

HEKİMLER İÇİN LEFLUNOMİD GÜVENLİLİĞİNE İLİŞKİN BİLGİLER

‘Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç’ (DMARD) olarak tanımlanan leflunomid, aktif romatoid artritri ya da aktif psöriyatik artritri olan erişkinlerin tedavisi için endikedir.

Leflunomidin risk yönetimi planı kapsamında, ruhsat sahibi, leflunomid reçete eden ya da reçete edecek olan hekimlere yönelik bu hekim broşürünü de içeren bir eğitim programı hazırlamıştır.

Bu eğitim materyali, leflunomid için oluşturulan risk yönetimi planı çerçevesinde tanımlanan çeşitli risklerin en düşük düzeye indirilmesi amacına yöneliktir.

Leflunomid reçete ederken bilmeniz gereken en önemli riskler aşağıdakilerdir:

- Çok nadir olarak ortaya çıkan ciddi karaciğer hasarı olguları da dâhil olmak üzere, fatal olabilen hepatotoksisite riski
- Nadiren görülen pansitopeni, lökopeni, eozinofili ve çok nadir olarak ortaya çıkan agranülositoz olgularını da içeren hematotoksisite riski
- Nadiren görülen kontrol altına alınamayan şiddetli enfeksiyon (sepsis) olguları da dâhil olmak üzere, fatal olabilen enfeksiyon riskleri
- Gebelik sırasında uygulandığında ciddi doğum defektleri riski

Bu riskleri en düşük düzeye indirmek için, hastalarınıza bilgi içeren tavsiyelerde bulunmanız, onları dikkatle takip etmeniz ve arındırma prosedürüne ilişkin önerileri izlemeniz gereklidir.

Leflunomid içeren ürünler ile ilgili ayrıntılı bilgiler onaylanmış olan geçerli Kısa Ürün Bilgisi kapsamında sunulmaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması: Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

HASTALARA TAVSİYELERDE BULUNMA

Leflunomid tedavisine başlamadan önce, hastalara mutlaka leflunomid tedavisiyle bağlantılı önemli riskler ve bu risklerin en düşük düzeye indirilmesini sağlayan uygun önlemler konusunda bilgi vermelisiniz. Ruhsat sahibi tarafından, elinizdeki “Hekimler İçin Leflunomid Güvenliliğine İlişkin Bilgiler” konulu bu broşüre ek olarak, bu amaca yönelik bir “Hastalar İçin Leflunomid Güvenliliğine İlişkin Bilgiler” broşürü hazırlanmıştır.

RUTİN KAN TAKİBİ

Nadir durumlarda ciddi ve hatta fatal olabilen (aşağıda yer alan tablolara bakınız) hepatotoksisite ve hematotoksisite riski nedeniyle, leflunomid tedavisinden önce ve tedavi sırasında karaciğer parametrelerinin ve kan hücresi sayısının dikkatle takip edilmesi gereklidir.

Bu advers etkilerin ortaya çıkmasına ilişkin daha ayrıntılı bilgi Kısa Ürün Bilgisi kapsamında sunulmaktadır.

Leflunomid ile hepatotoksik ya da hematotoksik DMARD’lerin (ör. metotreksat) eş zamanlı olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir.

Diğer tedavilere geçiş

Leflunomid vücutta uzun süre kaldığı için, diğer DMARD’lara (örn. metotreksat) arındırma prosedürü uygulamadan geçilmesi durumunda değişiklikten uzun süre sonrasında bile risk olasılığını artırabilir (kinetik etkileşimler, organ toksisitesi gibi). Benzer şekilde, hepatotoksik veya hematotoksik ilaçlarla (örn. metotreksat) yakın zamanda tedavi advers etkilerde artışa neden olabilir bu nedenle de leflunomid tedavisinin başlanması sırasında da bu yarar/risk değerlendirmesinin yapılması ve ilaç değişikliğinin başlangıcında hastanın sıkı takip edilmesi tavsiye edilir.

Karaciğer enzimlerinin takibi

LABORATUVAR TESTLERİ	SIKLIK
En azından ALT (SGPT) testi yapılmalıdır	Tedavinin başlatılmasından önce ve ilk 6 aylık tedavi sırasında 2 haftada bir Bunun ardından, hastanın stabil olması halinde 8 haftada bir
Doğrulanmış ALT Artışları	Doz Ayarlaması/Tedavinin Bırakılması
NÜS*’ün 2 ila 3 katı	Dozun 20 mg/gün’den 10 mg/gün’e düşürülmesi, haftada bir kez takip koşuluyla Leflunomid uygulamasının sürdürülmesini sağlayabilir
Dozun azaltılmasına karşın devam eden NÜS*’ün 2 ila 3 katı düzeyler - Veya - NÜS*’ün >3 katı düzeylerin saptanması	Leflunomid tedavisi bırakılır İlaç arındırma prosedürü başlatılır (bkz. ‘İlaç arındırma prosedürü’ başlıklı bölüm) ve karaciğer enzimleri normale dönünceye kadar takip edilir

* NÜS: Normalin Üst Sınırı

Hematolojik takip

LABORATUVAR TESTLERİ	SIKLIK
Lökosit formülü ve trombosit sayısını da içeren tam kan sayımı	Tedavinin başlatılmasından önce ve ilk 6 aylık tedavi sırasında 2 haftada bir Daha sonra 8 haftada bir
Doz Ayarlaması/Tedavinin Bırakılması	Doz Ayarlaması/Tedavinin Bırakılması
Pansitopeniyi de içeren ciddi hematolojik reaksiyonlar	Leflunomid ve eş zamanlı uygulanan herhangi bir miyelosupresif tedavi bırakılır Arındırma prosedürü başlatılır (bkz. ‘İlaç arındırma prosedürü’ başlıklı bölüm)

ENFEKSİYONLAR

Leflunomidin immünoşüpresif özellikleri, hastaların fırsatçı enfeksiyonları da içeren enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelmesine neden olabilmekte ve nadir olarak kontrol altına alınamayan şiddetli enfeksiyonların (ör. sepsis) yanı sıra Progresif Multifokal Lökosefalopati (PML) gibi yapısal olarak şiddetli olan enfeksiyonlara yol açabilmektedir.

Tüberküloz riski nedeniyle, tüberkülin reaktivitesi olan hastalar dikkatle takip edilmelidir.

Şiddetli, kontrol altına alınamayan enfeksiyonların ortaya çıkması durumunda, leflunomid tedavisine ara verilmesi ve bir ilaç arındırma prosedürü (bkz. ‘İlaç arındırma prosedürü’ başlıklı bölüm) uygulanması gerekli olabilmektedir.

Aşağıda belirtilen hastalarda leflunomid kullanımı kontrendikedir:

- AIDS gibi ağır immün yetmezliği olan hastalar
- Ciddi enfeksiyonları olan hastalar

GEBELİK

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara, gebe kalmak isteyen kadınlara ve baba olmak isteyen erkeklere, leflunomid ile söz konusu olan doğum defektleri riski ve güvenilir bir kontrasepsiyon kullanımının gerekli olduğu konusunda bilgi vermelisiniz. Tedavi sırasında ve tedavinin bırakılmasından sonra istemeden gerçekleşen gebelik durumunda alınacak önlemleri de anlatmalısınız Bu bilgiler tedaviden önce, tedavi sırasında düzenli olarak ve tedaviden sonra verilmelidir.

Doğum defektleri riski

Hayvan araştırmalarına dayanarak, leflunomidin aktif metaboliti A771726’nın gebelik sırasında uygulandığında ciddi doğum defektlerine neden olduğu yönünde şüpheler söz konusudur. Bu nedenle gebelik sırasında leflunomid kullanımı kontrendikedir.

Kadınlarda

DURUM	ÖNERİLER
Çocuk doğurma potansiyeline sahip olan kadınlar	Tedavi sırasında ve tedavinin bırakılmasından sonra 2 yıla varan bir süre boyunca etkili kontrasepsiyon gereklidir
Herhangi bir adet gecikmesi	Derhal gebelik testi uygulanır
Veya	Gebeliğin doğrulanması durumunda:
Gebelik kuşkusu oluşturan başka herhangi neden	<ul style="list-style-type: none">• Leflunomid tedavisi bırakılır• İlaç arındırma prosedürü başlatılır (aşağıdaki bölüme bakınız)• A771726 plazma düzeyi analiz edilir (aşağıdaki bölüme bakınız)• Gebelik açısından söz konusu olan riskler hastaya anlatılır
Gebe kalmak isteyen kadınlar	<ul style="list-style-type: none">• Gebelik açısından söz konusu olan riskler hastaya anlatılır ve kendisine, gebe kalmak için tedaviyi bıraktıktan sonra, 2 yıllık sürenin dolmasını beklemesi gerektiği konusunda bilgi verilir. Güvenilir bir kontrasepsiyonun kullanıldığı bu bekleme döneminin uygulanabilir olmadığı düşünülüyorsa, profilaktik bir ilaç arındırma prosedürü uygulanması tavsiye edilebilir• İlaç arındırma prosedürü başlatılır (aşağıdaki bölüme bakınız)• A771726 plazma düzeyi analiz edilir (aşağıdaki bölüme bakınız)

• İlaç arındırma prosedürü

İki yıllık bekleme dönemini ölemeye olanak sağlayan ilaç arındırma prosedürü başlatılmalıdır (bkz. ‘İlaç arındırma prosedürü’ başlıklı bölüm). Hem kolestiramin hem de aktif kömür tozu, östrojenlerin ve progesteronların emilimini değiştirebilmektedir; bu nedenle tüm arındırma dönemi boyunca oral kontraseptifler dışında kalan başka alternatif kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

İlaç arındırma prosedürünün uygulanamaması durumunda, gebe kalmak için tedavinin bırakılmasından sonra güvenilir bir kontrasepsiyon yönteminin kullanıldığı 2 yıllık bir bekleme dönemi gereklidir.

• Arındırma döneminin sonunda yapılan test

En az 14 gün arayla iki ayrı test yapılması gereklidir.

- İki test sonucunun $< 0,02$ mg/L ($0,02$ µg/mL) olması durumunda ek prosedürler gerekli değildir. İlk $< 0,02$ mg/L sonucu ile fertilizasyon arasında bir buçuk aylık bir bekleme dönemi bırakılması gereklidir.
- Her iki test sonucunun $> 0,02$ mg/L ($0,02$ µg/mL) olması durumunda arındırma prosedürü tekrar uygulanmalı ve 14 gün arayla tekrar 2 ayrı test yapılmalıdır.

0,02 mg/1 düzeyinden düşük plazma konsantrasyonun ilk olarak saptanması ile fertilizasyon arasında bir buçuk aylık bir bekleme dönemi bırakılması gereklidir.

Erkekler

Erkeğin arıcılık ettiği bir fetüs toksisitesinin mümkün olması nedeniyle, leflunomid tedavisi sırasında güvenilir bir kontrasepsiyon yönteminin güvencesi sağlanmalıdır.

Baba olmak isteyen erkekler için, kadınlarda önerilen prosedürle aynı ilaç arındırma prosedürünün uygulanması düşünülmelidir.

0,02 mg/1 düzeyinden düşük plazma konsantrasyonun ilk olarak saptanması ile fertilizasyon arasında 3 aylık bir bekleme dönemi bırakılması gereklidir.

İLAÇ ARINDIRMA PROSEDÜRÜ

Leflunomidin aktif metaboliti A771726 için plazma düzeylerinin uzun bir süre boyunca 0,02 mg/ L'den yüksek olması beklenebilmektedir. Leflunomid tedavisinin durdurulmasından yaklaşık 2 yıl sonra bu konsantrasyonun 0,02 mg/L'den düşük bir düzeye inebileceği düşünülmektedir.

A771726'nın vücuttan hızla temizlenmesi gerekli olduğunda atılımını hızlandırmak için aşağıdaki tabloda tanımlanmış olan ilaç arındırma prosedürünün uygulanması önerilmektedir.

BİR ARINDIRMA PROSEDÜRÜ UYGULANMASINA YOL AÇAN OLAYLAR	ARINDIRMA PROSEDÜRÜ PROTOKOLÜ
Ciddi hematolojik ve hepatik reaksiyonlar	Leflunomid tedavisinin durdurulmasından sonra:
Kontrol altına alınmayan şiddetli enfeksiyonlar (ör. sepsis)	• 11 gün süreyle günde 3 kez 8 g kolestimamin (günde 24 g)
Gebelik - planlı ya da planlı olmayan	<i>Üç sağlıklı gönüllüye 24 saat boyunca günde 3 kez 8 g dozda oral yolla verilen kolestimamin, aktif metabolit A771726'nın plazma düzeylerinde 24 saatte yaklaşık %40 oranında ve 48 saatte %49 ila %65 oranında düşüş sağlamıştır.</i>
Bir arındırma prosedürüne yol açan diğer olaylar:	Veya
• Stevens Johnson sendromu ya da toksik epidermal nekroliz gibi ciddi reaksiyon şüphesinin olduğu deri ve/veya mukoza reaksiyonları (ör. ülseratif stomatit)	• 11 gün süreyle günde 4 kez 50 g aktif kömür tozu (günde 200 g)
• Leflunomid tedavisinin bırakılmasından ve aditif risk olasılığını arttırabilen bir başka DMARD (ör. metotreksat) tedavisine geçilmesinden sonra	<i>Oral yolla ya da nazogastrik tüp yoluyla uygulanan (24 saat süreyle 6 saatte bir 50 g) aktif kömürün (süspanسیون haline getirilmiş toz), aktif metabolit A771726'nın plazma konsantrasyonlarında 24 saatte %37 ve 48 saatte %48 oranında düşüş sağladığı gösterilmiştir.</i>
• Leflunomidin aktif metabolitinin vücuttan hızla atılmasını gerektiren başka herhangi bir nedene bağlı olarak	Arındırma protokolünün süresi, klinik değişkenlere ya da laboratuvar değişkenlerine bağlı olarak değişebilmektedir.