnje na trudnoću zbog drugih razloga	Odmah napraviti test na trudnoću U slučaju potvrđene trudnoće: <ul style="list-style-type: none">▪ Prekinuti liječenje leflunomidom▪ Započeti postupak ispiranja (vidjeti niže u tekstu)▪ Napraviti mjerenje koncentracije A771726 u plazmi (vidjeti niže u tekstu)▪ Razgovarati s bolesnicom o rizicima za trudnoću
Žene koje planiraju trudnoću	<ul style="list-style-type: none">▪ Razgovarati s bolesnicom o rizicima za trudnoću i informirati je da nakon prekida liječenja treba proći razdoblje čekanja od 2 godine prije no što smije ostati trudna. Ako se takvo razdoblje čekanja uz pouzdanu kontracepciju ne smatra praktičnim, preporučuje se započeti profilaktički postupak ispiranja▪ Započeti postupak ispiranja (vidjeti niže u tekstu)▪ Napraviti mjerenje koncentracije A771726 u plazmi (vidjeti niže u tekstu)

○ **Postupak ispiranja**

Započnite postupak ispiranja (vidjeti dio „Postupak ispiranja“) koji omogućuje izbjegavanje razdoblja čekanja od 2 godine. I kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona. Stoga se umjesto kontracepcije oralnim kontraceptivima preporučuje primjena alternativnih metoda kontracepcije.

Ako nije moguće provesti postupak ispiranja, moraju proći 2 godine od prekida liječenja do moguće trudnoće, uz primjenu pouzdane metode kontracepcije.

○ **Mjerenje nakon postupka ispiranja**

Potrebno je napraviti dva mjerenja u razmaku od 14 dana.

- Ako nalazi oba mjerenja pokažu da je koncentracija niža od 0,02 mg/l (0,02 µg/ml), nisu potrebni daljnji postupci. Potrebno je pričekati mjesec i pol dana od prvog nalaza koncentracije niže od 0,02 mg/l do začeća.
- Ako nalaz bilo kojeg od dva mjerenja pokaže da je koncentracija viša od 0,02 mg/l (0,02 µg/ml), potrebno je ponovno provesti postupak ispiranja, uz ponavljanje dva mjerenja u razmaku od 14 dana.

Potrebno je pričekati mjesec i pol dana od prvog nalaza koncentracije niže od 0,02 mg/l do začeća.

Muškarci

S obzirom da bolesnici muškog spola mogu biti posrednici u pojavi fetalne toksičnosti, potrebno je tijekom liječenja koristiti učinkovitu metodu kontracepcije.

Za muškarce koji žele postati očevi treba razmotriti primjenu istog postupka ispiranja koji se preporučuje i za žene.

Potrebno je pričekati 3 mjeseca od prvog nalaza koncentracije u plazmi niže od 0,02 mg/l do začeća.

POSTUPAK ISPIRANJA

Očekuje se da će se koncentracija aktivnog metabolita leflunomida A771726 u plazmi viša od 0,02 mg/l zadržati duže vrijeme. Smanjenje koncentracije A771726 u plazmi na razinu nižu od 0,02 mg/l očekuje se približno 2 godine nakon prekida liječenja leflunomidom.

Preporučuje se provesti postupak ispiranja opisan u tablici niže u slučajevima kada je potrebno brzo ukloniti A771726 iz organizma.

SLUČAJEVI U KOJIMA SE PREPORUČUJE POSTUPAK ISPIRANJA	POSTUPAK ISPIRANJA
Teške hematološke i hepatičke reakcije	Nakon prestanka liječenja leflunomidom:
Teške nekontrolirane infekcije (npr. sepsa)	<ul style="list-style-type: none">8 g kolestiramina 3 puta na dan (24 g na dan) tijekom 11 dana
Trudnoća – planirana ili neplanirana	<i>Kolestiramin u dozi od 8 g primijenjen oralno tri puta tijekom 24 sata u tri zdrava dobrovoljca smanjio je koncentraciju A771726 u plazmi za približno 40% u 24 sata te za 49% do 65% u 48 sati.</i>
Ostali slučajevi u kojima je potreban postupak ispiranja:	ili
<ul style="list-style-type: none">Reakcije na koži i/ili sluznici (npr. ulcerozni stomatitis), sa sumnjom na teške reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolizeNakon prekida liječenja leflunomidom i prijelaza na neki drugi DMARD (npr. metotreksat) zbog čega se može povećati mogućnost pojave dodatnih rizikaIz bilo kojeg drugog razloga zbog kojeg je potrebno brzo uklanjanje aktivnog metabolita leflunomida iz organizma	<ul style="list-style-type: none">50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan (200 g na dan) tijekom 11 dana <p><i>Primjenom aktivnog ugljena (prašak pripremljen kao suspenzija) oralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati tijekom 24 sata) smanjila se koncentracija aktivnog metabolita A771726 za 37% u roku od 24 sata i za 48% u roku od 48 sati.</i></p> <p>Trajanje postupka može se promijeniti ovisno o kliničkim ili laboratorijskim varijablama.</p>

Ad hoc savjetodavni servis

Na raspolaganju je ad hoc savjetodavni servis za pružanje informacija o testiranju razina leflunomida u plazmi za bolesnike koji se liječe lijekom Arava. Molimo Vas da kontaktirate tvrtku Swixx Biopharma d.o.o., lokalnog predstavnika nositelja odobrenja, kako biste dobili dodatne informacije o ovom servisu na e-mail medinfo.croatia@swixxbiopharma.com.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).