

Sigurnosni profil lijekova za psorijazu

Žilić, Hrvoje

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:407299>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Hrvoje Žilić

SIGURNOSNI PROFIL LIJEKOVA ZA PSORIJAZU

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentorica rada: dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, znanstvena suradnica, HALMED

Specijalistički rad obranjen je dana 09. prosinca 2021. u Zagrebu,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr.sc. Petra Turčić, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
2. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, znanstvena suradnica, HALMED,
3. nasl. doc. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec, KBC Sestre milosrdnice.

Rad ima 53 lista.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad izrađen je u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Dermatofarmacija i kozmetologija“ na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pod stručnim vodstvom dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce, znanstvene suradnice (Agencija za lijekove i medicinske proizvode, HALMED).

Ovim putem se zahvaljujem svojoj mentorici Nikici Mirošević Skvrce na stručnoj pomoći i vodstvu pri izradi ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Cilj rada jest analizirati sigurnosni profil lijekova koji se koriste u liječenju psorijaze, posebice u kontekstu farmakovigilancijskih mjera i alata koje trebaju osigurati sigurno korištenje lijeka. Rezultati rada mogu doprinijeti boljem razumijevanju sigurnosnog profila lijekova za psorijazu te farmakovigilancijskih mjera koje se koriste na području Europske unije odnosno Republike Hrvatske.

Materijal i metode:

Pretražena je znanstvena i medicinska literatura te regulatorni postupci za razdoblje od 01. srpnja 2013. do 30. lipnja 2021. godine. Pretraga je uključivala svjetske i hrvatske baze podataka te sigurnosna izvješća i farmakovigilancijske dokumente. Napravljen je pregled sigurnosnih profila sljedećih lijekova: betametazon/kalcipotriol, metotreksat, ciklosporin, acitretin, dimetilfumarat, apremilast, adalimumab i tofacitinib.

Rezultati:

Najčešće uvedene dodatne mjere minimizacije rizika jesu distribucije pisama zdravstvenim radnicima i edukacijski materijali/kartice za bolesnika. Provedeni su arbitražni postupci za metotreksat i retinoide, što je rezultiralo uvođenjem uvjeta njihovim odobrenjima za stavljanje u promet. Postojeći program prevencije trudnoće za retinoide je revidiran te je također uvedena obaveza provođenja ispitivanja potrošnje lijeka. U slučaju peroralne primjene metotreksata s najmanje jednom indikacijom za koju je potrebno doziranje jedanput tjedno, lijek smije biti dostupan samo u obliku blistera u svrhu minimizacije medikacijske pogreške dnevnog doziranja što može dovesti do ozbiljnih nuspojava i fatalnog ishoda.

Zaključak:

Implementacija farmakovigilancijskih mjera je ključna za osiguravanje pozitivnog omjera koristi i rizika određenog lijeka, s krajnjim ciljem optimizacije liječenja bolesnika oboljelih od psorijaze. Od 2014. godine do danas odobreni su novi lijekovi za psorijazu: apremilast, dimetilfumarat te interleukinski inhibitori (biološki lijekovi). Od potencijalnih novih terapija najviše se ističu novi interleukinski inhibitori (posebice anti IL-17) odnosno biološki lijekovi. Tofacitinib (JAK inhibitori) predstavljaju novu potencijalnu skupinu za liječenje psorijaze. Osim u kliničkim ispitivanjima, sigurnosni profil lijekova za psorijazu aktivno se prati putem opservacijskih registara bolesnika.

SUMMARY

Objectives:

The objective of this paper is to analyse the safety profile of medicinal products used for treatment of psoriasis, especially in the context of pharmacovigilance measures and tools needed to ensure a safe use of a medicinal product. Results of this paper can contribute to a better understanding of safety profiles of medicinal products for psoriasis and pharmacovigilance measures used on the territory of European Union, i.e., in Republic of Croatia.

Material and methods:

Scientific and medical literature, and regulatory procedures were screened for period from July 1st, 2013 to June 30th, 2021. The screening included worldwide and Croatian databases, and safety reports and pharmacovigilance documents. An overview of safety profiles of the following medicinal products was performed: betamethasone/calcipotriol, methotrexate, cyclosporine, acitretin, dimethyl fumarate, apremilast, adalimumab and tofacitinib.

Results:

The most commonly introduced additional risk minimisation measures are distribution of direct healthcare professional letters and educational materials/patient alert cards. Referrals were undertaken for methotrexate and retinoids, resulting in introduction of conditions to their marketing authorisations. The existing retinoid pregnancy prevention programme was revised and an obligation to perform a drug utilisation study was also introduced. In case of peroral methotrexate use with at least one indication requiring once weekly dosing, the medicinal product should be available only in blisters for the purpose of minimisation of medication error of daily dosing which can lead to serious adverse reactions and a fatal outcome.

Conclusion:

Implementation of pharmacovigilance measures plays a key role in ensuring a positive benefit and risk ratio of a specific medicinal product, with an end goal of optimising treatment for patients suffering from psoriasis. From 2014 to today, new medicinal products were authorised for psoriasis: apremilast, dimethyl fumarate and interleukin inhibitors (biologics). From potential new therapies for psoriasis, interleukin inhibitors (especially anti IL-17), i.e., biologics stand out the most. Tofacitinib (JAK inhibitors) represent a new potential class for treating psoriasis. Besides in clinical trials, safety profile of medicinal product for psoriasis is actively monitored via observational patient registries.

Sadržaj specijalističkog rada

1.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1	Psorijaza	1
1.2	Farmakovigilancijske mjere minimizacije rizika i regulatorni postupci	5
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	7
3.	MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	8
4.	RASPRAVA	10
4.1	Betametazon/kalcipotriol.....	10
4.2	Metotreksat.....	14
4.3	Ciklosporin	21
4.4	Acitretin.....	24
4.5	Dimetilfumarat	31
4.6	Apremilast	35
4.7	Adalimumab	38
4.8	Tofacitinib i drugi potencijalni lijekovi za liječenje psorijaze.....	50
5.	ZAKLJUČAK	53
6.	PRILOZI	56
7.	LITERATURA.....	88
8.	KRATICE	97
9.	ŽIVOTOPIS	99

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1 Psorijaza

Psorijaza (PsO) je česta kronična inflamatorna bolest kože povezana s različitim komorbiditetima, najčešće okarakterizirana oštro ograničenim eritematoznim plakovima sa srebrnim ljuskama [1]. Smatra se i sustavnom inflamatornom bolešću jer može značajno doprinijeti razvoju kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, subklinička ateroskleroza, vaskularne inflamacije), metaboličkih bolesti (npr. dislipidemija, *diabetes melitus*), gastrointestinalnih bolesti (npr. Crohnova bolest, upalne bolesti crijeva), poremećaja zgloba (psorijatični artritis, PsA), kroničnih bolesti bubrega, malignosti, infekcija, bolesti oka te poremećaja raspoloženja (depresija, anksioznost i suicidalnost). Navedena stanja i/ili njihova kompleksnost ovise o težini PsO kliničke slike [2, 3, 4]. Više od 125 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od ove bolesti [5], a u Republici Hrvatskoj udio PsO bolesnika iznosi oko 1,6 % [6]. Pojava ove bolesti razlikuje se s obzirom na dob te geografsku lokaciju. Učestalija je u zemljama koje su udaljenije od ekvatora. Pogađa između 0,51 i 11,43 % odrasle populacije te do 1,37 % djece. Incidencija se povećava s godinama. Najčešće se pojavljuje između 30. i 39. godine te između 50. i 60. godine života [7]. S obzirom na netočne ili odgođene dijagnoze ove bolesti, nedostatne opcije liječenja i društvene stigmatizacije, Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) 2014. godine je proglasila PsO ozbiljnom kroničnom bolešću [4].

Tipična PsO klinička slika podrazumijeva nekontroliranu proliferaciju keratinocita i disfunkcionalnu diferencijaciju istih, pri čemu važnu ulogu imaju T-limfociti i dendritske stanice [1, 8]. Dendritske stanice proizvode i izlučuju faktor tumorske nekroze (TNF)- α te interleukine (IL)-23 i (IL)-12. Interleukin 23 inducira diferencijaciju T-stanica u Th17 koji potom dovode do prekomjerne proizvodnje IL-17 i IL-22. Molekule TNF- α i IL-17 aktiviraju keratinocita, promoviraju epidermalnu hiperplaziju, uključuju inflamatornih stanica i indukciju proizvodnje antimikrobnih peptida. Keratinocitima u PsO lezijama treba 48 sati za prijelaz iz bazalnog u spinozni sloj dok u normalnom epidermisu za to treba otprilike 13 dana. Nadalje, njihov životni ciklus je skraćen na 36 sati, s 311 sati u normalnim lezijama kože [8].

Iako ne postoji jasno objašnjenje ove bolesti, smatra se kako postoje dokazi o genetičkoj predispoziciji [4]. Postoje brojna istraživanja koja pokušavaju otkriti koji geni su sve povezani s razvojem PsO, a najviše se ističe PSORS1 lokus unutar histokompatibilnog kompleksa (MHC) na kromosomu 6p21. Među ostale relevantne gene ili skupine gena ubrajaju se HLA-Cw6, interleukin (IL)-23-srodni, TNFAIP3, CARD14 te LCE geni [1, 8]. Otprilike 40% PsO bolesnika ima člana obitelji koji također boluje od ove bolesti [9]. Uz genetičke predispozicije za razvoj PsO,

faktori rizika mogu biti mehanički stres, zagađenost zraka, lijekovi, cijepljenje, infekcije (streptokok), pušenje i alkohol (tzv. ekstrinzični faktori) te metabolički sindrom, pretilost, *diabetes melitus*, dislipidemija, hipertenzija i mentalni stres (tzv. intrinzični faktori) [10].

U bolesnika koji boluju od PsO, PsA je prisutan u do 42 % ove populacije. Nadalje, isti nije dijagnosticiran u 15 % bolesnika koji boluju od PsO [2]. Psorijaza može imati značajan utjecaj na psihološko i mentalno zdravlje bolesnika koji boluju od PsO, a utjecaj se može razlikovati ako PsO bolesnik istodobno boluje i od PsA (PsO+PsA) ili ako bolesnik boluje samo od psorijatičnog artritisa (PsA). Negativan utjecaj na određene životne segmente ispitan je u jednoj američkoj studiji te je prikazan u padajućem nizu za odrasle PsO i PsO+PsA ispitanike – emocionalni (98 %, 97 %), društveni (94 %, 97 %), obiteljski (70 %, 83 %), profesionalni (68 %, 71 %), fizički (38 %, 77 %), edukacijski (17 %, 34 %) i seksualni (21 %, 20 %) [11]. Prema skandinavskom istraživanju, negativan utjecaj PsO na kvalitetu života prijavilo je 38,1 % PsO odnosno 73 % PsA odraslih ispitanika. Najveće limitacije u PsO ispitanika bile su u kontekstu odijevanja (22,6 %), poremećaja spavanja (16 %) i depresije/tjeskobe (16 %). Odsutnost na poslu prijavljena je češće u PsA ± PsO (51,9 %) nego PsO (15,1 %) ispitanika [12]. PsO bolesnici dvostruko više promišljaju samoubojstvo, imaju veću vjerojatnost od pokušaja samoubojstva (32 %) te veću vjerojatnost od izvršenog samoubojstva (20 %) od pojedinaca koji ne boluju od PsO [13].

Prema studiji o globalnom teretu bolesti iz 2010. godine, PsO teret ocijenjen je kao velik. Za usporedbu, teret akutnog hepatitisa C upola je manji. Teret PsO linearno se povećava sa starošću, neovisno o spolu, sve do šezdesete godine. Najveći teret bolesti prijavljen je u skupini bolesnika starosti od 50 do 69 godina [4]. Ekonomski troškovi PsO ocijenjeni su kao značajni i s vremenom sve veći, prema američkom istraživanju za period od 2009. do 2014. godine. Korištenje bioloških lijekova najviše utječe na troškove (29 832 \$) u usporedbi s liječenjem umjerenih do težih oblika (21 481 \$) odnosno blažih oblika bolesti (8 723 \$). Trošak iznosi 23 427 \$ po bolesniku po godini ako PsO bolesnik istodobno boluje od PsA [14].

Psorijaza se manifestira na koži i/ili na noktima, a može pogađati i zglobove. Česti PsO tipovi uključuju vulgarnu PsO (plak PsO), interginoznu PsO (na pregibima i genitalnom području), gutatnu PsO (kapljičasta PsO), pustularnu PsO te eritrodermičnu PsO [4]. Kronična plak PsO najčešći je oblik, prijavljena u 74 % odraslih i 79 % pedijatrijskih bolesnika [15]. Na bolesnicima mogu se primijetiti oštro ograničeni, eritematozni, pruritični plakovi prekriveni srebrnim ljuskicama [1].

Težina plak PsO (*psoriasis vulgaris*) određuje se pomoću indeksa proširenosti i težine PsO (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI), skale zahvaćenosti površine tijela s PsO (engl. *Body Surface Area*, BSA) i indeksom kvalitete života (engl. *Dermatological Quality of Life Index*, DLQI). Blaga PsO definira se s $BSA \leq 10$, $PASI \leq 10$ i $DLQI \leq 10$, a srednja teška i teška PsO temelje se na $BSA > 10$ ili $PASI > 10$ te $DLQI > 10$. Nakon 10-16 tjedana liječenja, ono se smatra djelotvornim ako je postignut PASI 75 odnosno minimalno PASI 50, tj. 50%-tno poboljšanje početne PASI-vrijednosti uz DLQI-vrijednost 0 ili 1, odnosno minimalno DLQI manji od 5 [6].

Topikalni pripravci i topikalni lijekovi primarno se koriste u liječenju blage PsO, no mogu se dodatno koristiti i za teže oblike PsO. Primjeri su kortikosteroidi (npr. hidrokortizon, betametazon, klobetazol), analozi vitamina D (npr. kalcipotrien, kalcitriol), retinoidi (npr. tazaroten), kalcineurinski inhibitori (npr. takrolimus, pimekrolimus), salicilatna kiselina, antralin, katrani, emolijensi te kombinacije istih. Nadalje, za liječenje PsO mogu se koristiti naftalanoterapija i heliomarinoterapija (klimatoterapija), tzv. prirodni činitelji u liječenju PsO. Fototerapija (UVB svijetlo), fotokemoterapija (psoralen i UVA obasjavanje, PUVA) i sustavni lijekovi koriste se za liječenje srednje teške do teške PsO. Biološki lijekovi uvode se u liječenje u bolesnika koji ne reagiraju i/ili ne podnose i/ili imaju kontraindikacije na najmanje dva različita prije primijenjena sustavna lijeka, uključujući PUVA-terapiju i konvencionalne sustavne lijekove (retinoide, ciklosporin i metotreksat). Sustavno liječenje PsO može podrazumijevati kombiniranje lijekova, njihovu rotaciju i/ili sekvencionalno korištenje, u svrhu optimalne djelotvornosti i sigurnosti liječenja za svakog pojedinog bolesnika [3, 6].

Prema njemačkim podacima iz 2007. godine, sustavni kortikosteroidi su najčešće propisivani lijekovi za liječenje PsO unatoč tome što nisu predviđeni europskim smjernicama za liječenje PsO [16]. Danas se za liječenje PsO rjeđe koriste sustavni lijekovi kao što su hidroksiurea, mikofenolat mofetil, azatioprin, leflunomid, takrolimus ili tiogvanin [17].

Prema hrvatskim i europskim smjernicama za liječenje PsO, sustavna terapija može obuhvaćati antagoniste folne kiseline (metotreksat), derivate vitamina A (retinoidi), sustavne cikličke peptide (ciklosporin), inhibitore fosfodiesteraze 4 (apremilast), antineoplastike i imunomodulatore (dimetilfumarat) te biološke lijekove (imunološki prilagodnici - npr. adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab) [6, 18, 19].

Nova potencijalna skupina lijekova za liječenje PsO jesu JAK-inhibitori, koji su trenutno uključeni u veliki broj kliničkih ispitivanja. Primjeri su tofacitinib, ruksolitinib i baricitinib [20]. Nadalje, mirikizumab (IL-23 inhibitor) i deukravacitinib (selektivni inhibitor tirozin kinaze 2) predmet su preliminarnih kliničkih ispitivanja [21].

Europska agencija za lijekove je u lipnju 2021. preporučila davanje prvog odobrenja za stavljanje u promet lijeka bimekizumab (IL-17 inhibitor) [22].

1.2 Farmakovigilancijske mjere minimizacije rizika i regulatorni postupci

Prema regulativi Europske Unije, svi lijekovi podliježu mjerama minimizacije rizika. Iste optimiziraju sigurno i djelotvorno korištenje lijeka, a njihova uspješnost ovisi o svim interesnim stranama – nadležna tijela, nositelji odobrenja (NO) za stavljanje lijeka u promet, zdravstveni radnici i bolesnici. Prilikom registracije lijeka NO predlaže **Plan upravljanja rizikom** (engl. *Risk Management Plan*, RMP). Sustav upravljanja rizicima treba biti proporcionalan identificiranim i potencijalnim rizicima lijeka te potrebama za prikupljanjem post-marketinških sigurnosnih podataka. RMP pregledava i odobrava nadležno regulatorno tijelo. Sadržaj dokumenta potrebno je mijenjati tijekom čitavog životnog ciklusa lijeka. Tako se neki važni rizici mogu reklasificirati ili ukloniti odnosno novi važni rizici se mogu dodati u RMP [23, 24].

Svaki lijek ima **rutinske mjere minimizacije rizika** koje se sastoje od informacija o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC), uputa o lijeku (PL) i označivanje), određene veličine pakiranja te zakonskog statusa lijeka (izdavanje na recept ili bez recepta, izdavanje od strane određenih zdravstvenih radnika i u određenim zdravstvenim ustanovama). Kada rutinske mjere nisu dovoljne, NO je dužan uvesti jednu ili više **dodatnih mjera minimizacije rizika** kako bi se osigurao pozitivan omjer rizika i koristi lijeka. One se razlikuju svojom svrhom, strukturom, ciljnom populacijom i kompleksnošću. Primjeri dodatnih mjera minimizacije rizika: edukacijski programi, program kontroliranog pristupa, kontrolirani sustav distribucije, program prevencije trudnoće i pismo zdravstvenim radnicima. Navedene mjere ne smiju biti promotivnog karaktera, npr. oglašavanje lijeka. Nakon ocjene učinkovitosti dodatnih mjera donosi se odluka je li uvođenje istih imalo pozitivan učinak na minimizaciju određenog rizika ili su potrebne daljnje aktivnosti.

Edukacijski programi: Nadovezuju se na podatke navedene u SmPC i PL dokumentima na način da pružaju jasne i sažete informacije o određenom riziku ciljanoj populaciji (zdravstveni radnici, bolesnici); daju jasne upute kako se ophoditi s određenim rizikom, u svrhu minimizacije istog. Primjeri su edukacijske brošure i vodiči, najčešće izrađeni za zdravstvene radnike, te kartice za bolesnike.

Program kontroliranog pristupa: Ova mjera aktivira se samo u posebnim slučajevima obzirom da kontrolirani pristup podrazumijeva ulaganje dodatnih napora na više razina u zdravstvenom sustavu. Često se radi o minimiziranju životno-ugrožavajućeg rizika određenog lijeka. Primjeri preduvjeta koji se moraju ostvariti prije propisivanja/izdavanja lijeka bolesniku (ne trebaju svi biti u sklopu istog programa): testiranje i/ili provjera bolesnika kako bi se osiguralo poštivanje strogih kliničkih kriterija; osoba koja propisuje i/ili izdaje lijek i/ili bolesnik dokumentiraju upoznatost i razumijevanje s ozbiljnim rizikom određenog lijeka; jasne procedure daljnjeg

praćenja bolesnika, npr. u sklopu registra bolesnika; izdavanje lijeka samo u ljekarnama koje se su za to registrirane i odobrene.

Kontrolirani sustav distribucije: Odnosi se na mjere koje je potrebno uvesti na razini čitavog distribucijskog lanca, sve do propisivanja i/ili izdavanja lijeka. Primjerice, mogu se odnositi na lijekove za koje je potrebno minimizirati mogućnost pogrešne primjene (engl. *misuse*) i zlouporabe (engl. *abuse*).

Program prevencije trudnoće: Ovakvi programi koriste edukacijske alate uz istodobnu kontrolu pristupa lijeku, s ciljem minimizacije mogućnosti izlaganja lijeku za koji je poznato ili postoji mogućnost teratogenog učinka. Potrebno je osigurati da bolesnice nisu trudne prije početka liječenja te da ne zatrudne za vrijeme ili neposredno nakon prestanka liječenja. Nadalje, ovaj program se može odnositi i na muške bolesnike ako lijek koji koriste može imati negativan učinak na trudnoću. Primjeri elemenata koji se mogu razmotriti u sklopu ovakvog programa: edukacija zdravstvenih radnika i bolesnica o teratogenom riziku; kontroliran pristup lijeku (propisivanje ili izdavanje lijeka tek nakon negativnog nalaza testa na trudnoću); recept koji je limitiran na najviše 30 dana korištenja lijeka; savjetovanje u slučaju trudnoće, uz uključenje u registar trudnih bolesnica.

Pismo zdravstvenim radnicima (engl. *Direct health care professional communication, DHPC*): Oblik komunikacije važne informacije direktno zdravstvenim radnicima, primjerice kako bi bili svjesni potrebe za promjenama u propisivanju lijeka i/ili potrebe za minimiziranjem određenih nuspojava lijeka.

Lijekovi za koje su definirane dodatne mjere minimizacije rizika, navedene u RMP-u, smiju biti stavljeni u promet tek nakon provođenja istih, čemu prethodi pravovremeno dogovaranje s nadležnim regulatornim tijelom vezano za sadržaj, format, ciljnu skupinu i način distribucije [25].

Kada se ukaže potreba za ocjenom određenog pitanja iz područja sigurnosti, djelotvornosti ili kvalitete određenog lijeka ili skupine lijekova, ili u slučaju neslaganja između država članica EU oko određenog pitanja, moguće je pokrenuti **arbitražni postupak** (engl. *referral*) na EU razini. Pokretač može biti bilo koja interesna strana: nositelj odobrenja, zemlja članica ili Europska komisija. U slučaju pokretanja ove procedure, Europska agencija za lijekove provodi znanstvenu ocjenu u svrhu donošenja harmonizirane preporuke te u većini arbitražnih postupaka krajnju i obvezujuću odluku donosi Europska komisija [26].

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada jest analizirati sigurnosni profil lijekova koji se koriste u liječenju PsO, posebice u kontekstu farmakovigilancijskih mjera i alata koje trebaju osigurati sigurno i djelotvorno korištenje lijeka. Rezultati predloženog istraživanja mogu doprinijeti boljem razumijevanju sigurnosnog profila lijekova koji se koriste u liječenju PsO te sigurnosnih mjera koje se koriste na području Europske unije odnosno Republike Hrvatske. Pravovremena implementacija mjera igra ključnu ulogu u osiguravanju pozitivnog omjera koristi i rizika određenog lijeka, s krajnjim ciljem optimizacije liječenja oboljelih od PsO.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pretražena je znanstvena i medicinska literatura te regulatorni postupci za razdoblje od 01. srpnja 2013. do 30. lipnja 2021. godine. Pretraga je uključivala svjetske i hrvatske baze podataka (PubMed, Hrčak) te sigurnosna izvješća i farmakovigilancijske dokumente (npr. sažetak opisa svojstava lijeka, sažetak Plana upravljanja rizikom, dodatne mjere minimizacije rizika, arbitražni postupci), koji su javno dostupni na stranicama europskih nadležnih tijela (HALMED, EMA, CMDh). Analizirani su važni potencijalni i identificirani rizici navedeni u Planu upravljanja rizikom, dodatne mjere minimizacije rizika te ostali farmakovigilancijski postupci vezani za obradu i ocjenu sigurnosnog profila određenog lijeka.

Lijekovi odobreni za liječenje psorijaze u Republici Hrvatskoj

Prema hrvatskim i europskim smjericama za liječenje blage do umjerene PsO [6, 18, 19] koriste se sljedeći topikalni lijekovi: kortikosteroidi (betametazon), analozi vitamina D (kalcipotriol, takalcitol), tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, salicilatna kiselina. Dana 30. lipnja 2021. pretražena je HALMED-ova internetska baza lijekova odobrenih za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj prema navedenim djelatnim tvarima. Za liječenje PsO, sukladno indikacijama navedenim u 4.1 dijelu SmPC-a, odobreni su betametazon (monokomponenta, kombinacija s salicilatnom kiselinom, kombinacija s kalcipotriolom), kalcipotriol (u kombinaciji s betametazonom) i salicilatna kiselina (u kombinaciji s betametazonom). Prema HALMED-ovoj bazi lijekova, na hrvatskom tržištu nisu odobreni topikalni takalcitol, tazaroten, takrolimus i pimekrolimus indicirani za liječenje PsO. Kao primjer topikalnih lijekova za liječenje PsO analiziran je sigurnosni profil kombinacije kortikosteroida i analoga vitamina D: **betametazon/kalcipotriol**. Također je napravljen općeniti osvrt na sigurnosni profil topikalnog liječenja PsO.

Prema hrvatskim i europskim smjericama za liječenje srednje teške do teške PsO [6, 18, 19] koriste se sljedeći sustavni lijekovi: ciklosporin, metotreksat, retinoidi (acitretin), apremilast, esteri fumaratne kiseline (dimetilfumarat) i biološki lijekovi (adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab, sekukinumab). Dana 30. lipnja 2021. pretražena je HALMED-ova internetska baza lijekova odobrenih za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj prema navedenim djelatnim tvarima. Za liječenje PsO, sukladno indikacijama navedenim u 4.1 dijelu SmPC-a, odobreni su svi prethodno navedeni lijekovi. Analizirani su sigurnosni profili sljedećih lijekova: **metotreksat, ciklosporin, acitretin, dimetilfumarat, apremilast** te **adalimumab**. Također je napravljen općeniti osvrt na sigurnosni profil bioloških lijekova i posebnosti istih.

Potencijalni lijekovi za liječenje psorijaze

Janus kinaza (JAK) inhibitori nova su potencijalna skupina lijekova za sustavno i/ili topikalno liječenje PsO koja je trenutno uključena u veliki broj kliničkih ispitivanja. U ove lijekove ubrajaju se tofacitinib, ruksolitinib i baricitinib [20]. Analiziran je sigurnosni profil sljedećeg lijeka: **tofacitinib** (kao primjer JAK inhibitora). Također, napravljen je kraći osvrt na ostalu potencijalnu PsO terapiju (mirikizumab i deukravacitinib).

Potrebno je napomenuti da je Europska agencija za lijekove u lipnju 2021. preporučila davanje prvog odobrenja za stavljanje u promet lijeka bimekizumab (anti IL 17) [22]. Nakon odobrenja, bimekizumab će postati četvrti interleukin-17 inhibitor indiciran za liječenje PsO.

4. RASPRAVA

4.1 Betametazon/kalcipotriol

Topikalna vrsta lijekova prvi je odabir za liječenje blage do umjerene PsO. Ova terapija je dostupna, povoljna, lokaliziranog učinka te uz minimalno nuspojava [27, 28]. Česte nuspojave topikalnih kortikosteroida uključuju atrofiju kože, iritaciju i oslabljeno zacjeljivanje rana. Moguća je pojava tahifilaksije [29]. Kod liječenja PsO vlasništva mogu se pojaviti lokalna iritacija, bol u koži i folikulitis. Sustavne nuspojave su rijetke i vjerojatno nisu povezane s lijekovima. Kortikosteroidna monoterapija i kombinacija vitamina D s kortikosteroidom pokazale su se djelotvornije i sigurnije od monoterapije vitaminom D [30]. U liječenju kronične plak PsO i PsO vlasništva, kortikosteroidi su manje vjerojatno uzrokovali štetne događaje (npr. osjećaj pečenja, iritacija) u usporedbi vitaminom D [31].

Nešto više od trećine bolesnika ne pridržava se topikalne terapije, no ishodi su bolji ako je režim primjene jednostavniji, ako je terapija na dnevnoj razini te kada je liječenje prilagođeno bolesnikovoj dobi, spolu i zanimanju. Formulacija lijeka (npr. gel, losion, šampon, pjena) također može biti varijabla za optimalne rezultate. Bolesnicima kojima je potrebna potentnija dugoročna terapija nužno je davati terapiju uz prekide kako bi se smanjio rizik od nuspojava. Ako bolesnici koriste više topikalnih lijekova dnevno, trebali bi ih primjenjivati uz dovoljan vremenski razmak [28].

Nakon poboljšanja simptoma PsO, trebalo bi smanjiti upotrebu kortikosteroida ili početi primjenjivati one slabije potentnosti kako bi se smanjila mogućnost pojave lokalne atrofije kože, strija i teleangiektazije. Također, moguće je privremeno prekinuti upotrebu kortikosteroida i koristiti emolijens u svrhu ograničenja izloženosti lijeku i sprječavanju tahifilaksije [32]. Sustavna primjena kortikosteroida nije unutar preporuka za sustavno liječenje PsO, no ima široku primjenu unatoč riziku pogoršanja bolesti nakon smanjenja doze ili prekida liječenja te mogućem razvoju pustularne PsO [32, 33, 34].

Temeljem sustavnog pregleda liječenja pedijatrijske PsO, najčešće prijavljena nuspojava bila je lokalna iritacija, a ozbiljne nuspojave nisu bile zabilježene [27]. Djeca su pod većim rizikom sustavnih nuspojava zbog većeg omjera površine kože i težine [29]. Upotreba kortikosteroidne terapije u starije populacije bilježi veći rizik od određenih nuspojava, npr. atrofije, purpura, teleangiektazije i sekundarnih kožnih infekcija [35].

Prvi izbor u liječenju PsO u trudnica predstavljaju topikalni lijekovi. Liječenje blagim ili umjerenim kortikosteroidima preporučeno je nakon neuspjele upotrebe emolijensa odnosno ovlaživača kože. Visoko potentni

kortikosteroidi trebali bi se koristiti samo u iznimnim slučajevima, u drugom i trećem tromjesječju, u što kraćim periodima. Upotreba kortikosteroida u trudnoći može povećati rizik od razvoja trudničkih strija. Ne može se sa sigurnošću utvrditi povezanost kortikosteroida s kongenitalnim abnormalnostima (npr. oralni rascjep), preuranjenim porođajem ili rođenja mrtvorodenčadi [36]. Opservacijske studije ukazuju na povećani rizik rođenja novorođenčadi s manjom tjelesnom masom prilikom izloženosti potentnim i jako potentnim topikalnim kortikosteroidima za vrijeme trudnoće [37].

Kombinacija betametazon/kalcipotriol pripada farmakoterapijskoj skupini antipsorijatika, ostali antipsorijatici za topikalnu primjenu, kalcipotriol, kombinacije (ATK oznaka: D05AX52). Ovakva kombinacija ima izraženiji protuupalni i antiproliferacijski učinak nego što bi imale monokomponente. Djelatna tvar kalcipotriol je sintetički analog vitamina D3 koji djeluje inhibicijski na proliferaciju keratinocita te induksijski na diferencijaciju istih. Transformira faktor rasta β i inhibira kinaze ovisne o ciklinu, s posljedičnim zastojem rasta u G1 fazi staničnog ciklusa uz regulaciju prema nižim vrijednostima dva proliferacijska faktora, ranog odgovora rasta-1 i polo-srodne kinaze-2. Nadalje, kalcipotriol ima imunomodulacijski učinak odnosno inhibira aktivaciju i diferencijaciju Th17/Th1 stanica, a inducira Th2/Treg odgovor. Djelatna tvar betametazon je potentni sintetički kortikosteroid III. skupine koji djeluje putem unutarstaničnih glukokortikoidnih receptora. Suprimira imunološki sustav, primarno proinflamacijske citokine i kemokine, čime dolazi do inhibicije aktivacije T-stanica. Protuupalni učinak proizlazi iz transrepsije proinflamacijskih faktora transkripcije, poput nuklearnog faktora κ B, aktivatora proteina-1 i interferonskog regulacijskog faktora-3 [38, 39]. Djelatna tvar betametazon je u kliničkoj primjeni unutar Europske Unije skoro 60 godina, a kalcipotriol 30 godina [40]. Kombinacija betametazon/kalcipotriol, namijenjena za liječenje PsO vulgaris, u prometu je od 2001. godine u Europskoj Uniji [38].

Kombinacija 50 mikrograma/g kalcipotriola + 0,5 mg/g betametazona, u obliku pjene za kožu, indicirana je za topikalno liječenje PsO vulgaris u odraslih osoba. Lijek se nanosi na oboljelu kožu jednom dnevno. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 15 grama, a ukupna površina tijela na koju se nanosi pjena ne smije biti veća od 30 %. Prema preporukama liječenje rasplamsale bolesti traje 4 tjedna, a kod terapije održavanja pjena se nanosi dvaput tjedno. Količina od 0,5 g pjene treba prekriti područje kože koje otprilike odgovara području površine šake odrasle osobe. Bolesnici koji istodobno koriste druge lijekove koji sadrže kalcipotriol moraju paziti da ukupna dnevna doza svih proizvoda koji sadrže kalcipotriol ne smije biti veća od 15 grama [39]. Ova kombinacija indicirana je za primjenu u pedijatrijskoj populaciji u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), u bolesnika koji imaju 12 godina ili više [37].

Kontraindikacije betametazon/kalcipotriol kombinacije uključuju preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, korištenje u svrhu liječenja eritrodermijske i pustulozne PsO, u bolesnika sa zabilježenim poremećajima metabolizma kalcija zbog kalcipotriol komponente te ako su u području koje se liječi prisutne virusne lezije; gljivične, bakterijske ili parazitarne infekcije kože, manifestacije na koži povezane s tuberkulozom, perioralni dermatitis, atrofična koža, atrofične strije, krhkost vena uz kožu, ihtioza, akne vulgaris, akne rosacea, rozacea, ulkusi i rane [39].

Sigurnost primjene kombinacije betametazon/kalcipotriol, u obliku pjene, bila je ispitivana u tri PsO randomizirane kliničke studije, u trajanju do 4 tjedna. Prema objedinjenim rezultatima, 2,7 % (15/564) bolesnika je prijavilo barem jednu nuspojavu u usporedbi s 1,3 % (2) bolesnika iz odgovarajuće kontrolne skupine. Općenito, u 13,8 % (78) bolesnika zabilježen je barem jedan štetni događaj, a u kontrolnoj skupini u 8,6 % (13) bolesnika. Uočene su sljedeće nuspojave: folikulitis, nadraženost na mjestu primjene, preosjetljivost, hiperkalcijemija, hipopigmentacija kože (diskoloracija na mjestu primjene), povratni učinak (engl. *rebound*), pruritus na mjestu primjene. Sve nuspojave su manje česte učestalosti. Utjecaj lijeka na supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA osi) i na homeostazu kalcija (važni rizici potentnih steroida i analoga vitamina D) nije zabilježen niti u jednog od 35 bolesnika koji su prošli sva 4 tjedna liječenja. Zabilježeni štetni događaji za koje se smatra da nisu povezani s primjenom lijeka uključuju nazofaringitis (najčešći štetni događaj), hipertenziju, impetigo te bol na mjestu primjene [38].

U nuspojave koje su karakteristične za skupinu kojoj pripada kalcipotriol ubrajaju se reakcije na mjestu primjene, pruritus, nadraženost kože, osjećaj peckanja i žarenja, suhu kožu, eritem, osip, dermatitis, pogoršanje PsO, fotoosjetljivost i reakcije preosjetljivosti, uključujući vrlo rijetke slučajeve angioedema i edema lica. Vrlo rijetko su zabilježene sustavne nuspojave od topikalne primjene, npr. hiperkalcemija i hiperkalciurija [39].

U nuspojave koje su karakteristične za skupinu kojoj pripada betametazon ubrajaju se lokalne reakcije nakon topikalne primjene, posebice kod produljene primjene, uključujući atrofiju kože, teleangiektaziju, strije, folikulitis, hipertrikoza, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentaciju i koloidni milium. Moguć je rizik od generalizirane pustulozne PsO. Rijetko su zabilježene sustavne nuspojave od topikalne primjene, no mogu biti ozbiljne. Primjeri su adrenokortikalna supresija, katarakta, infekcije, oštećena glikemijska kontrola šećerne bolesti i porast intraokularnog tlaka, posebice nakon dugoročnog liječenja. Češće se javljaju kod primjene uz okluziju i tijekom dugoročnog liječenja [39].

U trećoj fazi kliničkog ispitivanja u kojem se promatrala dugoročna primjena betametazon/kalcipotriol pjene primijenjene dvaput tjedno u periodu od 52 tjedna (N=545, odrasla populacija) nisu izdvojena nova sigurnosna pitanja. Nije zabilježen klinički relevantan utjecaj na HPA os ili metabolizam kalcija [41].

Primjena betametazon/kalcipotriol kombinacije tijekom ≤ 4 tjedna pokazala se sigurnom u adolescentskoj PsO populaciji. U 20,8 % bolesnika (22/106) prijavljeni je štetni događaj povezan s liječenjem. Najčešće su prijavljene infekcije gornjeg respiratornog trakta (8 bolesnika), nazofaringitis (4 bolesnika) i akne (2 bolesnika). Lokalne reakcije uključivale su suhoću i eritem. Nisu zabilježene disregulacije HPA osi ili homeostaze kalcija [42].

U tablici 1 navedeni su važni identificirani rizici, važni potencijalni rizici te informacije koje nedostaju za kombinaciju betametazon/kalcipotriol [43]. Karakterizacija ovih rizika, sukladno informacijama dostupnim u SmPC-u, dostupna je u Prilogu I - betametazon/kalcipotriol rizici.

Tablica 1. Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju za kombinaciju betametazon/kalcipotriol.

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	<ul style="list-style-type: none"> • atrofija kože • supresija HPA osi • povratni učinak • sekundarne infekcije • hiperkalcemija
Važni potencijalni rizici	<ul style="list-style-type: none"> • potencijalno povećanje UV zračenja uzrokuje rak kože
Informacije koje nedostaju	<ul style="list-style-type: none"> • sigurnost i djelotvornost u djece ispod 18 godina • sigurnost i djelotvornost u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom ili teškim hepatičkim poremećajima

Pregledom informacija dostupnih na stranicama regulatornih tijela nisu utvrđene dodatne mjere minimizacije rizika i/ili regulatorni postupci (npr. arbitražni postupak) vezani za kombinaciju betametazon/kalcipotriol, u periodu pokrivenim ovim specijalističkim radom.

4.2 Metotreksat

Metotreksat pripada farmakoterapijskoj skupini antineoplastika i imunomodulatora, ostali imunosupresivi (ATK oznaka: L04AX03). Inhibira enzim dihidrofolat reduktazu što dovodi do inhibicije sinteze DNK. Antagonist je folatne kiseline te pripada skupini citotoksičnih lijekova koji se zovu antimetaboliti. Trenutačno još nije potvrđeno je li djelotvornost lijeka u ne-onkološkim indikacijama (PsO, psorijatični artritis i kronični poliartritis) posljedica protuupalnog ili imunosupresivnog učinka i u kojoj mjeri metotreksatom izazvano povišenje izvanstanične koncentracije adenzina na mjestima upale pridonosi tim učincima [44]. Metotreksat je prisutan na EU tržištu skoro 60 godina [40]. Za liječenje PsO dostupan je u obliku tableta, oralne otopine te otopine za injekciju ili infuziju na hrvatskome tržištu [45].

Metotreksat je indiciran za liječenje teške, tvrdokorne, onesposobljavajuće PsO koja neadekvatno odgovara na druge oblike terapije, kao što su fototerapija, psoraleni i ultraljubičasto A zračenje (PUVA) te retinoide u odraslih bolesnika. Lijek se primjenjuje jednom tjedno u supkutanim dozama od 7,5 mg do 25 mg, uz postupno povišenje doze. Toksičnost lijeka povećava se većim dozama stoga je potreban oprez kod 20 mg metotreksata tjedno, posebice u vidu supresije koštane srži. Nakon 2-6 tjedana primjene lijeka, terapija se evaluira temeljem kliničke slike i promjena laboratorijskih parametara te se donosi odluka o nastavku ili prekidu iste. Liječenje PsO je dugoročno te doza održavanja mora biti najniže moguća [44].

Kontraindikacije metotreksata uključuju preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, teško oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega, zlouporaba alkohola, postojeće krvne diskrazije (npr. hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili značajna anemija), imunodeficijencija, ozbiljne akutne ili kronične infekcije (tuberkuloza, HIV); stomatitis, ulkusi u usnoj šupljini i poznata aktivna gastrointestinalna ulkusna bolest; trudnoća i dojenje; istodobno cijepljenje živim cjepivima [44].

Prije početka primjene metotreksata ili po nastavku terapije nakon razdoblja odmora, potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima, jetrenim enzimima, bilirubinom, serumskim albuminom, testove funkcije bubrega, rendgensku snimku prsnog koša. U određenim slučajevima potrebno je isključiti mogućnost tuberkuloze i hepatitisa. Tjedan dana prije početka liječenja preporučuje se primijeniti dozu od 5-10 mg kako bi se detektirale idiosinkratske nuspojave [44].

Količina metotreksata i učestalost primjene imaju izravan utjecaj na pojavu i težinu nuspojave, no čak i manje doze lijeka mogu biti izazvati teške nuspojave. Gastrointestinalni poremećaji (stomatitis, dispepsija, mučnina, gubitak apetita, bol u abdomenu) i poremećaji nalaza testova jetrene funkcije (povišene vrijednosti ALAT-a,

ASAT-a, alkalne fosfataze i bilirubina) vrlo su česte nuspojave metotreksata. Uz gastrointestinalne nuspojave, kao bitna nuspojava ovoga lijeka izdvaja se i supresija hematopoetskog sustava [44]. Istodobno korištenje folatne kiseline smanjuje rizik mijelosupresije, stomatitisa, hepatičke toksičnosti i povećava gastrointestinalnu podnošljivost [46], no folatna kiselina i njeni derivati mogu smanjiti djelotvornost metotreksata [47]. Za vrijeme liječenja metotreksatom potrebno je provoditi sljedeće pretrage: pregled usne šupljine i grla (zbog eventualnih promjena na sluznici), kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima (zbog hematopoetske supresije), testove jetrene funkcije (zbog hepatičke toksičnosti), testovi funkcije bubrega i analize mokraće te procjena dišnog sustava [44].

U većini EU država metotreksat uvelike predstavlja prvu liniju liječenja PsO [48]. Rezultati meta-analize pokazuju da metotreksat ima najbolji sigurnosni profil među sustavnim lijekovima u liječenju kronične plak PsO. Potrebno je uzeti u obzir da je razina dokaza vrlo mala do umjerena [49]. Veća djelotvornost bioloških lijekova može imati utjecaj na poziciju metotreksata kao prva linija liječenja PsO [50].

Parenteralna primjena metotreksata, supkutano ili intramuskularno, potencijalna je opcija u slučajevima kada oralna formulacija lijeka nema adekvatnu djelotvornost, ako postoji povećana mogućnost medicinskih pogrešaka počinjenih od strane bolesnika, kada se bolesnik ne pridržava terapije ili ako slabo podnosi lijek zbog gastrointestinalnih nuspojava [51, 52, 53]. U kliničkom ispitivanju eskalacije doze supkutanog metotreksata s 17.5 mg na 22.5 mg nakon 8 tjedana (METOP ispitivanje), sigurnosni profil supkutanog metotreksata bio je zadovoljavajući. Ispitivanje je ukupno trajalo 52 tjedna i uključivalo 120 odraslih bolesnika pri čemu je 91 bolesnik bio u skupini koja je primala metotreksat svih 52 tjedna, a 29 bolesnika primalo je placebo prvih 16 tjedana te metotreksat do kraja ispitivanja. Bolesnici su istodobno uzimali 5 mg folne kiseline tjedno. Ozbiljne nuspojave zabilježene su u 3 bolesnika koja su primala terapiju tijekom svih 52 tjedna. Liječenje metotreksatom prekinuto je u ukupno 35 od 91 bolesnika (39 %) pri čemu u 19 bolesnika zbog nuspojava. Tijekom prvih 16 tjedana metotreksatom učestalije su prijavljene mučnina i povraćanje te povišene vrijednosti jetrenih enzima u usporedbi s placebo skupinom. Povišene vrijednosti jetrenih enzima prijavljene su u 23 % bolesnika u skupini koja je 52 tjedna primala metotreksat [53, 54].

Usporedbom 29 slučajeva kongenitalnih malformacija uslijed uteralnog izlaganja metotreksatu i kongenitalnih anomalija općenito, uočen je statistički značajni udio mikrocefalije, kraniosinostoze, Fallot tetralogije, atrezije pulmonarnog zaliska, defekta skraćivanja udova i sindaktilije u metotreksat skupini što doprinosi tezi fetalnog metotreksatnog sindroma [55]. Paternalna izloženost metotreksatu od 7,5 do 30 mg tjedno ne ukazuje na veliki

rizik teratogenosti [56]. Ishod trudnoće u bolesnica koje su uzimale ≤ 30 mg metotreksata tjedno zbog ne-onkoloških bolesti, unutar 12 tjedana prije začeća ili nakon začeća, uspoređen je s kontrolnom skupinom bolesnica koje su imale ista oboljenja i bile liječene drugim lijekovima te skupinom bolesnicama bez autoimunih oboljenja. U 42,5 % trudnica koje su bile liječene metotreksatom zabilježeni su spontani pobačaji u usporedbi s 22,5 % trudnica koje su uzimale druge lijekove. Velike kongenitalne anomalije zabilježene su u 6,6 % živorođene djece izloženih metotreksatu u usporedbi s 4 % živorođene djece izloženih drugim lijekovima [57].

Najčešće nuspojave dugoročnog liječenja malim dozama metotreksata (15-20 mg tjedno) jesu abnormalnosti jetrene funkcije, supresija koštane srži, mučnina, gastrointestinalne poteškoće i gubitak kose. Prosječno trajanje terapije bilo oko 4.5 godine te 9 godina, uz prosječnu kumulativnu dozu 3394 mg te 4803 mg metotreksata. Nuspojave su prijavljene u 61 % odnosno 83 % bolesnika [58, 59]. U slučaju primjene metotreksata u pedijatrijske populacije, temeljem podataka na 24 bolesnika, nuspojave su zabilježene u 9 bolesnika (37,5 %). Karakterizirane su kao blagi oblik mučnine, povraćanje te gubitak apetita [60]. Prekid liječenja metotreksatom u pedijatrijske populacije može biti uzrokovan povećanim vrijednostima jetrenih enzima [61]. Prilikom dugoročne primjene metotreksata u pedijatrijskoj populaciji, 48 tjedana, najčešće su prijavljene teška mučnina, infekcije i umor [62].

Dugoročna primjena metotreksata može dovesti do hepatičke steatoze jetre (masna jetra) i hepatičke fibroze te u rijetkim slučajevima do portalne hipertenzije i simptomatske ciroze. Zabilježeni su i slučajevi reaktivacije hepatitisa B u određenih bolesnika. Pri kumulativnim dozama od 1 do 10 grama u oko 30 % bolesnika razviju se blage do umjerene histološke abnormalnosti te u 2-20 % bolesnika neki stupanj hepatičke fibroze. Povećane vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST) zabilježene su u 15-50% bolesnika koji su dugoročno uzimali male do umjerene doze lijeka. Ove nuspojave bile su većinom blage i samoograničavajuće. Istodobno uzimanje folne kiseline smanjuje učestalost povišenih vrijednosti jetrenih enzima [63].

Prema meta analizi ispitivanja metotreksata koji se koristio u liječenju PsO te drugih ne-onkoloških stanja, u više od 90 % bolesnika nije zabilježen štetni događaj koji bi unutar 6 mjeseci liječenja uzrokovao prekid terapije. Nakon 6 mjeseci liječenja, 6.9 % \pm 1.4 % utvrđenih štetnih događaja bilo je limitirajuće za nastavak liječenja metotreksatom, no nisu zabilježena veća odstupanja od onih štetnih događaja koji se inače pojavljuju u kliničkoj praksi (mučnina, abnormalni testovi jetrene funkcije, leukopenija, dijareja, glavobolja). Autori iznose problem neadekvatnog broja kvalitetnih i dobro dizajniranih kliničkih ispitivanja, posebice u usporedbi s biološkim lijekovima te posljedičnu nemogućnost donošenja zaključka o sigurnosnom profilu metotreksata za liječenje PsO [64]. Metotreksat je bio odobren za primjenu u ljudi prije nego što su randomizirana klinička ispitivanja postala

standard prema kojem se donose zaključci o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka i većina podataka limitirana je na oralnu primjenu [51, 54].

U tablici 2 navedeni su važni identificirani rizici, važni potencijalni rizici te informacije koje nedostaju za metotreksat [65]. Karakterizacija ovih rizika, sukladno informacijama dostupnim u SmPC-u, dostupna je u Prilogu II – metotreksat rizici.

Tablica 2. Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju za metotreksat.

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	Hematološka toksičnost Hepatotoksičnost Pulmonarna toksičnost Renalna toksičnost Medikacijska pogreška uslijed nenamjernog dnevnog umjesto doziranja jednom tjedno
Važni potencijalni rizici	Nema
Informacije koje nedostaju	Izloženost u djece mlađe od 3 godine

Arbitražni postupak

U periodu od 01. siječnja 2013. do 31. ožujka 2018. godine, u Europskom gospodarskom području zabilježeno je ukupno 785 slučajeva koji navode medikacijsku pogrešku i metotreksat kao lijek pod sumnjom, pri čemu 19 % opisuje dnevno doziranje oralne formulacije metotreksata umjesto tjednog doziranja što je rezultiralo s 29 smrtnih ishoda. Većina slučajeva odnosi se na stariju populaciju, 65 godina ili više, a najveći broj smrtnih ishoda zabilježen je u bolesnika koji su stariji od 75 godina [66]. Najčešće nuspojave predoziranja odnose se na hematopoetski i probavni sustav. Smrtni ishodi povezani su sa sepsom, septičkim šokom, zatajenjem bubrega i aplastičnom anemijom [44].

Španjolska je u ožujku 2018. godine pokrenula arbitražni postupak prema čl. 31. Direktive 2001/83/EZ za oralne formulacije metotreksata. Pokretanjem arbitražnog postupka od PRAC-a je zatražena ocjena rizika od medikacijskih pogrešaka u kontekstu omjera koristi i rizika oralnih formulacija metotreksata. U travnju 2018. godine PRAC je proširio ocjenu i na parenteralne formulacije metotreksata [67].

EMA je utvrdila generalni rizik od medikacijskih pogrešaka odnosno kako se iste mogu identificirati u svim koracima liječenja. Kao ključni razlozi izdvajaju se: promjena formulacije metotreksata, pogrešno doziranje od

strane bolesnika unatoč ispravnim uputama od strane reumatologa, zamjena režima doziranja u kontekstu istodobne primjene nekog drugog lijeka na tjednoj bazi (umjesto dnevnoj) a primjena metotreksata na dnevnoj bazi (umjesto tjednoj), nerazumijevanje bolesnika o doziranju lijeka, pogrešno propisivanje terapije, pogrešno davanje terapije od strane medicinske sestre, krivo zapisivanje podataka o doziranju prilikom zaprimanja na bolničko liječenje, pogrešno tumačenje doziranja od strane ljekarnika, ponovno korištenje metotreksata pri čemu bolesnik primjenjuje lijek i/ili određenu dozu istog po vlastitom nahođenju, nedovoljno jasno propisivanje lijeka, zamjena lijekova od strane liječnika, pogreška prilikom izdavanja, netočno propisivanje zbog netočne informacija u povijesti bolesti, pogreške u doziranju, manjak povratne informacije između bolesnika i liječnika, bolesnikovo kognitivno stanje, istodobno liječenje drugim lijekovima, oštećena renalna funkcija i starija dob [66].

PRAC je preporučio sljedeće aktivnosti/postupke:

Rutinske mjere minimizacije rizika:

1. ažuriranje SmPC-a i PL-a oralne formulacije metotreksata – dodavanje informacije kako propisivanje metotreksata može biti samo od strane liječnika s iskustvom u primjeni metotreksata i potpunim razumijevanjem rizika liječenja (dio 4.2 SmPC-a); za oralne formulacije, zdravstveni radnici moraju osigurati da se bolesnici/njegovatelji pridržavaju tjednog režima doziranja (dio 4.2 SmPC-a); brisanje svih dijelova koji navode razdvajanje doze. Promjene također treba uvrstiti u PL.
2. ažuriranje SmPC-a i PL-a parenteralne formulacije metotreksata u kojem se navodi barem jedna indikacija s tjednim režimom doziranja – uvrstiti promjene u dijelu 4.2 SmPC-a i dijelu 3 PL-a na isti način kako je dogovoreno putem jedinstvene ocjene PSUSA procedure za metotreksat (PSUSA/00002014/201706).
3. lijekovi koji sadrže barem jednu indikaciju prema kojoj metotreksat treba uzimati jednom tjedno, na unutarnje, srednje i vanjsko pakiranje je potrebno dodati vizualne podsjetnike koji navode tu informaciju.

Dodatne mjere minimizacije rizika:

1. bočice i epruvete (tube) u kojima se nalazi metotreksat trebaju se zamijeniti s blisterima u roku od 4 godine nakon finalizacije arbitražnog postupka.
2. edukacijski materijali za zdravstvene radnike kod peroralnih oblika metotreksata: mogućnost predoziranja sa smrtnim ishodom zbog medikacijske pogreške (dnevno umjesto tjednog doziranja); potreba obavještavanja bolesnika i srodnike/njegovatelje o tjednom doziranju; jasno navesti tjedno doziranje uz definiranje točnog dana u tjednu kada će se uzimati lijek, bez korištenja kratica; ljekarnik treba savjetovati bolesnika o mogućnosti pogreške pri doziranju.

3. kartica za bolesnika (u pakiranju ili je povezana s istim) treba komunicirati sljedeće informacije: potreba za uzimanjem lijek jednom tjedno; napisati točan dan u tjednu kada se uzima; navesti koje ozbiljne nuspojave mogu dovesti do smrtnog ishoda, koji su simptomi predoziranja i što treba napraviti ako se pojave; navesti da je potrebno pokazati karticu o tjednom doziranju bilo kojem zdravstvenom radniku koji nije prethodno upućen u liječenje bolesnika metotreksatom.

Pismo zdravstvenim radnicima (DHPC)

U svrhu informiranja zdravstvenih radnika o novim preporukama i mjerama minimizacije rizika, nositelji odobrenja trebaju poslati pismo zdravstvenim radnicima koji propisuju, izdaju i rukuju s metotreksatom.

Ciljani upitnici za praćenje

U slučaju prijave medikacijske pogreške s metotreksatom koja dovede do predoziranja, nositelji odobrenja trebaju prikupiti dodatne podatke putem ciljanih upitnika.

Nadalje, PRAC je predložio uvjetovanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže metotreksat na sljedeći način:

- svi lijekovi koji sadrže metotreksat:
 - svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba provesti dogovorene ciljne upitnike za praćenje svih medikacijskih pogrešaka koje su rezultirale predoziranjem. Potrebno početi provoditi od datuma obavijesti o odluci Komisije.
- lijekovi koji sadrže metotreksat za peroralnu primjenu s najmanje jednom indikacijom za koju je potrebno doziranje jedanput tjedno:
 - u roku od tri mjeseca nakon odluke Komisije, svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba primijeniti sustav upravljanja rizikom koji se mora opisati u planu upravljanja rizikom te se dostavlja relevantnim nadležnim tijelima. Plan upravljanja rizikom mora odražavati sljedeće dodatne mjere za smanjenje rizika kako bi se riješio važan utvrđeni rizik od medikacijskih pogrešaka koje rezultiraju predoziranjem: edukacijske materijale za zdravstvene radnike izrađene u skladu s dogovorenim ključnim elementima i dogovorenu karticu za bolesnika.
 - za formulacije u tabletama potrebno je provesti i sljedeću mjeru u roku od četiri godine nakon odluke Komisije: ako se kao unutarnje pakiranje koristi bočica ili epruveta (tuba), ono se mora zamijeniti blisterima.

PRAC-ova ocjena proslijeđena je Povjerenstvu za humane lijekove (CHMP) koje je usvojilo konačno mišljenje pri EMA-i. Odluka je usvojena u listopadu 2019. g. od strane Europske komisije čime je postala pravno obvezujuća na razini EU. Nadležna nacionalna tijela dužna su osigurati da nositelji odobrenja provode navedene mjere.

Dodatne mjere minimizacije rizika vezane za medikacijske pogreške i mogućnost predoziranja

U Republici Hrvatskoj je krajem 2019. godine distribuirano Pismo zdravstvenim radnicima o radnicima o preporukama za sprječavanje potencijalno smrtonosnih pogrešaka u doziranju metotreksata za liječenje upalnih bolesti, datirano 02. prosinca 2019. godine [68]. Detalji su kako slijedi.

- Prijavljene su pogreške u doziranju s ozbiljnim posljedicama, uključujući i fatalne ishode, u slučajevima kada se metotreksat namijenjen za primjenu jedanput tjedno za liječenje upalnih bolesti uzimao svakodnevno.
- Lijekove koji sadrže metotreksat trebaju propisivati samo liječnici s iskustvom u njihovoj primjeni.
- Zdravstveni radnici koji propisuju ili izdaju metotreksat za liječenje upalnih bolesti trebaju:
 - dati bolesniku/njegovatelju potpune i jasne upute o doziranju jedanput tjedno;
 - pažljivo provjeriti kod svakog novog propisivanja/izdavanja lijeka da bolesnik/njegovatelj razumije kako se lijek mora uzimati jedanput tjedno;
 - odlučiti s bolesnikom/njegovateljem kojeg dana u tjednu će bolesnik uzimati metotreksat;
 - obavijestiti bolesnika/njegovatelja o znakovima predoziranja i uputiti ih da se odmah obrate liječniku u slučaju sumnje na predoziranje.

Metotreksat je odobren u EU za dvije različite skupine indikacija, od kojih svaka ima drukčiji raspored primjene:

- Za liječenje raka gdje učestalost ovisi o terapijskom protokolu koji može zahtijevati svakodnevnu primjenu metotreksata.
- Za liječenje upalnih bolesti, uključujući reumatoidni artritis, PsO i Crohnovu bolest, kod kojih se primjenjuje jedanput tjedno.

Usprkos mjerama koje su već poduzete radi sprječavanja pogrešaka u doziranju, i dalje se prijavljuju ozbiljni slučajevi, ponekad sa smrtnim ishodom, u kojima su bolesnici s upalnim bolestima uzimali metotreksat svakodnevno umjesto jedanput tjedno. Analizom sigurnosnih podataka na razini EU, utvrđeno je da do takvih pogrešaka može doći u svim fazama procesa liječenja. Stoga će se uvesti dodatne mjere za sprječavanje pogrešaka u doziranju, uključujući istaknuta upozorenja na vanjskom i unutarnjem pakiranju te ažurirati sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku. Za oralne formulacije izradit će se edukacijski materijali za zdravstvene radnike, a u svakom pakiranju nalazit će se i kartica za bolesnika. Uz to, tablete će biti dostupne samo u blister pakiranjima.

Lista provjere za farmaceute koji izdaju oralne oblike metotreksata i Kartica za bolesnika

Za lijekove koji su stavljeni u promet u RH, na stranicama HALMED-a, dostupne su verzije 1 Liste provjere za farmaceute koji izdaju oralne oblike metotreksata te Kartice za bolesnika, iz svibnja 2020. godine [69, 70]. Kao simptomi predoziranja navode se primjerice grlobolja, vrućica, ulceracije (čirevi) sluznice usta, proljev, povraćanje, kožni osip, krvarenje ili opća slabost. Ostali detalji su prethodno opisani u dijelu vezanom za arbitražni postupak odnosno dodatne mjere minimizacije rizika preporučene od strane PRAC-a.

4.3 Ciklosporin

Ciklosporin (ciklosporin A) je ciklički polipeptid koji pripada farmakoterapijskoj skupini imunosupresiva, inhibitora kalcineurina (ATK oznaka: L04AD01). Sastoji se od 11 aminokiselina. Inhibira proizvodnju i otpuštanje limfokina, uključujući interleukina 2, iz aktiviranih T-stanica te blokira limfocite u mirovanju tijekom G0 ili G1 faza staničnog ciklusa. Ne inhibira hemopoezu i nema učinak na funkciju fagocitskih fagocitastanica za razliku od ostalih citostatika. Njegovo djelovanje obuhvaća produljenje preživljavanje alogenih presađaka različitih organa, inhibiciju razvoja reakcija kojima posreduju stanice te inhibiciju proizvodnje antitijela ovisnih o T-stanicama [71]. Ciklosporin je prisutan na EU tržištu skoro 40 godina [40]. Za liječenje PsO dostupan je u obliku mekih kapsula i oralne otopine na hrvatskom tržištu [72].

Ciklosporin je indiciran za liječenje teške PsO u bolesnika u kojih je konvencionalna terapija nedjelotvorna ili neodgovarajuća. Preporučena početna doza je 2,5 mg/kg/dan dano oralno u dvije podijeljene doze, a može biti i 5 mg/kg/dan u slučaju kada je potrebno brzo poboljšanje bolesnikovog stanja. Ako nema poboljšanja nakon 1 mjeseca, dnevna se doza može postupno povišiti, ali ne bi trebala prelaziti 5 mg/kg. Liječenje treba prekinuti ako s dozom od 5 mg/kg/dan nema adekvatnog odgovora unutar 6 tjedana ili ako djelotvorna doza nije kompatibilna sa smjernicama za sigurnost primjene. Za terapiju održavanja dozu treba individualno titrirati do najniže djelotvorne razine. Potrebno je povremeno pratiti koncentraciju ciklosporina u krvi kako bi se osigurao terapijski učinak, zbog istodobne primjene drugih lijekova, smanjenje djelotvornosti ili zbog bubrežne disfunkcije [71].

Kontraindikacije ciklosporina uključuju preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, istodobnu primjenu proizvoda koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) te istodobnu primjenu lijekova koji su supstrati P-glikoproteina ili organskih anionskih prijenosnih proteina (OATP) i za koje su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima, npr. bosentan i aliskiren. Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom (osim bolesnika s nefrotskim sindromom s dopuštenim stupnjem oštećenja bubrega),

nekontroliranom hipertenzijom, nekontroliranim infekcijama, bilo kojom vrstom zloćudne bolesti ili bolesnici koji se istodobno liječe ultraljubičastim B zračenjem ili PUVA fototerapijom ne smiju primati ciklosporin [71].

Prije početka liječenja potrebno je pouzdano odrediti početnu razinu bubrežne funkcije u bolesnika. Tijekom liječenja potrebno je redovito pratiti krvni tlak te bubrežnu funkciju s obzirom na renalnu toksičnost ciklosporina. Smatra se da ovakav učinak postiže vazokonstriktivnim djelovanjem ciklosporina na renalne arteriole [51]. Ako se procijenjena brzina glomerularne filtracije smanji za više od 25% ispod početne vrijednosti, dozu je potrebno smanjiti za 25 do 50%. Ako je smanjenje veće od 35% u usporedbi s početnom vrijednosti, potrebno je razmotriti dodatno smanjenje doze ciklosporina. Liječenje je potrebno prekinuti ako se ovako modificiranom terapijom ne postigne poboljšanje procijenjene brzine glomerularne filtracije u roku od mjesec dana. Hiperlipidemija, tremor, glavobolja, hipertenzija, hirsutizam i disfunkcija bubrega vrlo česte su nuspojave ciklosporina. Mnoge nuspojave ovise o dozi i pokazuju odgovor na smanjenje doze [71].

Umjereno povišene vrijednosti alkalne fosfataze pojavljuju se u 30 % bolesnika liječenih ciklosporinom u autoimunim indikacijama. Rijetko zahtijevaju promjenu doziranja i simptomatske su prirode. Ciklosporin nije povezan s akutnim hepatičkim zatajenjem ili sindromom nestajućih žučnih vodova [73]. Više od 50 % bolesnika može doživjeti povećanje serumskog kreatinina koje su 30 % iznad standardne vrijednosti ako liječenje ciklosporinom traje dulje od 2 godine [74]. Rizik nefrotoksičnosti smanjuje se rotacijskim režimom liječenja naizmjeničnim korištenjem ciklosporina i metotreksata [75].

Prema podacima njemačkog PsoBest registra nisu uočene relevantne razlike u stopama malignosti između pojedinačnih lijekova za PsO (standardna sustavna i biološka terapija). Isti je zaključak i za ozbiljne infekcije te velike kardiovaskularne događaje (engl. *major cardiac events*, MACE) [76]. Liječenje PsO ciklosporinom (n=1252) povezano je s povećanim rizikom od ne-kutanih malignih oboljenja u usporedbi s općom populacijom. Zabilježena je 6 puta veća incidencija kožnih malignosti, primarno karincom pločastih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC), nakon primjene dulje od 2 godine te ako bolesnik u anamnezi ima prethodne terapije odnosno PUVA ili metotreksat. Ovakvi rezultati u skladu su s drugom analizom prema kojoj je povećan rizik od SCC-a, pogotovo nakon prethodnog PUVA liječenja [77]. Zabilježeni su slučajevi kroničnih limfoproliferativnih poremećaja u PsO bolesnika liječenih ciklosporinom [78].

Prilikom primjene ciklosporina u transplantiranih bolesnika koji ujedno boluju od kroničnih infekcija prijavljeni su slučajevi ponovnog javljanja i/ili progresije hepatitisa B te hepatitisa C, što je dovelo do teške fibroze i ciroze. Nisu zabilježeni slučajevi reaktivacije latentne tuberkuloze u PsO bolesnika vjerojatno zbog relativno nižih doza

u usporedbi kada se ciklosporin koristi u transplantacijskim indikacijama. Primjena ciklosporina za liječenje PsO ne preporuča se u HIV-pozitivnih bolesnika, no postoje podaci o sigurnoj primjeni bez razvoja oportunističkih infekcija ili pogoršanja imunosupresije. Primjena ciklosporina je moguća u bolesnika koji istodobno boluju od tuberkuloze nakon profilakse tuberkuloze [79].

Prema meta analizi randomiziranih kliničkih ispitivanja koja su uključivala odrasle PsO bolesnike liječene standardnom ili biološkom sustavnom terapijom, ciklosporin je drugi lijek po redu s najboljim sigurnosnim profilom, a ispred njega je samo metotreksat. Potrebno je uzeti u obzir da kvaliteta dokaza nije jednaka za sve lijekove stoga rezultati analize nisu konačni [49]. S obzirom da dugoročno liječenje ciklosporinom nije preporučljivo zbog nefrotoksičnosti i hipertenzije, rotacijski režim liječenja ciklosporinom i metotreksatom pokazao se povoljnijim zbog minimizacije štetnih događaja sustavne terapije [75]. Dugoročna primjena ciklosporina u starije populacije (n=36), uz razdoblje praćenja od 5 godina, karakterizirana je većom incidencijom štetnih događaja (55 %) u usporedbi s metotreksatom (12,1 %) ili acitretinom (24,2 %). Štetni događaji uključivali su hipertenziju (11), renalnu insuficijenciju (5), asteniju (2) i epigastralgiju (2). Nisu zabilježene infekcije i neoplastične bolesti. Svi štetni događaji bili su ne-ozbiljni [80].

Sigurnost primjene ciklosporina u pedijatrijskoj populaciji proučavana je na uzorku od 38 bolesnika, prosječne dobi od 12,3 godina. Prosječna doza održavanja iznosila je 3,2 mg/kg/dan (raspon 2 – 5 mg/kg). Ciklosporin se dobro tolerirao te nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji. Osam bolesnika je prekinulo liječenje zbog laboratorijskih abnormalnosti ili štetnih događaja [81]. Sličan sigurnosni profil zabilježen je i u drugim retrospektivnim analizama [82, 83]. Nuspojave su bile blage te uključivale bol u abdomenu i povećanje vrijednosti serumskog kreatina. Djelotvornost ciklosporina bila je usporediva s onom u odraslih bolesnika.

Standardna doza ciklosporina je 2 – 3 mg/kg/dan ukoliko se ciklosporin koristi za liječenje PsO u trudnica s obzirom da se ovakvo doziranje pokazalo sigurnim u trudnica nakon transplantacije [84]. Prema podacima iz trudničkog registra vezanog za PsO, prosječna gestacija trajala je 39,9 tjedana, uz srednju tjelesnu masu novorođenčeta od 3,516.7 kg ± 518,1 g. Nisu prijavljeni slučajevi preuranjenog poroda ili novorođenčadi s malom tjelesnom masom. Najčešća komplikacija za majku bile su urinarne infekcije (36 %). Gestacijska hipertenzija, dijabetes i pre-eklampsija nisu bili zabilježeni [85]. Stopa kongenitalnih malformacija (3 %) nakon izloženosti ciklosporinu usporediva je s onom u općoj populaciji te se zbog toga ciklosporin ne smatra lijekom značajno teratogenog djelovanja [79].

U tablici 3 navedeni su važni identificirani rizici, važni potencijalni rizici te informacije koje nedostaju za ciklosporin [86]. Karakterizacija ovih rizika, sukladno informacijama dostupnim u SmPC-u, dostupna je u Prilogu III – ciklosporin rizici.

Tablica 3. Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju za ciklosporin.

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	limfomi i ostale malignosti (uključujući malignosti kože nakon prekomjernog izlaganja ultraljubičastom zračenju)
Važni potencijalni rizici	reproduktivna toksičnost
Informacije koje nedostaju	upotreba u djece ispod 16 godina za kod netransplantacijskih indikacija

Pregledom informacija dostupnih na stranicama regulatornih tijela nisu utvrđene dodatne mjere minimizacije rizika i/ili regulatorni postupci (npr. arbitražni postupak) vezani za djelatnu tvar ciklosporin, u periodu pokrivenim ovim specijalističkim radom.

4.4 Acitretin

Retinodi su prirodni ili sintetski derivati vitamina A s pleiotropnim učinkom koji regulira diferencijaciju stanica, njihovu proliferaciju i apoptozu. Pokazuju modulatorni efekt na T-stanice i polimorfne stanice te moduliraju ekspresiju infalamtornih citokina [87, 88]. Razlikujemo tri generacije retinoida. Retinoidi prve generacije uključuju tretinoin (sve-trans retinoična kiselina), izotretinoin (13-cis-retinoična kiselina) i alitretinoin (9-cis-retinoična kiselina). Za drugu generaciju, aromatske retinoide, karakteristična je promjena ciklične skupine. U ovu generaciju ubraja se acitretin. Ako retinoid sadrži daljnje modifikacije radi se o trećoj generaciji odnosno arotinoidima. U ovu generaciju ubrajaju se tazaroten i beksaroten. Adapalen je derivat naftoične kiseline sa svojstvima sličnim retinoidima, no ne može se precizno svrstati u ove tri kategorije [87].

Kratkotrajna ili dugoročna primjena oralnih retinoida za liječenje PsO povezana je s pojavama štetnih mukokutanih događaja, neželjenih modulacija razine serumskih lipida, povišenim vrijednostima jetrenih enzima. Prilikom dugoročne primjene prijavljena je skeletalna i ligamentozna kalcifikacija te hiperostoza [89]. Ove nuspojave pojavljuju se i u pedijatrijskoj populaciji te predstavljaju značajni problem pri dugoročnom liječenju. Mukokutane nuspojave doprinose manjem pridržavanju terapije u ovoj populaciji [79]. Retinoidi su lijekovi koji izazivaju značajne kongenitalne anomalije. Prijavljene su kraniofacijalne dismorfije, malformacije kukova, meningomijelocela (spina bifida) i multipla sinostoza [90].

Acitretin je klasificiran kao pripravak za terapiju psorijaze, retinoid za terapiju psorijaze (ATK oznaka: D05BB02). Ova djelatna tvar je sintetski aromatski derivat retinoične kiseline, aktivni metabolit etretinata. Ima sposobnost poništavanja hiperkeratotičnih i metaplastičnih promjena na koži kao retinol i retinoična kiselina. U istih se učinak postiže primjenom doza sa značajnom lokalnom ili sustavnom toksičnošću, no acitretin ima veći i specifičniji inhibicijski učinak na PsO i poremećaje keratinizacije epitela. Njegova primjena uzrokuje ljuštenje (s ili bez eritema) te normalnu epitelizaciju [91]. Većina lijekova koje se koristi za liječenje PsO utječe na imunski sustav bolesnika dok se djelovanje acitretina bazira na smanjenju hiperproliferacije keratinocita [17]. Acitretin je indiciran u liječenju teške opsežne PsO koja je rezistentna na druge oblike liječenja te palmoplantarne pustulozne PsO. Zbog velikih razlika u apsorpciji i brzini metaboliziranja acitretina, potrebna je pojedinačna prilagodba doziranja ovog lijeka stoga se sljedeće navedene preporuke koriste samo kao smjernice. Početna dnevna doza za odrasle bolesnike treba biti od 25 mg do 30 mg tijekom 2 do 4 tjedna. Općenito se dnevnom dozom od 25 do 50 mg, koja se uzima tijekom daljnjih 6 do 8 tjedana, postiže optimalan terapijski učinak. Možda će u nekim slučajevima biti potrebno povećati dozu do 75 mg dnevno. Acitretin se može koristiti u liječenju pedijatrijske populacije no samo ako liječnik procjeni da je korist primjene veće od rizika. Dnevna doza iznosi oko 0,5 mg/kg, a doza održavanja mora biti najniže moguća zbog mogućih dugoročnih nuspojava [91]. Acitretin je odobren za stavljanje u promet u EU od 1987. godine [40]. Za liječenje PsO dostupan je u obliku tvrdih kapsula na hrvatskome tržištu [92].

Kontraindikacije acitretina uključuju preosjetljivost na djelatnu tvar, na druge retinoide ili neku od pomoćnih tvari; primjena u trudnica i žena generativne dobi ukoliko se ne pridržavaju strogih mjera kontracepcije 4 tjedna prije, tijekom i 3 godine nakon liječenja acitretinom; primjena u dojilja; primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega te u bolesnika s kronično povišenim vrijednostima lipida u krvi; istodobna primjena tetraciklina zbog mogućeg povećanja intrakranijalnog tlaka; istodobna primjena metotreksata zbog povećanog rizika za hepatitis; istodobna primjena s drugim retinoidima ili pripravcima vitamina A zbog rizika od hipervitaminoze A [91].

Prije početka liječenja acitretinom trebale bi se provjeriti jetrene funkcije, kolesterol i serumski trigliceridi. Barem još jedna provjera navedenih parametara potrebna je nakon prvih mjesec dana liječenja, a kasnije je dovoljno pratiti svakih tri mjeseca. Tijekom dugoročnog liječenja starije populacije potrebno je voditi računa o mogućim poremećajima u okoštavanju. Za vrijeme liječenja i dva mjeseca nakon prestanka liječenja acitretinom žene generativne dobi ne smiju uzimati alkohol (u piću, hrani ili lijekovima). Postoje podaci koji ukazuju da time dolazi do stvaranja vrlo teratogenog etretinata čiji je poluvijek eliminacije otprilike 120 dana [91].

Prilikom prilagođavanja doze na početku liječenja, većina bolesnika osjeti nuspojave s obzirom da je toksična doza blizu terapijske doze. Vrlo česte nuspojave acitretina su suhoća i upala mukoznih membrana (npr. konjunktivitis, kseroftalmija), suhoća i upala sluznica (npr. krvarenje iz nosa i rinitis), suhoća usta, žeđ, heilitis, pruritus, alopecija, ljuštenje kože (cijelog tijela, osobito dlanova i tabana), poremećeni testovi jetrene funkcije ili razine lipida. Većina se nuspojava dobro podnosi pri preporučenim dozama. U pedijatrijske populacije potrebno je pratiti neželjene promjene u parametrima rasta i razvoja kostiju jer su iste povremeno prijavljivane nakon dugoročnog liječenja etretinatom, a čiji je aktivni metabolit acitretin. [91].

Abnormalnosti jetrenih testova zabilježene su u trećini bolesnika liječenih acitretinom. Općenito su prolazne i ne prate ih simptomi, no u 4 % slučajeva potrebno je prekinuti liječenje. Akutno oštećenje jetre pojavljuje se u 0,1 – 0,5 % bolesnika i općenito se pojavljuje u prvih 3 mjeseca [93]. Prema rezultatima retrospektivne opservacijske studije, manje je vjerojatno da će niske doze acitretina od $19,28 \pm 7,84$ mg/dan izazvati značajne hepatičke ili lipidne poteškoće tijekom dugoročnog liječenja PsO u odraslih bolesnika. U periodu od prosječno 3,2 godine većina prijavljenih nuspojava bilo je umjerene prirode te podnošljivo [94].

Acitretin je 1997. godine zamijenio etretinat zbog povoljnijeg farmakokinetičkog profila. Etretinat je lipofilniji te se u serumu može detektirati i do dvije godine nakon prekida liječenja. Potreban je oprez prilikom konzumiranja alkohola jer time dolazi do povećanja pretvorbe acitretina u etretinat i povećanog rizika od hepatičke toksičnosti [88, 95]. U usporedbi s metotreksatom, ciklosporinom i biološkim lijekovima, acitretin je manje djelotvoran te ima sporiji početak djelovanja [95]. Maksimalni terapijski odgovor postiže se za 3 do 6 mjeseci [51]. Za razliku od metotreksata, ciklosporina i bioloških lijekova, nema imunosupresivno djelovanje pa je pogodan za liječenje bolesnika koji u anamnezi imaju kronične infekcije kao što su HIV, hepatitis B i C ili malignosti [95, 96]. Serumske vrijednosti kolesterola i triglicerida mogu biti povišene u 25-50 % bolesnika dok jetreni enzimi mogu imati povišene vrijednosti u do 30 % bolesnika liječenih acitretinom. Dodatno se preporuča pratiti renalnu funkciju, vrijednosti kreatin fosfokinaze te kompletnu krvnu sliku s trombocitima [97].

Liječenje pedijatrijske pustulozne PsO acitretinom ima zadovoljavajuću razinu djelotvornosti i sigurnosti, neovisno o kratkom ili dugoročnom liječenju [98]. Dobro je podnošljiv i umjerene djelotvornosti u slučaju liječenja umjerene do teške plak PsO u pedijatrijskoj populaciji [99]. Dugoročno liječenje acitretinom, više od 12 godina, pokazalo je djelotvornost u liječenju teških hiperkeratotičkih poremećaja u tri pedijatrijska bolesnika. Acitretin se održavao na 0,2-0,3 mg/kg tijekom tog perioda, nakon viših inicijalnih doza u početku liječenja. Prijavljena je dobra podnošljivost, bez skeletalnih malformacija i zastoja u razvoju [100].

U tablici 4 navedeni su važni identificirani rizici, važni potencijalni rizici te informacije koje nedostaju za acitretin [101]. Karakterizacija ovih rizika, sukladno informacijama dostupnim u SmPC-u, dostupna je u Prilogu IV – acitretin rizici.

Tablica 4. Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju za acitretin.

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	teratogenost
Važni potencijalni rizici	psihijatrijski poremećaji – uključujući depresiju, suicidalnost i anksioznost
Informacije koje nedostaju	Nema

Arbitražni postupak

Teratogeni učinci oralnih retinoida uključuju abnormalnosti u središnjem živčanom sustavu (hidrocefalus, mikrocefalija), u vanjskom uhu (anotija, mikrotija, itd.), u kardiovaskularnom sustavu (defekti u septalnom zidu i aorti), u očima (mikroftalmija), rascjep nepca te abnormalnosti u timusnoj žlijezdi i kostima. Otprilike svaka treća trudnica će napraviti pobačaj zbog navedenih razloga. Upotreba oralnih retinoida je kontraindicirana u Europskoj Uniji. Prvi program prevencije trudnoće uveden je 2003. godine za izotretinoin te su slični programi kasnije uvedeni za druge oralne retinoide. Međutim, unatoč postavljenim mjerama, nastavljaju se prijavljivati slučajevi izloženosti oralnim retinoidima u trudnica. Prilikom ocjene PSUR-a u 2016. g., dolazi do izražaja neoptimalna učinkovitost postojećih mjera prevencija trudnoće u kontekstu njihovog provođenja u kliničkom okruženju. Nadalje, analizom podataka dobivenih od strane nacionalnih nadležnih tijela u EU ustanovilo se kako neki topikalni retinoidi nemaju kontraindikaciju za korištenje tijekom trudnoće, a također su utvrđena dodatna neslaganja u sigurnosnim informacijama za iste oralne ili topikalne oblike retinoida. Službene ocjene mogućeg rizika od neuropsihijatrijskih poremećaja nakon primjene retinoida nije bilo od 2006. godine na EU razini. Kao i u slučaju rizika od teratogenosti, informacije o lijeku ne pružaju iste informacije o ovakvim poremećajima na EU razini. Iz navedenih razloga Ujedinjeno Kraljevstvo je u srpnju 2016. godine pokrenulo arbitražni postupak prema čl. 31. Direktive 2001/83/EZ [87].

Pokretanjem arbitražnog postupka od PRAC-a je zatražena ocjena postojećih mjera minimizacija rizika za sprječavanje trudnoće i minimizaciju te mogućeg rizika od neuropsihijatrijskih poremećaja, za sve oralne i topikalne retinoide. U veljači 2018. godine PRAC je usvojio preporuku. Zaključak je da omjer koristi-rizika retinoidnih lijekova ostaje pozitivan pod uvjetom da se ažuriraju informacije o lijeku i Plan upravljanja rizikom.

Dodatno, za oralne oblike acitretina, alitretinoina i izotretinoina potrebno je sljedeće: 1) dodavanje u popis lijekova pod Dodatnim praćenjem, tj. uvođenje crnog trokuta (▼) u informacije o lijeku; 2) harmonizacija i pojednostavljenje edukativnog programa prevencije trudnoće; 3) uvođenje edukacijskih materijala za liječnike, ljekarnike i bolesnice (dostupnost u printanom i elektroničkom obliku); 4) slanje Pisma zdravstvenim radnicima kako bi ih se obavijestilo o zaključcima PRAC-ove ocjene.

Također, PRAC je predložio promjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet acitretina, alitretinoina i izotretinoina za oralnu primjenu:

[1] stavljanje vizualnog podsjetnika na vanjsko pakiranje kako bi se bolesnice upozorilo na štetnost za nerođeno dijete te potrebu primjene učinkovite kontracepcije za vrijeme uzimanja lijeka. Ovaj uvjet treba ispuniti u roku od tri mjeseca nakon Odluke Komisije.

[2] nositelji odobrenja moraju izraditi i dostaviti odgovarajuće edukacijske materijale. Ovaj uvjet treba ispuniti u roku od 1 mjeseca od Odluke Komisije.

[3] nositelji odobrenja trebaju provesti ispitivanje potrošnje lijeka i dostaviti dobivene rezultate, kako bi se procijenila učinkovitost ažuriranih mjera za smanjenje rizika u žena u reproduktivnoj dobi. Ovaj uvjet treba ispuniti u roku od 48 mjeseci od Odluke Komisije.

PRAC-ova ocjena proslijeđena je Povjerenstvu za humane lijekove (CHMP) koje je usvojilo konačno mišljenje pri EMA-i. Odluka je usvojena u lipnju 2018. g. od strane Europske komisije čime je postala pravno obvezujuća na razini EU.

Osim acitretina, metotreksat, apremilast i dimetilfumarat su također kontraindicirani u trudnoći [44, 102, 103]. Lijekovi betametazon/kalcipotriol, ciklosporin i adalimumab nisu kontraindicirani u trudnoći i smiju se primjenjivati samo kada potencijalna korist opravdava potencijalni rizik [39, 71, 104]. Bolesnice bi trebale nastaviti kontracepciju najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze adalimumaba [104].

Dodatne mjere minimizacije rizika

U Republici Hrvatskoj je krajem 2018. godine distribuirano Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od teratogenosti i mogućem razvoju neuropsihijatrijskih poremećaja prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida (acitretin, adapalen, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin, tazaroten i tretinoin), datirano 10. prosinca 2018. godine [105]. Detalji su kako slijedi.

Rizik od teratogenosti

Oralni retinoidi (acitretin, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin i tretinoin) su vrlo teratogeni. Acitretin, alitretinoin i izotretinoin se kod žena reproduktivne dobi moraju primjenjivati u skladu s uvjetima programa za prevenciju trudnoće.

Uvjeti programa za prevenciju trudnoće prilikom primjene oralnih retinoida acitretina, alitretinoina i izotretinoina:

- Program za prevenciju trudnoće prilikom primjene oralnih retinoida pojednostavljen je i usuglašen kako bi se pružile jasne i sažete informacije i za zdravstvene radnike i za bolesnike. Bilo kakva primjena ovih lijekova u žena kod kojih postoji mogućnost trudnoće, mora biti provedena u kontekstu programa za prevenciju trudnoće. Uvjeti programa za prevenciju trudnoće zahtijevaju od liječnika koji propisuju lijek da osiguraju da svaka bolesnica razumije kako primjena oralnih retinoida predstavlja rizik za nerođeno dijete i da se ne smiju uzimati tijekom trudnoće.
- Bolesnica mora neprekidno koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom najmanje mjesec dana prije početka liječenja, tijekom i još mjesec dana nakon završetka liječenja (3 godine za acitretin).
- Bolesnica treba razumjeti potrebu i pristati na redovito praćenje i testiranje na trudnoću prije početka liječenja, po mogućnosti jednom mjesečno tijekom liječenja te mjesec dana nakon završetka liječenja (odnosno u intervalima od 1 - 3 mjeseca tijekom razdoblja od 3 godine nakon završetka liječenja acitretinom).
- Bolesnica mora odmah prestati uzimati acitretin, alitretinoin ili isotretinoin i hitno se obratiti liječniku ako zatrudni ili misli da bi mogla biti trudna.

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike uključuju verziju 2 dokumenata „Kontrolni popis i Izjava o razumijevanju rizika za liječnike“ i „Kontrolni popis za ljekarnika“, iz studenog 2018. godine [106]. Uz gore navedene informacije, ljekarnici trebaju bolesnice ujedno informirati o tome da ne smiju davati krv tijekom

liječenja lijekom koji sadrži retinoid (acitretin ili izotretinoin), ni unutar mjesec dana nakon njegova završetka, iz razloga što to može biti opasno za plod ako transfuziju primi trudnica.

Edukacijski materijal za bolesnice sastoji se od Kartice za bolesnice (verzija 2) [106]. Kartica omogućuje sistematičan upis podataka koji se tiču Datuma pregleda, Korištene kontracepcije, Nalaza testa na trudnoću i Potpisa liječnika.

Implementacija programa za prevenciju trudnoće za beksaroten i oralni tretinoin nije potrebna jer su sadašnje mjere dostatne. Navedeni lijekovi smiju se primjenjivati samo pod nadzorom liječnika specijalista u bolničkom okruženju, unutar onkoloških indikacija, u ciljanoj populaciji. Za topikalne retinoide nije vjerojatno da će uzrokovati negativne ishode za plod s obzirom na zanemarivu sistemsku izloženost nakon njihove primjene. Međutim, primjena istih je kontraindicirana u trudnica i žena koje planiraju trudnoću, kao mjera opreza.

Neuropsihijatrijski poremećaji

U bolesnika liječenih oralnim retinoidima prijavljeni su slučajevi depresije, pogoršanja depresije, anksioznosti i promjena raspoloženja. Utvrđene su limitacije u dostupnosti podataka vezano za neuropsihijatrijske poremećaje te se jasna uzročno-posljedična povezanost ne može ustanoviti za oralne retinoide. Međutim, bolesnici se moraju obratiti svome liječniku ako primijete navedene promjene. Sve bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova depresije. Ako je potrebno, one koji pokazuje znakove depresije treba uputiti na odgovarajuće liječenje. Sistemska izloženost nakon primjene topikalnih retinoida je zanemariva stoga nije vjerojatno da će primjena istih rezultirati rizikom od psihijatrijskih poremećaja.

4.5 Dimetilfumarat

Esteri fumaratne kiseline male su molekule s imunomodulirajućim, protuupalnim i antioksidativnim svojstvima koje se koriste za liječenje PsO u Europi od sredine 20. stoljeća [107, 48]. Prvi lijek baziran na fumaratima, u obliku želučanootpornih tableta, odobren je u Njemačkoj za liječenje teških (1994. g.) i umjerenih (2008. g.) oblika PsO. Osim dimetilfumarata navedeni lijek sadrži i kalcijeve, magnezijeve te zinkove soli monoetilnog fumarata. Esteri fumaratne kiseline predstavljaju najčešće propisivanu sustavnu terapiju za liječenje PsO u Njemačkoj i Nizozemskoj, dok u ostalim EU državama metotreksat predstavlja prvu liniju liječenja PsO. Do 60 % bolesnika ostaje na ovoj terapiji tijekom 4 godine [48]. Nuspojave su prijavljene u otprilike dvije trećine bolesnika, ponajviše gastrointestinalne tegobe i crvenilo u licu. Nuspojave su pretežito blage prirode. U kratkoročnim ispitivanjima nisu zabilježene ozbiljne nuspojave [108]. Esteri fumaratne kiseline ne metaboliziraju se putem puteva koji ovise o CYP enzimskim sustavima. Nisu zabilježene kliničke interakcije s drugim lijekovima te nisu provedena ispitivanja o interakcijama s drugim lijekovima [109].

Prilikom dugoročnog liječenja, nakon 24 mjeseci, limfopenija je prijavljena u maksimalno 41 %, a leukopenija u maksimalno 12 % PsO bolesnika [110]. Nije utvrđen povećani rizik od infekcija, malignosti ili drugih ozbiljnih štetnih događaja tijekom dugoročne primjene [107]. Prijavljeni su rijetki slučajevi renalnih bolesti i multifokalne leukoencefalopatije (PML) tijekom liječenja esterima fumaratne kiseline u PsO bolesnika [17], pri čemu su se prvi PML simptomi (N=14 PsO bolesnika) počeli pojavljivati otprilike nakon 31 mjeseci terapije [111].

Prijavljena je sigurna sustavna terapija esterima fumaratne kiseline u pedijatrijskoj populaciji, u rasponima od 6 do 17 godina (6 bolesnika), od 8 do 17 godina (14 bolesnika) te od 10 do 17 godina (91 bolesnika) [112, 113, 114]. Prosječno trajanje liječenja bilo je 17,8 mjeseci, 10 mjeseci (prosječna doza od 360 mg dimetilfumarata) odnosno 40 tjedana. Najčešće su zabilježeni gastrointestinalni poremećaji te prolazne i blage abnormalne laboratorijske vrijednosti.

Promjena terapije iz kombinacije estera (dimetilfumarat i soli monoetilnog fumarata) u čisti dimetilfumarat proučavana je prospektivnoj studiji u kojoj je bilo uključeno 40 bolesnika. Sigurnost uzimanja čistog dimetilfumarata ocijenjena je kao jednaka ili bolja u usporedbi s prethodnim oblikom liječenja [115].

Dimetilfumarat, indiciran za liječenje PsO, odobren je za stavljanje u promet na EU tržištu od lipnja 2017. godine [40]. Ova djelatna tvar pripada farmakoterapijskoj skupini ostalih imunosupresiva (L04AX07). Kao i njegov metabolit monometilfumarat, dimetilfumarat ima protuupalno i imunomodulatorno djelovanje, uglavnom uslijed interakcije s intracelularnim reduciranim glutationom stanica što dovodi do inhibicije translokacije u jezgru i

transkripcijske aktivnosti nuklearnog faktora pojačivača kappa lakog lanca aktiviranih B-stanica (NF- κ B). Imunomodulatorno djelovanje očituje se u pomaku T-pomoćnih stanica (Th) iz profila Th1 i Th17 u Th2 fenotip. Smanjeno je stvaranje upalnih citokina s indukcijom proapoptotičnih događaja, inhibicijom proliferacije keratinocita, smanjenom ekspresijom adhezijskih molekula i smanjenim upalnim infiltratom unutar PsO plakova. Dimetilfumarat želučanootporne tablete indicirane su za liječenje umjerene do teške plak PsO u odraslih kojima je potrebna sistemska medikamentozna terapija. Prvih tjedan dana liječenja uzima se 30 mg jednom dnevno. Ukupna dnevna doza se tokom narednih tjedana povećava. U 4. tjednu mogu se početi uzimati tablete od 120 mg. Od 9. tjedna nadalje ukupna dnevna doza trebala bi biti 720 mg. Daljnje povećanje doze nije potrebno kada se primijeti djelotvornost terapije. Nakon poboljšanja kožnih lezija može se razmotriti postupno smanjenje dnevne doze do doze održavanja [103].

Kontraindikacije dimetilfumarata uključuju preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, teške gastrointestinalne poremećaje, teško oštećenje funkcije jetre ili bubrega, trudnoću i dojenje. Prije početka liječenja potrebno je napraviti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, uključujući broj trombocita. Liječenje se ne smije započeti ako je utvrđena leukopenija ispod $3,0 \times 10^9/L$, limfopenija ispod $1,0 \times 10^9/L$ ili neki druga patološka vrijednost. Po uvođenju terapije, svakih 3 mjeseca potrebno je ponavljati prethodno navedene laboratorijske pretrage. Doziranje je potrebno prilagoditi ili prekinuti ovisno o kliničkom značaju leukopenije, limfopenije ili drugih hematoloških poremećaja [103].

Vrlo česte nuspojave su leukopenija, limfopenija, navale crvenila, dijareja, distenzija abdomena, bol u trbuhu te mučnina. U fazi III kliničkog ispitivanja dimetilfumarata, u kojoj je bilo uključeno 1102 bolesnika s PsO, primarno su prijavljeni gastrointestinalni događaji (62,7 %), navale crvenila (20,8 %) i limfopenija (10,0 %). Nuspojave koje su rezultirale prekidom liječenja bile su gastrointestinalne prirode (> 5 %) [103].

Dugoročna primjena visoke doze dimetilfumarata tijekom 28 mjeseci pokazala se sigurnom i djelotvornom. U ispitivanje bilo je uključeno 176 bolesnika koji boluju od umjerene do teške PsO. U 14 % bolesnika prijavljena je proteinurija što nije u skladu s podacima iz drugih studija (1,4 % i 2,1 %). Nakon 8 mjeseci terapije, prosječna doza održavanja iznosila je 480 mg [116, 109].

U tablici 5 navedeni su važni identificirani rizici, važni potencijalni rizici te informacije koje nedostaju za dimetilfumarat [109]. Karakterizacija ovih rizika, sukladno informacijama dostupnim u SmPC-u, dostupna je u Prilogu V – rizici za dimetilfumarat.

Tablica 5. Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju za dimetilfumarat.

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	<p>smanjenja broja leukocita i limfocita</p> <p>ozbiljne infekcije (uključujući oportunističke infekcije kao što je PML)</p> <p>gastrointestinalni događaji</p> <p>navale crvenila</p> <p>proteinurija</p>
Važni potencijalni rizici	<p>malignosti, uključujući renalni karcinom</p> <p>bubrežne ozljede, uključujući Fanconijev sindrom</p> <p>jetrene ozljede</p> <p>stanja vezana uz eozinofiliju</p> <p>interakcije s oralnim kontraceptivima</p>
Informacije koje nedostaju	<p>sigurnosni profil u bolesnika iznad 65 godina</p> <p>sigurnosni profil u djece i adolescenata</p> <p>sigurnosni profil u trudnica i dojilja</p> <p>sigurnosni profil u bolesnika s renalnim oštećenjem</p> <p>sigurnosni profil u bolesnika s hepatičkim oštećenjem</p> <p>sigurnosni profil u imunosuprimiranih bolesnika</p> <p>sigurnosni profil u bolesnika s gastrointestinalnom bolešću</p> <p>sigurnosni profil u bolesnika s prethodno postojećim/istodobnim infekcijama</p> <p>dugoročni sigurnosni profil</p>

Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja dimetilfumarata u promet u RH, nositelj odobrenja dužan je pružiti zdravstvenim radnicima informacije o mogućnosti pojave ozbiljnih, uglavnom oportunističkih infekcija (npr. progresivna multifokalna leukoencefalopatija), pružiti smjernice o praćenju broja limfocita i leukocita te izraditi popratne edukacijske materijale [103]. Obzirom da lijek još nije stavljen u promet u RH, nisu dostupne hrvatske verzije edukacijskih materijala. Sadržaj koji slijedi preuzet je iz edukacijskih materijala dostupnih na irskom tržištu, iz 2019. godine [117].

Vodič za liječnike i medicinsko osoblje mora pružiti osnovne informacije o progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji, detalje o rizičnoj populaciji, praćenju limfocita i leukocita prije i tijekom liječenja, kriterijima za prekid liječenja te ključne poruke koje treba prenijeti bolesnicima. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je ozbiljna i po život opasna oportunistička infekcija središnjeg živčanog sustava

uzrokovana John-Cunningham virusom, prilikom koje dolazi do progresivne upale i demijelinizacije bijele tvari mozga. Bolest karakterizira slabost na jednoj strani tijela ili nespretnost u udovima, smetnje u vidu, promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do smetenosti i promjena u osobnosti. U velikoj većini slučajeva razvija se u imunokompromitiranih bolesnika ili onih koji su imunosupresivni. Incidencija je otprilike 0.2 slučajeva na 100 000 bolesnika koji boluju od imuno-posredovanih upalnih poremećaja bez daljnjih dodatnih rizika (npr. malignost ili HIV infekcija). Faktori rizika su prethodna imunosupresivna terapija, stalna umjerena ili teža limfopenija, istodobni poremećaji koji utječu na imunski sustav (npr. HIV infekcija, malignosti, sarkoidoza), genetički i okolišni faktori.

U kliničkim ispitivanjima dimetilfumarata ovo rijetko stanje nije zabilježeno, no nekolicina slučajeva je prijavljeno prilikom korištenja drugih estera fumaratne kiseline za liječenje PsO i multiple skleroze. Zajedničke karakteristike PsO bolesnika uključivale su period liječenja od barem godinu i 6 mjeseci, uz prosječno trajanje terapije od 3 godine. Prosječno trajanje limfopenije bilo je 2 godine. Prije početka liječenja dimetilfumaratom, potrebno je napraviti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku. Ukoliko se utvrde značajna leukopenija, limfopenija ili neki druga abnormalna vrijednost, liječenje se ne smije započeti. Postupak se ponavlja svakih 3 mjeseca tijekom liječenja. Ono bolesnici koji razviju značajnu limfopeniju ili leukopeniju moraju biti pod praćenjem sve dok se krvna slika ne vrati u granice normalnih vrijednosti. Bolesnici moraju biti svjesni opisanog rizika odnosno kako su prijavljeni PML slučajevi sa sličnom terapijom. Moraju biti upoznati sa simptomima zbog kojih bi se trebali javiti liječniku i potrebe provođenja redovitih krvnih pretraga tijekom terapije. Potrebno je razmotriti prekid terapije u slučaju pojave ostalih oportunističkih infekcija. Prilikom ponovnog uvođenja terapije treba uzeti u obzir koristi i rizike primjene lijeka.

U studenom 2020. godine u RH je distribuirano Pismo zdravstvenim radnicima o ažuriranim preporukama za lijek Tecfidera (dimetilfumarat) vezano uz slučajeve progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u stanju blage limfopenije. Navedeni lijek indiciran je isključivo za liječenje multiple skleroze. PML je prethodno bio prijavljen samo kod umjerene do teške limfopenije, no sada su utvrđeni PML slučajevi kod blage limfopenije. Lijek je kontraindiciran u bolesnika kojima je PML potvrđen ili se sumnja na isto, a liječenje se ne smije započeti kod bolesnika s teškom limfopenijom [118]. Kao što je navedeno u PML opisu u edukacijskim materijalima, ova nuspojava još nije zabilježena u PsO bolesnika liječenih dimetilfumaratom.

4.6 Apremilast

Apremilast je klasificiran kao imunosupresiv, selektivni imunosupresiv (L04AA32). Ova djelatna tvar je inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4) koja modulira mrežu proupalnih i protuupalnih medijatora u stanici. Kada se djelovanje ovog enzima inhibira dolazi do porasta razine cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) unutar stanice te modulacije ekspresije različitih citokina, uključujući TNF- α , IL-10, IL-23, IL-17, čime se smanjuje upalni odgovor. Apremilast filmom-obložene tablete indicirane su za liječenje umjerene do teške kronične plak PsO u odraslih bolesnika u kojih nije bilo odgovora, ili im je kontraindicirana, ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen i ultraljubičasto A svjetlo (PUVA). Prvih 5 dana lijek se titrira po određenom rasporedu nakon čega se preporučuje 30 mg dvaput dnevno peroralno, u razmaku od 12 sati (ujutro i navečer), bez ograničenja u odnosu na hranu. Tijekom prvih 24 tjedana liječenja opaženo je najveće poboljšanje [102]. Apremilast je odobren za stavljanje u promet u EU od 2014. godine [40]. U usporedbi s biološkim lijekovima, apremilast bilježi najmanju dugoročnu djelotvornost [119, 120]. Nije utvrđena statistička razlika između apremilasta i metotreksata u dostizanju PASI75 [121].

Apremilast je kontraindiciran u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari te u trudnoći. Nuspojave probavnog sustava su najzastupljenije, većinom blage do umjerene težine. Vrlo često bili su prijavljeni proljev (15,7 %) i mučnina (13,9 %), koji se povuku obično unutar 4 tjedna. Česte nuspojave apremilasta tijekom liječenja PsO jesu infekcije gornjih dišnih puteva, glavobolja i tenzijska glavobolja [102]. Prema prospektivno prikupljenim podacima za 48 bolesnika, 64,6 % bolesnika je doživjelo barem jednu nuspojavu, a najčešće su bili prijavljeni proljev (43,8 %), glavobolja (14,6 %) i bol u zglobovima (10,4 %). Niti jedan pretili bolesnik (n=6, BMI > 30) nije postigao PASI75 za razliku od 32 % (n=31) ne-pretilih bolesnika. Samo je nekolicina bolesnika dostigla PASI90 [122]. U usporedbi s mladim muškim bolesnicima, utvrđeno je povećanje izloženosti apremilastu od 14 % kod starijih bolesnika i od 30 % kod bolesnica [123].

Apremilast se generalno dobro podnosi te nije potrebno formalno praćenje određenih stanja (latentna tuberkuloza, kronične virusne infekcije) ili laboratorijskih parametara prije ili za vrijeme liječenja apremilastom [124, 125]. Zbog spomenutih karakteristika i jednostavnijih uvjeta čuvanja, može biti od interesa u slučaju raspoređivanja vojske izvan baze, za razliku od metotreksata ili bioloških lijekova [126]. Nadalje, zbog malog broja interakcija s drugim lijekovima pogodan je za korištenje u starije populacije [127] te se lijek uzima oralno, a ne putem injekcija [Menter 2020]. Do 20. lipnja 2016. prijavljeno je 3 slučaja tuberkuloze na ukupno 117 728 bolesnika izloženih apremilastu. Nadalje, nisu zabilježeni slučajevi hepatitisa B, no prijavljena su dva slučaja hepatitisa C [19]. Smanjenje tjelesne mase manje je česta nuspojava apremilasta, uz srednju vrijednost od 1,99 kg do 52. tjedna

liječenja [102] prema iskustvu iz kliničkih ispitivanja. Promjene u tjelesnoj masi izraženije su u bolesnika koji prethodno izlaganju apremilastu nisu liječeni drugim sustavnim lijekovima (- 1,75 kg) u usporedbi s onima koji jesu (- 1,09 kg) [128]. Prijavljeni su slučajevi suicidalne ideacije i ponašanja, uz smrtne ishode [123].

Sigurnost primjene apremilasta ispitana je kod pedijatrijske populacije koja boluje od umjerene do teške plak psorijaze tijekom sveukupno 50 tjedana. Djeca su primala 20 mg apremilasta (6-11 godina, N=21) dok su adolescenti primali 20 ili 30 mg apremilasta (12-17 godina, N=21). Nuspojave su zabilježene u 95,2 % ispitanika, a najčešće su prijavljene mučnina (52,4 %), glavobolja (45,2 %), abdominalna bol (42,9 %), nazofaringitis (38,1 %), proljev (35,7 %) i povraćanje (31,0 %). Pojava proljeva, glavobolje i mučnine najčešće se dogodila u prvom mjesecu terapije i općenito su se povukle kroz 3 dana. Sigurnosni profil je općenito usporediv s onim u odrasle populacije [129].

Nisu zabilježeni spontani pobačaji u pet bolesnica koje su bile izložene apremilastu kada su zatrudnile te kasnije nisu utvrđene kongenitalne malformacije. U jedanaest slučajeva trudnoće partnerica muških bolesnika koji su liječeni apremilastom, u dva slučaja je došlo do spontanog pobačaja, a u preostalih devet su rođena zdrava djeca, u skladu s terminom [123].

Dugoročna sigurnost ovog lijeka analizirana je na temelju podataka iz dva randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja (3. faze ESTEEM 1 i 2). Tijekom ≥ 156 tjedana nisu prijavljeni novi štetni događaji te nisu bile zabilježene ozbiljne oportunističke infekcije, reaktivacije tuberkuloze ili klinički značajni laboratorijski parametri u 1184 ispitanika. Stope velikih srčanih događaja, depresije i pokušaja samoubojstava (≥ 156 tjedana) u skladu su s onima za period do 52 tjedna. Samo je petina ispitanika liječena dulje od 156 tjedana, no većina razloga nije bila vezana uz sigurnost primjene apremilasta. Štetni događaji, uključujući ozbiljne, i prekidi liječenja zbog štetnih događaja nisu se povećali s dugoročnom primjenom [130].

U tablici 6 navedeni su važni identificirani rizici, važni potencijalni rizici te informacije koje nedostaju za apremilast [131]. Karakterizacija ovih rizika, sukladno informacijama dostupnim u SmPC-u, dostupna je u Prilogu VI – rizici za apremilast.

Tablica 6. Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju za apremilast.

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	Ozbiljni događaji preosjetljivosti Suicidalnost Ozbiljni događaji depresije
Važni potencijalni rizici	Vaskulitis Malignosti Ozbiljni događaji anksioznosti i nervoze Ozbiljne infekcije uključujući oportunističke infekcije i prijenos infekcija putem živih cjepiva Veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (MACE) i tahiaritmija Prenatalni embrio-fetalni gubitak i odgođeni fetalni razvoj (smanjena osifikacija i fetalna težina) u trudnih žena izloženih apremilastu
Informacije koje nedostaju	Dugoročna sigurnost

Dodatne mjere minimizacije rizika

U Republici Hrvatskoj je krajem 2016. godine distribuirano Pismo zdravstvenim radnicima o novim važnim savjetima s obzirom na suicidalnu ideaciju i suicidalno ponašanje uz primjenu lijeka Otezla (apremilast), datirano studeni 2016. godine [132]. Detalji su kako slijedi.

Oko 105 000 bolesnika bilo je liječeno apremilastom u periodu od stavljanja lijeka u promet do 20. ožujka 2016. Suicidalna ideacija i suicidalno ponašanje, s depresijom ili bez depresije u anamnezi, zabilježeni su tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet u manje čestoj učestalosti. Utvrđeno je 5 počinjenih samoubojstava, 4 pokušaja samoubojstava, 50 slučajeva suicidalne ideacije, 5 slučajeva suicidalne depresije i 1 slučaj suicidalnog ponašanja – ukupno 65 slučajeva. Poboljšanje nakon prekida liječenja apremilastom prijavljeno je u 32 od 65 slučajeva za koje su bile dostupne informacije.

Preporučuje se prekinuti liječenje apremilastom ako se u bolesnika utvrde novi psihijatrijski simptomi ili dođe do pogoršanja postojećih te u onih u kojih je zabilježena suicidalna ideacija ili pokušaj suicida. U bolesnika s psihijatrijskim simptomima u anamnezi ili u onih koji uzimaju lijekove za koje je vjerojatno da će prouzročiti psihijatrijske simptome, potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja apremilastom. Preporučuje se informirati bolesnika i njihove negovatelje da obavijeste liječnika koji propisuje lijek o promjenama u ponašanju ili raspoloženju te o bilo kakvim znakovima suicidalne ideacije.

4.7 Adalimumab

Biološki lijekovi (engl. *biologics*) sadržavaju djelatne tvari koje se dobivaju iz bioloških izvora. Većinom su proizvedene biotehnološkim postupkom u kojem se za proizvodnju koriste žive stanice ili stanični sustavi. U usporedbi s ne-biološkim lijekovima koji se obično proizvode kemijskom sintezom, biološke djelatne tvari su veće i složenije strukture, najčešće građene od aminokiselina. Između serija može postojati mali stupanj varijabilnosti u biološki djelatnoj tvari (tzv. mikroheterogenost), primjerice zbog glikozilacije, no te razlike nisu klinički značajne obzirom da redosljed aminokiselina i biološka aktivnost ostaju isti u svim serijama. Primjeri bioloških djelatnih tvari su rekombinantni proteini, monoklonska protutijela, lijekovi derivirani iz ljudske krvi ili plazme [133]. Proizvodnja rekombinantnih proteina sastoji se od uvođenja vektora koji sadrži gen za željeni protein i odgovarajućeg markera u bakterijsku stanicu ili stanicu sisavaca. Nakon umnažanja stanica, starter kultura se transferira u bioreaktor gdje nastavlja rasti u optimalnim uvjetima (temperatura, podloga, pH, itd.) pri čemu dolazi do intenzivne proizvodnje željenog proteina. Odvajanje proteina od stanica i nečistoća u podlozi postiže se centrifugiranjem i filtracijom. Pročišćavanje proteina nastavlja se kromatografijom nakon čega se provode koraci koncentriranja proteina te potom premještanja u odgovarajući spremnik, što omogućuje dugoročno čuvanje i transport [134, 135].

Praćenje sigurnosnog profila bioloških lijekova uključuje sljedivost lijeka i serije na svim razinama opskrbnog lanca, od stavljanja pojedinačne serije u promet pa sve do primjene iste u bolesnika. Prilikom prijave sumnje na nuspojavu od velike je važnosti navesti broj serije lijeka. Rizik pojave neželjenih imunoloških reakcija (imunogeničnost) koje mogu dovesti do anafilaksije, odgođene preosjetljivosti ili smanjenja djelotvornosti, uvijek je predmet sigurnosne evaluacije bioloških lijekova. Međutim, imunološka reakcija se ne očekuje i do takvih nuspojava dolazi u rijetkim slučajevima. Obzirom da neklinička ispitivanja ne mogu adekvatno predvidjeti potencijal za imunogeničnost određenog biološkog lijeka, obično se zahtijevaju klinički podaci [133].

S obzirom na strukturu i biološku aktivnost, bioslični lijekovi (engl. *biosimilars*) su visoko slični referentnom biološkom lijeku koji je već u kliničkoj primjeni. Ovi lijekovi podliježu ekstenzivnim analizama fizikalno-kemijskih i bioloških svojstava te nekliničkim ispitivanjima dok klinička ispitivanja nije potrebno provoditi u istoj mjeri kao za referentni biološki lijek. Klinička ispitivanja se uglavnom provode u svrhu dokazivanja ekvivalencije s referentnim biološkim lijekom te za potvrdu usporedivosti, sigurnosti i djelotvornosti biosličnog lijeka za jednu terapijsku indikaciju referentnog biološkog lijeka. Za ostale indikacije referentnog lijeka nije potrebno provoditi daljnja klinička ispitivanja već može biti dovoljna ekstrapolacija podataka na temelju prethodno prikupljenih nekliničkih i kliničkih podataka. Odluku o međusobnoj zamjenjivosti (engl. *interchangeability*) referentnih

bioloških i/ili biosličnih lijekova donosi se na nacionalnoj razini u svakoj od zemalja članica EU. Lijekovi se mogu izravno zamijeniti supstitucijom bez savjetovanja s propisivačem lijeka (engl. *substitution*) ili se bolesniku propisuje drugi biološki lijek (engl. *switching*) [133].

Biološki lijekovi koji se koriste u liječenju PsO derivati su imunoglobulina G. Biološka terapija inhibira citokinske puteve u stanici zbog čega se infekcije smatraju glavnim neželjenim događajem ovakve terapije. Faktori tumorske nekroze alfa (TNF- α) bitni su zbog imunosnog odgovora protiv unutarstaničnih infekcija i formiranja granuloma. Interleukini IL-12 i IL-23 imaju ulogu u indukciji interferona-gama, pri čemu je interleukin IL-23 uključen u diferencijaciju pomoćnih T-stanica 17 te sekreciju IL-17, što je bitno za obranu od fungalnih infekcija [136]. Adalimumab, etanercept i infliksimab su TNF- α inhibitori, odobreni u periodu od 2000. do 2003. godine za stavljanje u promet u EU [40]. TNF- α inhibitoru certolizumabu 2018. godine je odobrena ekstenzija indikacija na liječenje umjerene do teške plak PsO u EU, temeljem podataka o sigurnosti i djelotvornosti iz triju kliničkih ispitivanja [137]. Kao i adalimumab, certolizumab minimalno prelazi u majčino mlijeko čime je pogodan za liječenje PsO u dojilja [138, 104]. U interleukinske inhibitore ubrajaju se ustekinumab (anti IL 12/23), sekukinumab (anti IL 17), iksekizumab (anti IL 17), guselkumab (anti IL 23), brodalumab (anti IL 17), tildrakizumab (anti IL 23) i risankizumab (anti IL 23) [139]. Ustekinumab je odobren 2009. godine u EU, a ostali navedeni interleukinski inhibitori u periodu od 2014. do 2019. godine [40]. Nadalje, u lipnju 2021. EMA je preporučila davanje prvog odobrenja za stavljanje u promet lijeka bimekizumab (anti IL 17) čime bi se proširile terapijske opcije za liječenje umjerene do teške plak PsO na području EU [22].

Biološki lijekovi za liječenje PsO propisuju se onim bolesnicima u kojih nema zadovoljavajućeg odgovora na metotreksat i ciklosporin (ili je njihovo korištenje kontraindicirano ili je prekinuto zbog nuspojava), bolest ima veliki utjecaj fizičko, psihološko i socijalno funkcioniranje te ako je PsO ekstenzivna ili teška i lokalizirana uz značajne funkcionalne probleme (npr. bolest na noktima ili zahvaća mjesta koja se teško mogu tretirati kao što je lice, dlanovi, genitalije). Ustekinumab, adalimumab i sekukinumab predstavljaju prvu liniju biološke terapije u odraslih PsO bolesnika. U pedijatrijskoj populaciji to su adalimumab (≥ 4 godina), etanercept (≥ 6 godina) ili ustekinumab (≥ 12 godina) [140]. U usporedbi s adalimumabom i etanerceptom, ustekinumab se češće propisuje u bolesnika veće tjelesne mase i s težom PsO kliničkom slikom [141]. Desetogodišnji podaci o ekonomskim troškovima liječenja biološkom terapijom navode trošak od 141 962 € ili 148 442 € po bolesniku, ovisno jesu li za sekvencionalno liječenje korišteni adalimumab-etanercept-ustekinumab ili etanercept-ustekinumab-adalimumab. Etanercept se ne smatra odgovarajućim lijekom za započinjanje PsO terapije biološkim lijekovima jer ne osigurava povoljan zdravstveni učinak kao niti ekonomsku isplativost [142].

Meta-analiza i sustavni pregled literature potvrđuju superiornost dugoročne biološke terapije i apremilasta u usporedbi s placebo. Utvrđena je superiorna djelotvornost sekukinumaba i infliksimaba nad etanerceptom te infliksimaba nad metotreksatom. Infliksimab, sekukinumab and ustekinumab izdvajaju se kao najdjelotvorniji lijekovi u kontekstu dugoročnog liječenja PsO. Nisu izdvojena nova sigurnosna pitanja vezana uz primjenu biološke terapije [143]. Nakon jednogodišnjeg liječenja PsO, brodalumab se pokazao djelotvornijim od sekukinumaba, ustekinumaba i etanercepta. Najmanje djelotvorni bili su etanercept i apremilast [119].

Štetni događaji karakteristični za biološke lijekove koji se koriste u liječenju težih oblika PsO obuhvaćaju ozbiljne infekcije (upala pluća), reaktivaciju hepatitisa B i imunogeničnost [144]. Izdvojene nuspojave TNF- α inhibitora jesu aktiviranje latentne tuberkuloze te povećana mogućnost infekcija u bolesnika koji boluju od reumatoidnog artritisa, pojava psorijatskih kožnih lezija (paradoksalne reakcije) te pojava lupusa. Za infliksimab postoji mogućnost infuzijske reakcije obzirom na put primjene lijeka. Ozbiljne infekcije su najznačajnija nuspojava infliksimaba tijekom dugoročne primjene. Primjena inhibitora IL-17 povezana je s kandidijazom, neutropenijom i upalnim bolestima crijeva. Prisutnost antitijela na lijekove veća je kod TNF- α inhibitora u usporedbi s interleukinskim inhibitorima, pri čemu sekukinumab ima najmanji rizik od imunogeničnosti. Treba uzeti u obzir kako je dostupnost odnosno kvantiteta podataka o sigurnosti (dugoročne) primjene bioloških lijekova uvelike na strani TNF- α inhibitora [144, 145]. Prema prospektivnoj opservacijskoj meta-analizi podataka Psonet registra (N=17739), nije utvrđen povećani rizik od ozbiljnih infekcija kod TNF- α inhibitora u usporedbi s ne-biološkom terapijom, tj. acitretinom, metotreksatom ili ciklosporinom [146].

Opservacijska analiza BIOBADADERM registra pokazala je da 11 % terapija, od ukupno 4218, prekinuto zbog štetnih događaja. Unutar tih 447 terapija, razlog za 14 % njih bile su ozbiljne nuspojave. Od standardne sustavne terapije, najveća stopa incidencije prekida prijavljena je za ciklosporin te za infliksimab od biološke terapije. Najmanje je bila prijavljena za ustekinumab. Najčešće prijavljeni štetni događaji bili su infekcije i gastrointestinalni poremećaji. Biološki lijekovi su manje povezani s prekidom terapije od ne-biološke terapije, no više je ozbiljnih štetnih događaja prijavljeno u ovoj skupini [147]. Prema podacima iz BIOBADADERM registra, na uzorku od 181 bolesnika, nisu utvrđene značajne razlike u sigurnosti bioloških lijekova kada se daju kao prva ili kao druga linija liječenja PsO. Nije bilo razlika u prekidu terapije ili štetnim događajima. Biološka terapija se češće davala kao prva linija liječenja starijim bolesnicima kod kojih je ujedno češće bila prijavljena hipertenzija, dijabetes i bolesti jetre [148].

Bioslični lijekovi su oko 15 % ekonomski povoljniji od referentnih bioloških lijekova u Europi. Prema podacima za središnju i istočnu Europu, raspon se kreće od 5 do 30 % [135]. U EU još nema odobrenih biosličnih interleukinskih inhibitora. Isti su trenutačno odobreni samo za TNF- α inhibitore adalimumab, etanercept i infliksimab, no ne i za certolizumab [149]. Sustavni pregled literature koji su sačinjavali podaci iz 90 studija (17 indikacija, N=14 225) nije utvrdio povećani rizik od nuspojava ili smanjenja djelotvornosti nakon zamjene referentnog biološkog lijeka s biosličnim lijekom. Podaci iz 5 studija vezanih za liječenje PsO u skladu su s gore navedenim zaključkom [150]. Utvrđena je dugoročna sigurnost i djelotvornost primjene biosličnih lijekova nakon prelaska s referentnog biološkog lijeka, prema podacima iz randomiziranog kliničkog ispitivanja ne-inferiornosti u trajanju od sveukupno 78 tjedana [151].

Adalimumab je klasificiran kao imunosupresiv, inhibitor faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) (ATK oznaka: L04AB04). Specifično se veže za TNF (faktor tumorske nekroze) i neutralizira biološku funkciju TNF-a blokirajući njegovu interakciju s površinskim staničnim TNF receptorima p55 i p75. Nadalje, modulira biološke odgovore koje inducira ili regulira TNF, uključujući promjene u razinama adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 s IC50 od 0,1-0,2 nM) [104].

Adalimumab je odobren za stavljanje u promet na EU tržištu od rujna 2003. godine [40]. Prema HALMED-ovoj bazi lijekova, dostupan je u obliku otopine za injekciju za liječenje PsO [152]. Adalimumab, primijenjen supkutano, indiciran je za liječenje umjerene do teške kronične plak PsO u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsko liječenje. Preporučena početna doza je 80 mg, nakon čega slijedi 40 mg supkutano svaka dva tjedna, počevši jedan tjedan nakon početne doze. U bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nakon 16 tjedana, možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Ako se s dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doziranje se potom može smanjiti na 40 mg svaki drugi tjedan [104].

Adalimumab, primijenjen supkutano, indiciran je za liječenje teške kronične plak PsO u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije. Preporučena doza određuje se na temelju tjelesne težine. U djece tjelesne mase 15 kg do < 30 kg, početna doza je 20 mg, a zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. U djece tjelesne mase \geq 30 kg, početna doza je 40 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Ukoliko unutar 16 tjedana nema terapijskog odgovora, potrebno je razmotriti nastavak liječenja [104].

Kontraindikacije uključuju preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, aktivnu tuberkulozu ili druge teške infekcije (npr. sepsa) i oportunističke infekcije te umjereno do teško zatajenje srca. Vrlo česte nuspojave adalimumaba su infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa), leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija, povišena razina lipida, glavobolja, bol u abdomenu, mučnina i povraćanje, povišeni jetreni enzimi, osip (uključujući ekfolijativni osip), mišićno-koštana bol i reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene). Štetni događaji prijavljeni u pedijatrijske populacije općenito su bili slični onima u odraslih bolesnika s obzirom na učestalost i tip istih [104].

Sigurnost dugoročne primjene adalimumaba, primijenjenog supkutano, analizirana je na temelju podataka prikupljenih iz 18 kliničkih ispitivanja u koja su bila uključena 3727 odrasla ispitanika koja boluju od PsO. U obzir su uzeti štetni događaji koji su se dogodili nakon primjene prve doze do 70 dana nakon primjene zadnje doze adalimumaba. Kumulativna izloženost iznosila je 5429 pacijent-godina (P-G) te je zabilježeno 16 536 štetnih događaja (304,6 štetnih događaja/100 P-G). Najčešće prijavljeni štetni događaji bili su nazofaringitis, infekcije gornjeg respiratornog sustava i glavobolja. Stope ozbiljnih infekcija, tuberkuloze i oportunističkih infekcija iznosile su 1,8, 0,3 odnosno 0,02 na 100 P-G, a stope za nemelanomski karcinom kože i melanom iznosile su 0,6 odnosno 0,2 na 100 P-G. Nisu utvrđeni novi sigurnosni signali u usporedbi s ranijim analizama [153]. Prema sustavnom pregledu, sigurnosni podaci iz različitih registara bolesnika koji boluju od PsO, uključujući ESPRIT registar, pokazuju konzistentne sigurnosne zaključke koji idu u prilog postojećeg dugoročnog sigurnosnog profila adalimumaba iz kliničkih ispitivanja [154]. Tijekom sedmogodišnjeg praćenja 6051 bolesnika uključenih u ESPRIT registar, u više od 96 % bolesnika nije prijavljena ozbiljna infekcija, zloćudna bolest ili kardiovaskularni štetni događaj. Netolerancija inicijalnom liječenju i daljnji prekid liječenja primarno su se dogodili unutar prve godine liječenja [155].

Sigurnost dugoročne primjene adalimumaba u pedijatrijskoj populaciji koja boluje od teške plak PsO potvrđena je u ekstenziji treće faze dvostruko-slijepog ispitivanja, u trajanju od ukupno 52 tjedna (N=108, ≥ 4 godine). Najčešće prijavljene nuspojave bile su nazofaringitis i glavobolja ($\geq 20\%$ bolesnika). Zloćudne bolesti, ozbiljne alergijske reakcije i ozbiljne infekcije nisu bile zabilježene. U pedijatrijskih bolesnika koji nisu imali adekvatan odgovor na liječenje metotreksatom, po prijelazu na terapiju adalimumabom utvrđeno je poboljšanje koje se općenito nastavilo do kraja ekstenzijskog perioda od 52 tjedna [156]. Sigurnost dugoročne primjene adalimumaba u pedijatrijskoj populaciji koja boluje od teške plak PsO potvrđena je također u retrospektivnoj analizi (52 tjedna, N=54). Ozbiljne infekcije nisu prijavljene [157].

Na malom uzorku PsO bolesnika koji istodobno boluju od hepatitisa B ili C (n=37) prijavljen je dobar odgovor na terapiju adalimumabom bez reaktivacije hepatitisa [158]. Usporedba sigurnosnog profila adalimumaba i etanercepta u visokorizičnoj populaciji, u kojoj je visoka prevalencija tuberkuloze i kroničnih bolesti jetre, ukazala je veći na veći rizik od tuberkuloze i ozbiljnih hepatičkih događaja prilikom primjene adalimumaba u usporedbi s etanerceptom (86 slučajeva nasprem 44 slučajeva tuberkuloze u periodu od 5 godina) [159].

Adalimumab se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je to posve neophodno. Djeca izložena adalimumabu u maternici mogu imati povećan rizik od infekcija te se ne bi trebala cijepiti živim cjepivima (npr. BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka zadnji put primila adalimumab tijekom trudnoće [104]. TNF inhibitori aktivno prolaze kroz posteljicu od 22. gestacijskog tjedna stoga se prije mogu očekivati male nego velike kongenitalne malformacije. Postoji mogućnost preuranjenog poroda. Potrebno je uzeti u obzir da je kvaliteta dokaza iz opservacijskih studija jako mala te se ne mogu donijeti odgovarajući zaključci o sigurnosti primjene tijekom trudnoće. Nema ispitivanja koja se direktno bave sigurnosnim profilom TNF inhibitora u trudnica koje boluju od PsO, međutim, zabilježen je trend neželjenih događaja u ovoj populaciji [160].

U tablici 7 navedeni su važni identificirani rizici, važni potencijalni rizici te informacije koje nedostaju za adalimumab [161]. Karakterizacija ovih rizika, sukladno informacijama dostupnim u SmPC-u, dostupna je u Prilogu VII – rizici za adalimumab.

Tablica 7. Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju za adalimumab.

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	ozbiljne infekcije tuberkuloza (TB) malignosti demijelinizirajući poremećaji (uključujući multiplu sklerozu [MS], Guillain-Barré sindrom [GBS] i optički neuritis [ON]) BCG bolest nakon žive BCG vakcinacije novorođenčadi koja su u maternici bila izložena Humiri
Važni potencijalni rizici	progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) adenokarcinom debelog crijeva u bolesnika s ulceroznim kolitisom (UK)
Informacije koje nedostaju	bolesnici s imunokompromitirajućim poremećajima dugoročne sigurnosne informacije u liječenju djece s Chronovom bolešću (CB) u dobi od 6. godine do manje od 18 godina

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
	epizodna liječenja psorijaze (PsO), ulceroznog kolitisa (UK) i juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) dugoročne sigurnosne informacije u liječenju djece s uveitisom dugoročne sigurnosne informacije u liječenju djece s ulceroznim kolitisom (UK) u dobi od 6. godine do manje od 18 godina

Dodatne mjere minimizacije rizika

Kao edukacijski materijali za bolesnike/skrbnike u Republici Hrvatskoj dostupne su Kartica s informacijama za bolesnika (verzija 2, rujan 2019. godine) i Kartica s informacijama za pedijatrijskog bolesnika (verzija 2, rujan 2019. godine) [162,163]. Za zdravstvene radnike dostupan je edukacijski materijal Sigurnosna monografija za zdravstvene radnike (prosinac 2016. godine) [164].

Kartica s informacijama za bolesnika

Kartica sadrži polja koja se odnose na osobne podatke bolesnika i liječnika te podatke o liječenju adalimumabom – ime bolesnika, ime liječnika koji je propisao lijek i telefonski broj, zaštićeni naziv propisanog lijeka, datum prve injekcije, doza injekcije, datum posljednje injekcije (ako se više ne uzima). Nadalje, sadrži kratki upitnik po pitanju testiranja na tuberkuloze i liječenja iste – podaci o testiranju, rezultatu testiranja, uzimanje lijekova za liječenje/prevenciju tuberkuloze.

Bolesniku je putem kartice komunicirano kako je potrebno imati karticu uz sebe cijelo vrijeme tijekom liječenja i 70 dana nakon posljednje injekcije te da je potrebno pokazati je svakom zdravstvenom radniku.

Prije početka liječenja, liječnika je potrebno obavijestiti u slučaju infekcija ili pojave simptoma istih, tuberkuloze ili ako postoji mogućnost neposrednog dodira s osobom koja boluje od tuberkuloze, ako je bolesnik ima ili je bolovao od raka, u slučaju osjećaja utrnulosti ili trnaca ili u slučaju tegoba koje utječu na živčani sustav (npr. multipla skleroza). Prije početka liječenja, liječnik treba provjeriti postoji li znakovi ili simptomi tuberkuloze.

Može se cijepiti svim cjepivima osim „živim cjepivima“. Dijete ne smije primiti „živo cjepivo“ unutar 5 mjeseci od zadnje injekcije koju je majka primila tijekom trudnoće.

Kao ozbiljne nuspojave izdvojene su infekcije (povećanje osjetljivosti na infekcije poput prehlade, ali i tuberkuloze), rak (mogućnost povećanja rizika nastanka nekih vrsta malignih oboljenja) i poremećaje živčanog

sustava (nove ili pogoršanje postojećeg stanja, npr. multipla skleroza). Bolesnik se treba odmah obratiti liječniku ako primijeti bilo koji simptom prethodnog navedenih nuspojava.

Liječnika je potrebno obavještavati o tome kako adalimumab djeluje odnosno javiti se u slučaju tegoba, o novim medicinskim stanjima, novim lijekovima i planiranim kirurškim zahvatima ili operacijama. Također treba obavijestiti liječnika o bilo kakvim tegobama unutar 70 dana od posljednje injekcije adalimumaba.

U usporedbi s verzijom 1 kartice, od 16.09.2013. godine, verzija 2 više ne sadrži upozorenje o razvijanju novog zatajenja srca ili pogoršanja postojećeg (simptomi uključuju nedostatak daha, oteknuće gležnjeva ili stopala, iznenadno povećanje tjelesne mase). Prema podacima iz sigurnosne monografije za zdravstvene radnike (2016. godina), slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca prijavljeni su u bolesnika liječenih adalimumabom stoga se mora davati oprezno bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II). Nadalje, uvođenje povećanja rizika kongestivnog zatajenja srca u informacije o lijeku adalimumaba uvelike je temeljena na rezultatima kliničkih ispitivanja etanercepta i infliksimaba. Međutim, nekoliko članaka temeljenih na registrima bolesnika pokazala su da nema promjene u pojavi kongestivnog zatajenja srca ili da je pojava manja u bolesnika liječenih TNF inhibitorima u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Kartica s informacijama za pedijatrijskog bolesnika

Sadržaj je sličan onome navedenom u Kartici s informacijama za bolesnike.

Sigurnosna monografija za zdravstvene radnike

Svrha sigurnosne monografije jest pružiti liječnicima i ostalim zdravstvenim radnicima sljedeće informacije:

1. Informacije o ključnim identificiranim sigurnosnim rizicima koji se mogu pojaviti u bolesnika tijekom liječenja TNF inhibitorskom terapijom, uključujući adalimumab.
2. Načine kako upravljati ili smanjiti te identificirane sigurnosne rizike kroz pregled i praćenje bolesnika dok primaju TNF inhibitorsku terapiju.
3. Pomoć zdravstvenim radnicima u savjetovanju bolesnika o rizicima TNF antagonističke terapije i važnosti pravovremenog prijavljivanja bilo kakvih relevantnih znakova ili simptoma.

Infekcije i ozbiljne infekcije: Ozbiljne infekcije zabilježene su u bolesnika koji su primali TNF-inhibitore, uključujući adalimumab. Takav tip infekcija podrazumijeva intravensko liječenje antibioticima ili hospitalizaciju, ili smrtni ishod. Podaci su ograničeni po pitanju povećanja rizika od infekcija s vremenom ili prije operativnih

zahvata. U većine bolesnika liječenih adalimumabom koji su razvili infekcije postoji mogućnost istodobnog liječenja imunosupresivima kao što su metotreksat, tiopurini (npr. azatioprin, 6-merkaptopurin) ili kortikosteroidi, koji također mogu povećati rizik od istih. Uzroci uključuju bakterijske, mikobakterijske, invazivne fungalne (diseminirane ili ekstrapulmonarne histoplazmoze, aspergiloze, kokcidiomikoze), viralne, parazitske ili druge oportunističke infektivne agente. Rijetki slučajevi tuberkuloze, listerioze, legioneloze, pneumocistoze, kandidijaze također su bili prijavljeni. Tipovi ozbiljnih infekcija uočenih u kliničkim ispitivanjima uključuju pneumoniju, pijelonefritis, septički artritis, sepsu i septikemiju. Oportunističke infekcije nisu dosljedno prepoznate od strane zdravstvenih radnika zbog često netipične prezentacije bolesti i zbog toga što se bolesnika liječi antibioticima empirijski te bez daljnje evaluacije. Ovakve situacije dovele su do zakašnjenja uvođenja odgovarajućeg liječenja, a poneke i do smrtnog ishoda. Bolesnici stariji od 65 godina, s komorbiditetima i/ili koji uzimaju imunosupresive, mogu imati povećani rizik od infekcija bilo kojeg tipa. Povećanje starosne dobi neovisni je faktor rizika od ozbiljnih infekcija tijekom liječenja TNF inhibitorima ili antireumatskim lijekovima. Bolesnici koji boluju od autoimunih bolesti, za čije liječenje se koriste TNF inhibitori, također imaju inherentan rizik od infekcija. Primjerice, oni koji boluju od inflamatorne bolesti crijeva i liječe se adalimumabom, imaju više gastrointestinalnih infekcija od onih koji uzimaju taj lijek za liječenje PsO.

Minimizacija rizika od ozbiljnih infekcija tijekom liječenja adalimumabom obuhvaća pažljivo praćenje infekcija, prije, tijekom i poslije liječenja, od strane bolesnika i liječnika. Eliminacija adalimumaba iz tijela traje 4 mjeseca tako da i praćenje bolesnika treba trajati toliko dugo. Bolesnici koji razviju novu infekciju tijekom liječenja moraju se pažljivo pratiti i proći kompletnu dijagnostičku evaluaciju jer se infekcije mogu pojaviti u manje očekivanim lokacijama na tijelu ili se mogu ispoljiti na neočekivani način. Može postojati potreba prestanka liječenja adalimumabom prije operacije. Primjena lijeka mora prestati u slučaju pojave nove ozbiljne infekcije ili sepse. Moguća je istodobna vakcinacija izuzev cjepiva koja sadrže žive viruse.

Nema dokaza da trajanje poluvijeka biološkog lijeka prediktivno za sigurnosni profil istog, posebice za rizik od razvijanja ozbiljnih infekcija. U slučaju da se ozbiljna infekcija dogodi najbitnije je pružiti optimalno liječenje kako bi se kontrolirala infekcija te prekinuti liječenje biološkim lijekom. S obzirom da bakterijske infekcije imaju pozitivan odgovor na antibiotičko liječenje u jedan do tri dana, poluvijek biološkog lijeka nije kritičan faktor u smislu pružanja učinkovitog liječenja.

Tuberkuloza: U bolesnika liječenih TNF inhibitorima prijavljena je tuberkuloza, uključujući i reaktivaciju latentne tuberkuloze. Slučajevi oboljenja odnose se na pulmonarnu i ekstrapulmonarnu (diseminiranu) tuberkulozu. TNF

inhibitori mogu imati inhibirajuću ulogu u sazrijevanju fagosoma u ljudskih makrofaga kao i u smanjenju CD8+ T-stanica, a što je potrebno za antimikrobni tjelesni odgovor protiv *M. tuberculosis*. Iz toga razloga bolesnici koji su bili izloženi tuberkulozi ili infekciji, uključujući one liječene, moraju biti kontinuirano praćeni za znakove ove bolesti (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje tjelesne mase, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Kako bi se minimizirao rizik od tuberkuloze, svi bolesnici moraju biti evaluirani za aktivnu ili inaktivnu (latentnu) tuberkulozu prije početka liječenja adalimumabom, što obuhvaća prikupljanje detaljne povijesti bolesti u kontekstu tuberkuloze, infekcija i/ili imunosupresivne terapije te provođenje odgovarajućih testiranja (tuberkulin kožni test, test oslobađanja interferona gama, rendgen prsnog koša). Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, prije započinjanja liječenja adalimumabom, bolesnika treba podvrgnuti anti-tuberkuloznom profilaksnom liječenju. Nadalje, isto profilakšno liječenje treba uzeti u obzir u rizičnih bolesnika unatoč negativnom testu za tuberkulozu, kada je u povijesti bolesti zabilježena latentna ili aktivna tuberkuloza bez potvrde o adekvatnom liječenju. Oprez je potreban ako je bolesnik putovao u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza (histoplazmoze, kokcidiomikoze, blastomikoze). U bolesnika prethodno liječenih biološkim lijekovima potrebno je uzeti u obzir omjer koristi-rizika prije započinjanja liječenja adalimumabom.

Liječenje adalimumabom mora prestati ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza odnosno isto ne smije započeti ako se dijagnosticira prilikom inicijalne evaluacije bolesnika. Bolesnik mora potražiti liječničku pomoć ako se pojave simptomi koji ukazuju na tuberkulozu čak i nakon završetka liječenja adalimumabom.

Reaktivacija hepatitisa B: TNF- α interferira s viralnom replikacijom i od ključne je važnosti za stimulaciju odgovora HBV-specifičnih T-stanica zbog čega TNF inhibicija može interferirati s klirensom virusa hepatitisa B (HBV) iz inficiranih hepatocita. U bolesnika koji su kronični nosioci HBV-a, primjena TNF inhibitora povezana je s reaktivacijom virusa, a prijavljeni su i smrtni ishodi. Primjena adalimumaba mora prestati po dijagnosticiranju reaktivacije HBV-a. Adekvatni podaci o sigurnosti i djelotvornosti istodobne primjene TNF inhibitora i antiviralne terapije nisu dostupni.

Zloćudne bolesti: U bolesnika liječenih TNF inhibitorima prijavljene su sljedeće zloćudne bolesti: nemelanomski karcinom kože, melanom, leukemija, hepatosplenični T-stanični limfom, karcinom Merkelovih stanica. Prema kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja nekih TNF-inhibitora, uključujući adalimumab, više slučajeva limfoma i ostalih zloćudnih bolesti bile su zabilježene u bolesnika liječenih TNF inhibitorima u usporedbi s

kontrolnim bolesnicima. Nema adekvatnih i dobro dizajniranih ispitivanja koja bi ocijenila upotrebu TNF inhibitora u bolesnika sa bilo kakvom zloćudnom bolesti u povijesti bolesti.

U 47 globalnih kontroliranih i ne-kontroliranih kliničkih ispitivanja adalimumaba u bolesnika s reumatoidnih artritisa, psorijatičnim artritisa, ankilozantnim spondilitisom, Crohnovom bolešću, ulcerozima kolitisa i PsO, najčešće opažene zloćudne bolesti, osim limfoma i nemelanomskog karcinoma kože, bile su rak dojke, debelog crijeva, prostate i pluća te melanom. Međutim, veličina kontrolnih skupina i limitirano trajanje kontroliranih dijelova ispitivanja onemogućava formiranje čvrstih zaključaka o tom riziku. Zloćudne bolesti u bolesnika liječenih adalimumabom u kontroliranim i ne-kontroliranim dijelovima ispitivanja bile su slične u tipu i broju onima koji se mogu očekivati u općoj populaciji u Sjedinjenim Američkim Državama, prema bazi podataka američkog Nacionalnog instituta za praćenje raka, epidemiologije i krajnjih ishoda (prilagođeno prema dobi, spolu i rasi).

Sve bolesnike, a posebno one koji u anamnezi imaju dugoročno korištenje imunosupresivne terapije ili bolesnike s PsO i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja adalimumabom pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Liječenje azatioprinom ili 6-merkaptopurinom i adalimumabom može povećati rizik hepatospleničnog T-staničnog limfoma. Ovakvo istodobno liječenje treba pažljivo razmotriti, posebice u bolesnika koji boluju od upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis). Potreban je oprez kod primjene TNF inhibitora u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti zbog teškog pušenja. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom u kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugoročnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili bolesnike koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati zbog mogućeg razvoja displazije u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti. Ti bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama. Prema trenutnim podacima nije poznato utječe li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva u bolesnika koji boluju od ulceroznog kolitisa. Potreban je oprez kod primjene adalimuma u bolesnika sa zloćudnom bolesti u povijesti bolesti ili tijekom nastavka liječenja onih koji razvijaju istu.

Kongestivno zatajenje srca: Adalimumab nije bio službeno ispitivan u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca. Međutim, u kliničkom ispitivanju jednog drugog TNF inhibitora zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Uvođenje povećanja rizika kongestivnog zatajenja srca u informacije o lijeku adalimumaba uvelike je temeljena na rezultatima kliničkih ispitivanja etanercepta i

infliksirana. Međutim, nekoliko članaka temeljenih na registriranim bolesnicima pokazala su da nema promjene u pojavi kongestivnog zatajenja srca ili da je pojava manja u bolesnika liječenih TNF inhibitorima u usporedbi s kontrolnim bolesnicima.

Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca prijavljeni su u bolesnika liječenih adalimumabom stoga se mora davati oprezno bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II). Primjena je kontraindicirana u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca. Liječenje se mora prekinuti ako se bolesniku pogoršaju simptomi kongestivnog zatajenja srca ili se isti po prvi puta pojave.

Demijelinizirajući poremećaji: U rijetkim su slučajevima TNF inhibitori, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Više je teorija koje pokušavaju pojasniti potencijalni biološki odnos između faktora tumorske nekroze i procesa demijelinizacije – (1) TNF inhibitori mogu ometati latentnu infekciju koja bi mogla potaknuti autoimunu demijelinizaciju, (2) TNF inhibitori mogu poremetiti unutarnju ravnotežu TNF-a i njegovih receptora u perifernom živčanom sustavu, (3) TNF ima još jednu funkciju u mozgu koja još nije identificirana i (4) TNF inhibitori mogu inducirati transformirani TNF gradijent na svakoj strani krvno-moždane barijere uzrokujući povećanje broja TNF-a što dovodi do inflamacije i demijelinizacije.

Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Humira u bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima središnjeg ili perifernog živčanog sustava; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Humira. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. U bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja adalimumabom i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Sigurnost prema indikacijama: Kumulativna stopa ozbiljnih štetnih događaja evaluirana je u meta-analizi 71 globalnih kliničkih ispitivanja adalimumaba kroz 6 indikacija (RA = reumatoidni artritis, PsA = psorijatični artritis, AS = ankilozantni spondilitis, JIA = juvenilni idiopatski artritis, Ps = psorijaza, CD = Crohnova bolest), na ukupno 23 458 ispitanika (Burmester 2013). U niže navedenoj tablici prikazana je stopa ozbiljnih štetnih događaja od interesa naspram 100 pacijent-godina (P-G). Najčešće prijavljeni ozbiljni štetni događaji bile su infekcije. Stopa ozbiljnih infekcija u adalimumab RA ispitivanjima iznosila je 4.6 događaja/100 P-G. Najviša stopa

ozbiljnih infekcija zabilježena je u CD ispitivanjima (6,7 događaja/100 P-G), no mnogi događaji bili su intra-abdominalni ili drugi čirevi povezani s probavnim traktom, što je općenito često u CD bolesnika.

Tablica 8. Sigurnost adalimumaba prema indikacijama i stopama ozbiljnih štetnih događaja od interesa. Preuzeto iz sigurnosne monografije za adalimumab.

Nalaz	Burmester 2013					
	RA	PsA	AS	JIA	Ps	CD
N	14109	837	1684	212	3010	3606
Izloženost (Pacijent-Godine)	23942,6	997,5	1985,6	604,9	5061,8	4138
Događaji/100 Pacijent-Godine						
Ozbiljne infekcije	4,6	2,8	1,4	2,0	1,7	6,7
Tuberkuloza	0,3	0,2	0	0	0,1	< 0,1
Oportunističke infekcije	< 0,1	0	0	0	0	2,0
Zloćudne bolesti (izuzev limfoma i NMSC)	0,9	0,2	0,2	0	0,6	0,5
Limfom	0,1	0,2	< 0,1	0	< 0,1	< 0,1
Nemelanomski karcinom kože (NMSC)	0,2	0,1	0,3	0	0,1	< 0,1
Melanom	< 0,1	0	< 0,1	0	0,2	0,1
Demijelinizirajući poremećaji	< 0,1	0	< 0,1	0	0	0,1
Sindrom sličan lupusu	< 0,1	0	0,1	0	0	< 0,1
Kongestivno zatajenje srca	0,2	0	0,1	0	0	0
Pojava ili pogoršanje psorijaze	< 0,1	0,1	< 0,1	0	< 0,1	< 0,1
Bilo koji štetni događaj koji dovodi do smrti	0,8	0,3	< 0,1	0	0,2	0,1

4.8 Tofacitinib i drugi potencijalni lijekovi za liječenje psorijaze

Tofacitinib, ruksolitinib, baricitinib i upadacitinib su selektivni imunosupresivi koji inhibiraju Janus kinaze (JAK). Indikacije ovih lijekova pokrivaju stanja kao što su reumatoidni i psorijatični artritis, ulcerozni kolitis, mijelofibroza ili policitemija vera [20, 165, 166, 167, 168]. Tofacitinib i ruksolitinib odobreni su za stavljanje u promet u EU od 2012. godine, baricitinib od 2017. godine, a upadacitinib od 2019. godine [40]. Za sljedeće navedene lijekove ispituje se djelotvornost i sigurnost kod liječenja PsO: tofacitinib kao sustavna i topikalna terapija, ruksolitinib kao topikalna terapija, a baricitinib kao sustavna terapija [20]. Najviše kliničkih podataka za liječenje PsO dostupno je za djelatnu tvar tofacitinib.

Tofacitinib je selektivni imunosupresiv (ATK oznaka: L04AA29) koji modulira imunološki i upalni odgovor inhibicijom JAK1 i JAK3 (Janus kinaze), što dovodi do oslabljivanja signalizacije određenim interleukinima i interferonima tipa I i II [165]. Primjena tofacitiniba za liječenje kronične plak PsO u odraslih bolesnika analizirana je u sklopu meta-analize, pri čemu su podatci o djelotvornosti i sigurnosti prikupljeni iz sedam randomiziranih kliničkih ispitivanja (N=3743). Oralna primjena tofacitinib 5 mg ili 10 mg dva puta dnevno pokazala se djelotvornijom od placeba, pri čemu je jačina od 10 mg imala izraženiju djelotvornost u usporedbi s onom od 5 mg, no i veću incidenciju štetnih događaja [169]. Štetni događaji prijavljeni tijekom kliničkih ispitivanja

uključivali su infekcije gornjeg respiratornog trakta i hiperkolesterolemiju [170]. Tofacitinib 10 mg dva puta dnevno pokazao se ne-inferiornijim od etanercepta 50 mg dva puta tjedno u liječenju kronične plak PsO [171]. Sigurnost oralne primjene tofacitiniba 5 mg, dvaput dnevno, ispitivana je u kliničkoj studiji u kojoj je sudjelovalo 47 pedijatrijskih bolesnika, srednje dobi 12,3 godina. Liječenje umjerene do teške plak PsO u ove populacije pokazalo se sigurnim tijekom 36 tjedana. Nisu zabilježeni ozbiljni štetni događaji već samo manje nuspojave [172].

Dugoročna sigurnost liječenja tofacitinibom ispitivana je na 2867 odraslih bolesnika koji boluju od umjerene do teške kronične plak PsO. Podaci su prikupljeni do 66. mjeseca, uz prosječno trajanje terapije 35,6 mjeseci. Najčešće prijavljeni štetni događaji bili su nazofaringitis, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi, infekcije gornjeg respiratornog trakta i hipertenzija. Također, izdvajaju se bronhitis, povišene vrijednosti γ -glutamyltransferaza i kolesterola, artralgiya, bol u leđima i ekstremitetima, proljev, mučnina, bol u gornjem dijelu abdomena te gastroezofagealni refluks. Ozbiljni štetni događaji i prekid terapije zbog istih prijavljeno je u otprilike 14 % bolesnika, pri čemu su ozbiljne infekcije zabilježene u 3,0 % bolesnika. Nije uočen povećan rizik od herpesa zosteru zbog dugoročne primjene u usporedbi s podacima do 33. mjeseca terapije. Nisu otvoreni novi signali te je sigurnosni profil u skladu s prijašnjim kliničkim podacima [173].

Tijekom 52 tjedna terapije tofacitinibom, u odraslih istočno-azijskih bolesnika koji boluju od PsO, najčešće prijavljeni štetni događaji bili su infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, hiperlipidemija i povišeni kolesterol. Od ozbiljnih štetnih događaja navode se bronhopneumonija i infekcija urinarnog trakta te dvije malignosti [174]. Sigurnosni profil je u skladu s rezultatima iz globalnih studija, no zabilježena je povećana incidencija herpesa zosteru. Isto je izdvojeno nakon 52 tjedna liječenja tofacitinibom u japanske populacije [175]. Malo je vjerojatno da je primjena tofacitiniba povezana s pojavom raka gušterače, no uzročno-posljedična veza ne može se odbaciti. Od 8 prijavljenih slučajeva iz kliničkih ispitivanja, 6 je prijavljeno kod bolesnika koji su ovaj lijek uzimali za liječenje PsO [176].

U usporedbi s inhibitorima TNF- α , prilikom primjene oralnog tofacitiniba u odobrenim indikacijama (reumatoidni artritis, psorijatični artritis i ulcerozni kolitis) utvrđena je povećana incidencija infarkta miokarda i malignih bolesti, osobito raka pluća i limfoma, izuzimajući nemelanomski rak kože [177]. Nadalje, utvrđen je povećani rizik od pojave venske tromboembolije te ozbiljnih i smrtonosnih infekcija [178]. Kontraindicirana je primjena tofacitiniba u dozi od 10 mg, dva puta dnevno kod bolesnika koji imaju povećani rizik od plućne embolije [179].

Tofacitinib 2 % mast pokazala se djelotvorna kod liječenja kronične plak PsO, uz zadovoljavajući sigurnosni profil [180, 181]. Od ukupno 430 bolesnika, u skoro polovici prijavljeni su blagi do umjereni štetni događaji, najčešće

nazofaringitis i infekcije gornjeg respiratornog trakta. U 2,3 % bolesnika zabilježen je ozbiljni štetni događaj, međutim niti za jedan nije ocijenjeno da je povezano s primjenom lijeka [181].

Također, mirikizumab (IL-23 inhibitor) i deukravacitinib (selektivni inhibitor tirozin kinaze 2) predmet su preliminarnih kliničkih ispitivanja [21]. Za razliku od navedenih JAK inhibitora, ove dvije djelatne tvari nisu još odobrene za primjenu niti za jednu indikaciju u EU. Potrebno je napomenuti da je proizvođač mirikizumaba odustao od potencijalne PsO indikacije, unatoč generalno dobrim rezultatima za liječenje PsO, te će se registracijski naponi uložiti na druge indikacije [182]. U trećoj fazi kliničkog ispitivanja deukravacitinib je pokazao superiornu djelotvornost u usporedbi s placebom i apremilastom. Sigurnosni profil je prijavljen kao generalno dobro podnošljiv [183].

Europska agencija za lijekove je u lipnju 2021. preporučila davanje prvog odobrenja za stavljanje u promet lijeka bimekizumab (anti IL 17) [22]. Nakon dobivanja odobrenja, bimekizumab će postati četvrti interleukin-17 inhibitor indiciran za liječenje umjerene do teške PsO. Prema kliničkim ispitivanjima bimekizumab 320 mg svakih 4 tjedna (N=321) je više djelotvoran od ustekinumaba (N=163). Tijekom 52 tjedna trajanja studije, najčešće prijavljene nuspojave bile su nazofaringitis, oralna kandidijaza i infekcije gornjeg respiratornog trakta. Kandidijaza je češće bila prijavljena u bimekizumab skupini nego u ustekinumab skupini. Pet velikih srčanih štetnih događaja prijavljeno je u bimekizumab skupini, a niti jedan u ustekinumab skupini [184]. Najčešće prijavljene nuspojave bile su iste u placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju. Ispitivanje je trajalo 56 tjedana, pri čemu je 349 bolesnika bilo u bimekizumab skupini, a 86 bolesnika u placebo skupini. U prvih 16 tjedana liječenja, u 61 % bolesnika bila je prijavljena nuspojava [185].

5. ZAKLJUČAK

Psorijaza je kompleksna upalna bolest kože, najčešće karakterizirana eritematoznim ljuskavim plakovima, koja se smatra se i sustavnom bolešću. Osim zdravstvenih posljedica i mnogobrojnih komorbiditeta, PsO može imati izraženi negativni utjecaj na psihološko zdravlje bolesnika i socijalnu integraciju istih u slučaju težih kliničkih prezentacija. Psorijaza pogađa više od 125 milijuna ljudi diljem svijeta [1, 2, 4, 5].

Prema primjerima lijekova za liječenje PsO navedenim u ovom specijalističkom radu i periodu koji rad pokriva (01. srpnja 2013. - 30. lipnja 2021.), najčešće primijenjene mjere su distribucije pisama zdravstvenim radnicima (metotreksat, acitretin, dimetilfumarat, apremilast, tofacitinib) i edukacijski materijali/kartice za bolesnika (metotreksat, acitretin, dimetilfumarat i adalimumab). Arbitražni postupci provedeni su za metotreksat i retinoide (acitretin) pri čemu su odobrenja za stavljanje tih lijekova u promet uvjetovana. Postojeći program prevencije trudnoće za oralne retinoide (acitretin) je harmoniziran na EU razini radi osiguravanja jasnije i sažetije poruke o teratogenom riziku. Za relevantne oralne retinoide (uključujući acitretin) bit će potrebno provesti ispitivanje potrošnje lijeka zbog mjerenja učinkovitosti ažuriranih mjera. Za metotreksat postoje implikacije u proizvodnji, tj. primarnom pakiranju lijeka. Naime, u slučaju peroralne primjene metotreksata s najmanje jednom indikacijom za koju je potrebno doziranje jedanput tjedno, lijek će smjeti biti dostupan samo u obliku blistera.

Za topikalnu PsO terapiju (betametazon/kalcipotriol) i ciklosporin nisu utvrđene dodatne mjere minimizacije rizika te nisu pokrenuti arbitražni postupci vezani za sigurnost njihove primjene.

Svjetska zdravstvena organizacija je 2014. godine proglasila PsO ozbiljnom kroničnom bolešću, uzimajući u obzir problematiku dijagnoze, opcije liječenja i društvenu stigmatizaciju [4]. Od 2014. godine pa do danas, nove terapijske opcije predstavljaju apremilast i interleukinski inhibitori (biološki lijekovi). Apremilast je konvencionalni sustavni lijek odobren u 2014. g. U periodu od 2014. do 2019. g. odobreno je 6 novih interleukinskih inhibitora [40]. Samo je jedan interleukinski inhibitor odobren prije, tj. 2009. godine, a radi se o ustekinumabu. Novi TNF α inhibitor indiciran za liječenje PsO nije odobren od 2014. godine, no potrebno je uzeti u obzir da je certolizumab 2018. godine odobren za liječenje PsO u obliku ekstenzije postojećih indikacija. Nadalje, esteri fumaratne kiseline prethodno su bili prisutni praktički samo na njemačkom tržištu i predstavljali najprepisivaniju sustavnu terapiju za PsO dok je takvu poziciju u ostatku EU primarno uživao metotreksat. Od 2017. godine dimetilfumarat je odobren za stavljanje u promet u čitavoj EU. Ovime su dodatno proširene opcije konvencionalne sustavne terapije, nastavno na odobrenje apremilasta. Unatoč prvim odobrenjima interleukinskih lijekova, treba uzeti u obzir trošak biološke terapije te potencijalni utjecaj na širinu primjene u PsO bolesnika. Za

sada su bioslični lijekovi odobreni samo za TNF- α inhibitore, a isti su ekonomski povoljniji od svojih referentnih lijekova. Prvi interleukinski inhibitor ustekinumab odobren je 2009. godine te za sada nije odobrena niti jedna bioslična varijanta istog. S druge strane, u kontekstu opcija PsO liječenja, ne mogu se zanemariti lijekovi odobreni za liječenje PsO, a koje relevantne smjernice ne preporučuju. Primjer u RH jesu sustavni kortikosteroidi, tj. betametazon, deksametazon, prednizon, metilprednizolon i hidrokortizon [186].

Adekvatnu usporedbu sigurnosnih profila lijekova limitira nesrazmjer u sigurnosnim podacima, posebice u kontekstu dugoročne terapije. Metotreksat je u primjeni skoro 60 godina, a najnovija sustavna i konvencionalna PsO terapija je apremilast, odobren u 2014. godini. Osim što je apremilast vremenski kraće u kliničkoj primjeni, nije kao metotreksat prva linija PsO liječenja pa će time izloženost apremilastu biti manja. Slično vrijedi za biološke i bioslične lijekove, kod kojih dodatnu limitaciju može predstavljati trošak liječenja što za posljedicu može imati smanjenu raširenost primjene ovakvih lijekova.

Iako u stručnoj medicinskoj i znanstvenoj literaturi postoje mnogobrojni članci koji opisuju sigurnost primjene PsO lijekova, mrežna meta-analiza iz 2021. godine ukazuje na problem prekratkih kliničkih ispitivanja, slabiju prijavu sigurnosnih podataka te navodi da je analiza ozbiljnih štetnih događaja bazirana na vrlo malom broju štetnih događaja što otežava rangiranje PsO lijekova prema sigurnosti primjene. Također, izdvaja se da nema dovoljno direktnih komparativnih studija [21].

Kontinuirano praćenje sigurnosnog profila lijekova i pravovremena implementacija farmakovigilancijskih mjera preduvjet su za optimalnu sigurnost primjene PsO lijekova i pozitivan omjer koristi i rizika istih. Nakon što se dodatne mjere implementiraju, učinkovitost istih prati se minimalno putem (spontanih) prijava nuspojava i ostalih sigurnosnih informacija prema nositeljima odobrenja i nadležnim tijelima. U slučaju acitretina, učinkovitost uvedenih mjera bit će evaluirana nakon provođenja ispitivanja potrošnje lijeka. Nadalje, sigurnost primjene sustavne PsO terapije predmet je mnogih PsO registara putem kojih se prikupljaju određeni opservacijski podaci. Primjeri u EU jesu njemački PsoBest i španjolski Biobadaderm registri. Podaci će se prikupljati do 2025. godine te je u svakome od registra planirano uključivanje 3500 ispitanika [187, 188]. Za primjer, u Biobadaderm registru bilježiti će se ozbiljni štetni događaji (primarni ishod) i ostali štetni događaji koji dovedu do promjene terapije ili neočekivanih posjeta zdravstvenim radnicima od strane bolesnika (sekundarni ishod) [187].

Potencijalne nove terapije uključuju JAK inhibitore (tofacitinib, ruksolitinib, baricitinib), deukravacitinib i mirikizumab. Navedeni JAK inhibitori odobreni su za stavljanje u promet u EU, za razliku od deukravacitiniba i mirikizumaba koji su još u fazi kliničkih ispitivanja. Od JAK inhibitora najviše se ističe tofacitinib, za koji je

dostupno najviše literature u kontekstu liječenja PsO. Proizvođač mirikizumaba odustao je od daljnjih ispitivanja za PsO indikaciju unatoč pozitivnim rezultatima iz kliničkih studija. Deukravacitinib se nastavlja ispitivati kao potencijalna terapija za PsO. U lipnju 2021. Europska agencija za lijekove preporučila je davanje prvog odobrenja za stavljanje u promet lijeka bimekizumab (anti IL 17) čime će se dodatno proširiti terapijske opcije za liječenje umjerene do teške plak PsO na području EU [22].

6. PRILOZI

Prilog I - betametazon/kalcipotriol rizici

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	atrofija kože supresija HPA osi povratni učinak sekundarne infekcije hiperkalcemija
Važni potencijalni rizici	potencijalno povećanje UV zračenja uzrokuje rak kože
Informacije koje nedostaju	sigurnost i djelotvornost u djece ispod 18 godina sigurnost i djelotvornost u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom ili teškim hepatičkim poremećajima

Važni identificirani rizici

1. Atrofija kože

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.3 Kontraindikacije	Budući da sadrži kortikosteroid, Enstilar je kontraindiciran kod sljedećih stanja ako su prisutna u području koje se liječi: [...] atrofična koža, atrofične strije.
4.8 Nuspojave	Betametazon (kao dipropionat): Mogu se javiti lokalne reakcije nakon topikalne primjene, posebice kod produljene primjene, uključujući atrofiju kože [...].

2. Supresija HPA osi

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
5.1 Farmakodinamička svojstva	<p>Farmakodinamički učinci</p> <p><i>Podaci iz kratkotrajne primjene</i></p> <p>U uvjetima maksimalne primjene, u ispitanika s ekstenzivnom psorijazom na tijelu i vlasištu koja se liječi do 4 tjedna, adrenalni odgovor na ACTH određen je mjerenjem razina kortizola u serumu. Nijedan od 35 ispitanika nije imao potisnute razine kortizola u serumu nakon 30 ili 60 minuta od ACTH stimulacije. Stoga izgleda da je za Enstilar rizik od adrenalne supresije nizak kada se primjenjuje na ekstenzivnu psorijazu vulgaris tijekom 4 tjedna. Također nije bilo naznaka abnormalnog metabolizma kalcija nakon primjene lijeka Enstilar na ekstenzivnu psorijazu vulgaris tijekom 4 tjedna.</p> <p><i>Podaci iz dugotrajne primjene</i></p> <p>Adrenalni odgovor na ACTH test ispitivan je u odraslih ispitanika s umjerenom do teškom psorijazom vulgaris koja je zahvaćala najmanje 10% površine tijela. Ispitanici su randomizirani na primanje ili lijeka Enstilar ili vehikuluma u obliku pjene dvaput tjedno tijekom do 52 tjedna (dugotrajna terapija održavanja). Ispitanici koji su imali relaps liječeni su lijekom Enstilar jednom dnevno tijekom 4 tjedna, a zatim su nastavili randomizirano liječenje.</p> <p>Rezultati ispitivanja bili su u skladu s niskim rizikom za adrenalnu supresiju u ispitanika s ekstenzivnom psorijazom (10-30% površine tijela) koji Enstilar primjenjuju dvaput tjedno te na opisani način do 52 tjedna. Nije bilo klinički značajnog učinka na metabolizam kalcija u ovom ispitivanju.</p> <p>Pedijatrijska populacija</p> <p>U nekontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju u trajanju od 4 tjedna kod 106 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s psorijazom na vlasištu i tijelu</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	<p>ispitali su se učinci na metabolizam kalcija. Ispitanici su koristili do 105 g lijeka Enstilar tjedno. Nisu zabilježeni slučajevi hiperkalcemije ni klinički značajnih promjena kod vrijednosti kalcija u urinu.</p> <p>Adrenalni odgovor na ACTH test izmjeren je u podskupu od 33 ispitanika s ekstenzivnom plak psorijazom koja je obuhvaćala najmanje 20% vlasišta i 10% površine tijela. Nakon 4 tjedna liječenja lijekom Enstilar, 2 ispitanika imala su razinu kortizola ≤ 18 $\mu\text{g/dl}$ u 30 minuta nakon ACTH testa, ali su imali normalan odgovor u 60 minuta. Treći ispitanik imao je na početku ispitivanja minimalni odgovor kortizola na ACTH test s dvojbennim rezultatima nakon liječenja. Niti jedan od ovih slučajeva nije imao nikakve kliničke manifestacije.</p>
5.2 Farmakokinetička svojstva	<p>Opseg percutane apsorpcije ovih dvaju aktivnih sastojaka nakon topikalne primjene lijeka Enstilar određen je u HPA osi ispitivanja u ispitanika s ekstenzivnom psorijazom vulgaris (vidjeti dio 5.1). Kalcipotriol i betametazon dipropionat bili su ispod donje granice kvantifikacije u većini uzoraka uzetih od 35 bolesnika liječenih jednom dnevno tijekom 4 tjedna zbog ekstenzivne psorijaze koja je zahvaćala tijelo i vlasište. Kalcipotriol je bilo moguće količinski odrediti u određenoj vremenskoj točki kod 1 ispitanika, betametazon dipropionat u 5 ispitanika, a metabolite kalcipotriola bilo je moguće utvrditi kod 3 ispitanika, odnosno metabolite betametazon dipropionata u 27 ispitanika.</p>

3. Povratni učinak

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Prekid liječenja:</p> <p>Kada se psorijaza liječi topikalnim kortikosteroidima, moguć je rizik od povratnih učinaka kada se liječenje prekine. Stoga je nužno nastaviti liječnički nadzor u razdoblju nakon liječenja.</p>
4.8 Nuspojave	<p>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</p> <p>Manje često: povratni („rebound“) učinak</p>

4. Sekundarne infekcije

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.3 Kontraindikacije	<p>Budući da sadrži kortikosteroid, Enstilar je kontraindiciran kod sljedećih stanja ako su prisutna u području koje se liječi: virusne (npr. herpes ili varicella) lezije kože, gljivične ili bakterijske infekcije kože, infekcije uzrokovane parazitima, manifestacije na koži povezane s tuberkulozom [...] (vidjeti dio 4.4).</p>
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Istodobne kožne infekcije:</p> <p>Kad lezije postanu sekundarno inficirane, treba ih liječiti antimikrobiološkom terapijom. Međutim, ako se infekcija pogorša, mora se prekinuti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.3).</p>

5. Hiperkalcemija

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<p>Ako osim lijeka Enstilar primjenjujete druge topikalne proizvode koji sadrže kalcipotriol, ukupna doza svih proizvoda koji sadrže kalcipotriol ne smije biti veća od 15 g dnevno.</p>
4.3 Kontraindikacije	<p>Budući da sadrži kalcipotriol, Enstilar je kontraindiciran u bolesnika sa zabilježenim poremećajima metabolizma kalcija (vidjeti dio 4.4).</p>
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Učinci na metabolizam kalcija:</p> <p>Budući da Enstilar sadrži kalcipotriol, moguća je hiperkalcemija. Kalcij u serumu normalizira se kada se liječenje prekine. Rizik od hiperkalcemije minimalan je ako se ne prelazi maksimalna dnevna doza (15 g) lijeka Enstilar (vidjeti dio 4.2).</p>
4.8 Nuspojave	<p>Poremećaji metabolizma i prehrane</p> <p>Manje često: hiperkalcemija*</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	*zabilježena je blaga hiperkalcemija Kalcipotriol: Sistemske učinci nakon topikalne primjene mogu se pojaviti vrlo rijetko te uzrokovati hiperkalcemiju ili hiperkalciuriju (vidjeti dio 4.4).
4.9 Predoziranje	Primjena doze veće od preporučene može uzrokovati povišene vrijednosti kalcija u serumu, koje se smanjuju kada se liječenje prekine. Simptomi hiperkalcemije uključuju poliuriju, konstipaciju, slabost u mišićima, konfuziju i komu.

Važni potencijalni rizici

1. Potencijalno povećanje UV zračenja uzrokuje rak kože

Važni potencijalni rizik nije opisan u SmPC-u.

Informacije koje nedostaju

1. Sigurnost i djelotvornost u djece ispod 18 godina

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<i>Pedijatrijska populacija</i> Sigurnost i djelotvornost Enstilar pjene u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci za djecu starosti od 12 do 17 godina opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.
4.8 Nuspojave	<i>Pedijatrijska populacija</i> Nisu uočene klinički značajne razlike između profila sigurnosti u populaciji odraslih osoba i adolescenata. U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju ukupno je liječeno 106 adolescentnih ispitanika. Vidjeti dio 5.1 za dodatne detalje o tom kliničkom ispitivanju.
5.1 Farmakodinamička svojstva	<i>Pedijatrijska populacija</i> U nekontroliranom, otvorenom kliničkom ispitivanju u trajanju od 4 tjedna kod 106 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s psorijazom na vlasištu i tijelu ispitivali su se učinci na metabolizam kalcija. Ispitanici su koristili do 105 g lijeka Enstilar tjedno. Nisu zabilježeni slučajevi hiperkalcemije ni klinički značajnih promjena kod vrijednosti kalcija u urinu. Adrenalni odgovor na ACTH test izmjeren je u podskupu od 33 ispitanika s ekstenzivnom plak psorijazom koja je obuhvaćala najmanje 20% vlasišta i 10% površine tijela. Nakon 4 tjedna liječenja lijekom Enstilar, 2 ispitanika imala su razinu kortizola ≤ 18 $\mu\text{g/dl}$ u 30 minuta nakon ACTH testa, ali su imali normalan odgovor u 60 minuta. Treći ispitanik imao je na početku ispitivanja minimalni odgovor kortizola na ACTH test s dvojbene rezultata nakon liječenja. Niti jedan od ovih slučajeva nije imao nikakve kliničke manifestacije.

2. Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom ili teškim hepatičkim poremećajima

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<i>Oštećenje funkcije bubrega i jetre</i> Sigurnost i djelotvornost Enstilar pjene u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega ili teškim poremećajima jetre nisu ustanovljene.

Prilog II - metotreksat rizici

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	Hematološka toksičnost Hepatotoksičnost Pulmonarna toksičnost Renalna toksičnost Medikacijska pogreška uslijed nenamjernog dnevnog umjesto doziranja jednom tjedno
Važni potencijalni rizici	Nema
Informacije koje nedostaju	Izloženost u djece mlađe od 3 godine

Važni identificirani rizici

1. Hematološka toksičnost

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.3 Kontraindikacije	Postojeće krvne diskrazije kao što su hipoplazija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija ili značajna anemija.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Zbog rizika od teških ili čak smrtonosnih toksičnih reakcija, liječnik bolesnike treba temeljito upoznati s rizicima (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti) i preporučiti sigurnosne mjere. Bolesnike je potrebno obavijestiti o tome da nužno odmah potraže savjet liječnika ako se pojave simptomi trovanja, kao i o daljnjem nužnom praćenju simptoma trovanja (uključujući redovite laboratorijske pretrage).</p> <p>Doze više od 20 mg/tjedno mogu biti povezane sa značajno povećanom toksičnošću, osobito supresijom koštane srži.</p> <p>Preporučeni pregledi i sigurnosne mjere <i>Prije početka terapije ili po nastavku terapije nakon razdoblja odmora</i> Mora se napraviti kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima [...].</p> <p><i>Tijekom terapije</i> Niže navedene pretrage moraju se provoditi svakog tjedna tijekom prva dva tjedna, a potom svaka dva tjedna tijekom sljedećeg mjeseca; nakon toga, ovisno o broju leukocita i stabilnosti bolesnika, najmanje jednom mjesečno tijekom sljedećih šest mjeseci i najmanje svaka tri mjeseca nakon toga. Učestalije praćenje također treba razmotriti kad se povisuje doza. Osobito je potrebno u kratkim vremenskim razmacima pregledavati starije bolesnike na rane znakove toksičnosti.</p> <p><i>Kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom i trombocitima.</i> Hematopoetska supresija izazvana metotrekstatom može nastupiti naglo i pri naizgled sigurnim dozama. U slučaju svakog značajnijeg sniženja broja leukocita ili trombocita, liječenje se odmah mora prekinuti i uvesti odgovarajuća potporna terapija. Bolesnicima se mora savjetovati da prijave sve znakove i simptome koji ukazuju na infekciju. U bolesnika koji istovremeno uzimaju hematotoksične lijekove (npr. leflunomid) potrebno je pažljivo pratiti krvnu sliku i broj trombocita.</p>
4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija	<p>Hematotoksični lijekovi Primjena dodatnih hematotoksičnih lijekova (npr. metamizola) povećava vjerojatnost teških hematotoksičnih učinaka metotreksata.</p> <p>Promjene u bioraspodivnosti metotreksata [...] Antibiotici poput penicilina, glikopeptida, sulfonamida, ciprofloksacina i cefalotina mogu, u pojedinačnim slučajevima, smanjiti bubrežni klirens metotreksata, pa tako istovremeno mogu nastati povišene koncentracije metotreksata u serumu i hematološka i gastrointestinalna toksičnost.</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	<p>Tvari koje mogu imati štetne učinke na koštanu srž</p> <p>Tijekom (prethodnog) liječenja tvarima koje mogu imati štetne učinke na koštanu srž (npr. sulfonamidi, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, pirimetamin) potrebno je uzeti u obzir mogućnost izrazitih hematopoetskih poremećaja.</p>
4.8 Nuspojave	<p>Sažetak sigurnosnog profila</p> <p>Najozbiljnije nuspojave metotreksata uključuju supresiju koštane srži [...].</p> <p>[...] Najznačajnija nuspojava je supresija hematopoetskog sustava i gastrointestinalni poremećaji.</p> <p>Poremećaji krvi i limfnog sustava</p> <p>Često: leukopenija, anemija, trombocitopenija.</p> <p>Manje često: pancitopenija.</p> <p>Vrlo rijetko: agranulocitoza, težak tijek depresije koštane srži, limfoproliferativni poremećaji (vidjeti „opis niže“).</p> <p>Nepoznato: eozinofilija.</p>
4.9 Predoziranje	<p>Simptomi predoziranja</p> <p>Štetni toksični učinci metotreksata uglavnom zahvaćaju hematopoetski i probavni sustav. Simptomi uključuju leukocitopeniju, trombocitopeniju, anemiju, pancitopeniju, neutropeniju [...].</p>

2. Hepatotoksičnost

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<p>Starije osobe</p> <p>U starijih bolesnika potrebno je razmotriti sniženje doze zbog smanjene funkcije jetre i bubrega, kao i manjih rezervi folata, koji nastaju s uznapređovalnom dobi (vidjeti dijelove 4.4, 4.5, 4.8 i 5.2).</p> <p>Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre</p> <p>Metotreksat je potrebno primjenjivati s velikim oprezom, ako uopće, bolesnicima koji imaju ili su imali značajnu bolest jetre, osobito kad je uzrokovana alkoholom. Metotreksat je kontraindiciran ako su vrijednosti bilirubina > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (vidjeti dio 4.3).</p>
4.3 Kontraindikacije	<p>Teško oštećenje funkcije jetre ako je bilirubin u serumu > 5 mg/dl (85,5 µmol/l) (vidjeti dio 4.2).</p>
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Zbog rizika od teških ili čak smrtonosnih toksičnih reakcija, liječnik bolesnike treba temeljito upoznati s rizicima (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti) i preporučiti sigurnosne mjere. Bolesnike je potrebno obavijestiti o tome da nužno odmah potraže savjet liječnika ako se pojave simptomi trovanja, kao i o daljnjem nužnom praćenju simptoma trovanja (uključujući redovite laboratorijske pretrage).</p> <p>Preporučeni pregledi i sigurnosne mjere</p> <p><i>Prije početka terapije ili po nastavku terapije nakon razdoblja odmora</i></p> <p>Mora se napraviti kompletna krvna slika s [...] jetrenim enzimima, bilirubinom, serumskim albuminom [...].</p> <p><i>Tijekom terapije</i></p> <p>Niže navedene pretrage moraju se provoditi svakog tjedna tijekom prva dva tjedna, a potom svaka dva tjedna tijekom sljedećeg mjeseca; nakon toga, ovisno o broju leukocita i stabilnosti bolesnika, najmanje jednom mjesečno tijekom sljedećih šest mjeseci i najmanje svaka tri mjeseca nakon toga. Učestalije praćenje također treba razmotriti kad se povisuje doza. Osobito je potrebno u kratkim vremenskim razmacima pregledavati starije bolesnike na rane znakove toksičnosti.</p> <p><i>Testovi jetrene funkcije</i></p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	<p>Osobitu pozornost potrebno je posvetiti pojavi jetrene toksičnosti. S liječenjem se ne smije započeti ili ga treba prekinuti ako testovi jetrene funkcije ili biopsija jetre pokazuju ikakve znakove poremećaja ili se ti znakovi razviju tijekom terapije. Takve poremećene vrijednosti trebale bi se vratiti na normalne unutar dva tjedna; nakon toga se, ovisno o procjeni liječnika, može se nastaviti s liječenjem.</p> <p>Prolazno povišenje transaminaza na vrijednosti koje su dva ili tri puta više od gornje granice normale zabilježeno je u bolesnika s učestalošću od 13-20%. Trajne anomalije enzima povezanih s jetrom i/ili sniženje serumskog albumina mogu biti znakovi teške hepatotoksičnosti.</p> <p>Enzimske pretrage ne omogućuju pouzdano predviđanje razvoja morfološki vidljive hepatotoksičnosti, tj. čak i u slučaju normalnih vrijednosti transaminaza može biti prisutna fibroza jetre koja se može identificirati samo histološki ili, još rjeđe, može biti prisutna ciroza jetre.</p> <p>Kod reumatoloških indikacija nema dokaza koji podupiru biopsiju jetre za praćenje hepatotoksičnosti. Potreba za biopsijom jetre prije i tijekom terapije sporna je i u bolesnika s psorijazom. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ustanovilo može li se nizom kemijskih testova jetrene funkcije ili pomoću propeptida kolagena tipa III otkriti hepatotoksičnost u dostatnoj mjeri. Ta bi procjena trebala razlikovati bolesnike bez ikakvih čimbenika rizika od onih s čimbenicima rizika, npr. prethodnim prekomjernim konzumiranjem alkohola, trajno povišenim jetrenim enzimima, bolešću jetre u anamnezi, obiteljskom anamnezom nasljednih jetrenih poremećaja, šećernom bolešću, pretilošću i prethodnim kontaktom s hepatotoksičnim lijekovima ili kemikalijama te produljenim liječenjem metotreksatom ili kumulativnim dozama od 1,5 g ili više.</p> <p>U slučaju stalno povišenih enzima povezanih s jetrom, potrebno je razmotriti sniženje doze ili prekid terapije.</p> <p>Zbog mogućeg toksičnog učinka na jetru, tijekom liječenja metotreksatom ne smiju se davati dodatni hepatotoksični lijekovi, osim ako to nije jasno potrebno, a konzumiranje alkohola treba izbjegavati ili uvelike smanjiti (vidjeti dio 4.5). Pažljivije praćenje jetrenih enzima potrebno je provoditi u bolesnika koji istovremeno uzimaju druge hepatotoksične lijekove (e.g. leflunomid).</p>
4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija	<p>Hepatotoksičnost</p> <p>Redovito konzumiranje alkohola i primjena dodatnih hepatotoksičnih lijekova povećavaju vjerojatnost hepatotoksičnih učinaka metotreksata. Bolesnike koji uzimaju potencijalno hepatotoksične i hematotoksične lijekove tijekom terapije metotreksatom (npr. leflunomid, azatioprin, sulfasalazin i retinoide) potrebno je pažljivo patiti zbog moguće povećane hepatotoksičnosti.</p>
4.8 Nuspojave	<p>Sažetak sigurnosnog profila</p> <p>Najozbiljnije nuspojave metotreksata uključuju [...] hepatotoksičnost.</p> <p>Poremećaji jetre i žuči</p> <p>Vrlo često: poremećeni nalazi testova funkcije jetre (povišene vrijednosti ALAT-a, ASAT-a, alkalne fosfataze i bilirubina).</p> <p>Manje često: ciroza, fibroza i masna degeneracija jetre, sniženje albumina u serumu.</p> <p>Rijetko: akutni hepatitis.</p> <p>Vrlo rijetko: zatajenje jetra.</p>
5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene	<p>Kronična toksičnost</p> <p>Ispitivanja kronične toksičnosti u miševa, štakora i pasa pokazala su toksične učinke u obliku gastrointestinalnih lezija, mijelosupresije i hepatotoksičnosti.</p>

3. Pulmonarna toksičnost

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Zbog rizika od teških ili čak smrtonosnih toksičnih reakcija, liječnik bolesnike treba temeljito upoznati s rizicima (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti) i preporučiti sigurnosne mjere. Bolesnike je potrebno obavijestiti o tome da nužno odmah potraže savjet liječnika ako se pojave simptomi trovanja, kao i o daljnjem nužnom praćenju simptoma trovanja (uključujući redovite laboratorijske pretrage).</p> <p>Preporučeni pregledi i sigurnosne mjere <i>Prije početka terapije ili po nastavku terapije nakon razdoblja odmora</i> Mora se napraviti [...] rendgenska snimka prsnog koša.</p> <p><i>Tijekom terapije</i> Niže navedene pretrage moraju se provoditi svakog tjedna tijekom prva dva tjedna, a potom svaka dva tjedna tijekom sljedećeg mjeseca; nakon toga, ovisno o broju leukocita i stabilnosti bolesnika, najmanje jednom mjesečno tijekom sljedećih šest mjeseci i najmanje svaka tri mjeseca nakon toga. Učestalije praćenje također treba razmotriti kad se povisuje doza. Osobito je potrebno u kratkim vremenskim razmacima pregledavati starije bolesnike na rane znakove toksičnosti.</p> <p><i>Procjena dišnog sustava</i> Ispitati bolesnika o mogućim poremećajima funkcije pluća i, ako je potrebno, testirati funkciju pluća. Može nastati akutni ili kronični intersticijski pneumonitis, često povezan s eozinofilijom u krvi, a zabilježeni su i smrtni ishodi. Simptomi obično uključuju dispneju, kašalj (osobito suhi, neproduktivni kašalj), bol u prsištu i vrućicu, zbog čega bolesnike treba nadzirati kod svakog kontrolnog pregleda. Bolesnike je potrebno obavijestiti o riziku od pneumonitisa i savjetovati im da se odmah obrate liječniku ako razviju uporni kašalj ili dispneju.</p> <p>Pored toga, pri primjeni metotreksata u reumatološkim i s njima povezanim indikacijama zabilježeni su slučajevi plućne alveolarne hemoragije. Ovaj događaj također se može povezati s vaskulitisom i ostalim komorbiditetima. Kod sumnje na plućnu alveolarnu hemoragiju potrebno je razmotriti hitne pretrage radi potvrđivanja dijagnoze.</p> <p>U bolesnika s plućnim simptomima treba prekinuti primjenu metotreksata te provesti temeljite pretrage (uključujući rendgensko snimanje prsnog koša) kako bi se isključili infekcija i tumori. Ako se posumnja na plućnu bolest izazvanu metotreksatom, potrebno je započeti s liječenjem kortikosteroidima i ne bi se trebalo ponovno započeti liječenje metotreksatom.</p> <p>Plućne bolesti izazvane metotreksatom nisu uvijek potpuno reverzibilne. Plućni simptomi zahtijevaju brzo postavljanje dijagnoze i prekid terapije metotreksatom. Plućne bolesti izazvane metotreksatom, poput pneumonitisa, mogu akutno nastati u bilo kojem trenutku tijekom terapije, nisu uvijek potpuno reverzibilne i već su zabilježene pri svim dozama (uključivo pri niskim dozama od 7,5 mg/tjedno).</p> <p>Tijekom terapije metotreksatom mogu nastati oportunističke infekcije, uključujući pneumoniju uzrokovanu s <i>Pneumocystis jiroveci</i>, čiji tijek može biti smrtonosan. Ako bolesnik ima plućne simptome, potrebno je uzeti u obzir mogućnost da se radi o pneumoniji uzrokovanoj s <i>Pneumocystis jiroveci</i>. Poseban oprez je potreban u bolesnika s oštećenom plućnom funkcijom.</p>
4.8 Nuspojave	<p>Sažetak sigurnosnog profila Najozbiljnije nuspojave metotreksata uključuju [...] plućnu toksičnost.</p> <p>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta Često: pneumonija, intersticijski alveolitis/pneumonitis često povezan s eozinofilijom. Simptomi koji ukazuju na moguće teško oštećenje pluća (intersticijski pneumonitis) su: suhi, neproduktivni kašalj, nedostatak zraka i vrućica.</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	Rijetko: plućna fibroza, pneumonija uzrokovana s <i>Pneumocystis jiroveci</i> , nedostatak zraka i bronhijalna astma, pleuralni izljev. Nepoznato: epistaksa, plućna alveolarna hemoragija.

4. Renalna toksičnost

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika								
4.2 Doziranje i način primjene	Oštećenje funkcije bubrega Metotreksat je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Dozu treba prilagoditi na sljedeći način: <table border="1" data-bbox="555 591 1329 723"> <thead> <tr> <th>Klirens kreatinina (ml/min)</th> <th>Doza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 60</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>30-59</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>< 30</td> <td>Nordimet se ne smije primjenjivati</td> </tr> </tbody> </table>	Klirens kreatinina (ml/min)	Doza	≥ 60	100%	30-59	50%	< 30	Nordimet se ne smije primjenjivati
Klirens kreatinina (ml/min)	Doza								
≥ 60	100%								
30-59	50%								
< 30	Nordimet se ne smije primjenjivati								
4.3 Kontraindikacije	Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).								
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Zbog rizika od teških ili čak smrtonosnih toksičnih reakcija, liječnik bolesnike treba temeljito upoznati s rizicima (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti) i preporučiti sigurnosne mjere. Bolesnike je potrebno obavijestiti o tome da nužno odmah potraže savjet liječnika ako se pojave simptomi trovanja, kao i o daljnjem nužnom praćenju simptoma trovanja (uključujući redovite laboratorijske pretrage). Preporučeni pregledi i sigurnosne mjere <i>Prije početka terapije ili po nastavku terapije nakon razdoblja odmora</i> Mora se napraviti kompletna krvna slika [...] te testovi funkcije bubrega. <i>Tijekom terapije</i> Niže navedene pretrage moraju se provoditi svakog tjedna tijekom prva dva tjedna, a potom svaka dva tjedna tijekom sljedećeg mjeseca; nakon toga, ovisno o broju leukocita i stabilnosti bolesnika, najmanje jednom mjesečno tijekom sljedećih šest mjeseci i najmanje svaka tri mjeseca nakon toga. Učestalije praćenje također treba razmotriti kad se povisuje doza. Osobito je potrebno u kratkim vremenskim razmacima pregledavati starije bolesnike na rane znakove toksičnosti. <i>Funkcija bubrega</i> Funkciju bubrega potrebno je pratiti pomoću testova funkcije bubrega i analize mokraće (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Ako je serumski kreatinin povišen, potrebno je sniziti dozu. Budući da se metotreksat prvenstveno izlučuje putem bubrega, povišene koncentracije mogu se očekivati u slučajevima oštećenja funkcije bubrega, što može rezultirati teškim nuspojavama. U slučajevima mogućeg oštećenja funkcije bubrega (npr. u starijih bolesnika), potrebno je pažljivije praćenje. To se osobito odnosi na istovremenu primjenu lijekova koji utječu na izlučivanje metotreksata, uzrokuju oštećenje bubrega (npr. NSAIL-ovi) ili mogu potencijalno dovesti do hematopoetskih poremećaja. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ne preporučuje se istovremena primjena NSAIL-ova. Dehidracija također može pojačati toksičnost metotreksata.								
4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija	Ciklosporin Ciklosporin može pojačati djelotvornost i toksičnost metotreksata. Povećan je rizik od bubrežne disfunkcije. Uz to, postoji biološka vjerojatnost prekomjerne imunosupresije i s njom povezanih komplikacija.								
4.8 Nuspojave	Sažetak sigurnosnog profila Najozbiljnije nuspojave metotreksata uključuju [...] bubrežnu toksičnost. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava								

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	Manje često: upala i ulceracija mokraćnog mjehura, oštećenje funkcije bubrega, poremećeno mokrenje. Rijetko: zatajenje bubrega, oligurija, anurija, poremećaji elektrolita Nepoznato: proteinurija.
4.9 Predoziranje	Zabilježeni su smrtni slučajevi zbog [...] zatajenja bubrega.

5. Medikacijska pogreška uslijed nenamjernog dnevnog umjesto doziranja jednom tjedno

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	Metotreksat smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju metotreksatom, koji u cijelosti razumiju rizike terapije metotreksatom. Bolesnici moraju biti educirani i osposobljeni za pravilnu tehniku ubrizgavanja prilikom samostalne primjene metotreksata. Prvo ubrizgavanje Nordimeta treba izvesti pod izravnim liječničkim nadzorom. Važno upozorenje o doziranju Nordimeta Prilikom liječenja reumatoidnog artritisa, aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijaze, psorijatičnog artritisa i Crohnove bolesti, Nordimet se smije primjenjivati samo jednom tjedno. Pogreške u doziranju prilikom primjene Nordimeta mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava, uključujući smrt. Ovaj dio sažetka opisa svojstava lijeka pročitajte vrlo pažljivo. Način primjene Bolesniku se mora izričito napomenuti da se Nordimet primjenjuje samo jednom tjedno. Preporučuje se odabrati određeni dan u tjednu kao „dan za injekciju“.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Bolesnicima se mora dati jasna uputa da se terapija primjenjuje jednom tjedno, a ne svaki dan. Neispravna primjena metotreksata može dovesti do teških, pa i potencijalno smrtonosnih nuspojava. Zdravstveni radnici i bolesnici trebaju dobiti jasne upute. Bolesnike koji primaju terapiju treba pratiti na odgovarajući način tako da se mogu što prije prepoznati i procijeniti znakovi mogućih toksičnih učinaka ili nuspojava. Stoga bi metotreksat trebali primjenjivati ili njegovu primjenu nadzirati samo liječnici sa znanjem i iskustvom u primjeni terapije antimetabolitima. Zbog rizika od teških ili čak smrtonosnih toksičnih reakcija, liječnik bolesnike treba temeljito upoznati s rizicima (uključujući rane znakove i simptome toksičnosti) i preporučiti sigurnosne mjere. Bolesnike je potrebno obavijestiti o tome da nužno odmah potraže savjet liječnika ako se pojave simptomi trovanja, kao i o daljnjem nužnom praćenju simptoma trovanja (uključujući redovite laboratorijske pretrage).
4.9 Predoziranje	Simptomi predoziranja Štetni toksični učinci metotreksata uglavnom zahvaćaju hematopoetski i probavni sustav. Simptomi uključuju leukocitopeniju, trombocitopeniju, anemiju, pancitopeniju, neutropeniju, depresiju koštane srži, mukozitis, stomatitis, ulceracije usne šupljine, mučninu, povraćanje, gastrointestinalne ulceracije i gastrointestinalno krvarenje. Neki bolesnici nisu pokazivali nikakve znakove predoziranja. Zabilježeni su smrtni slučajevi zbog sepse, septičnog šoka, zatajenja bubrega i aplastične anemije.

Važni potencijalni rizici

Nema.

Informacije koje nedostaju

1. Izloženost u djece mlađe od 3 godine

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	Sigurnost i djelotvornost Nordimeta u djece u dobi < 3 godine nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4). Nema dostupnih podataka.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Ne preporučuje se primjena u djece < 3 godine, jer za ovu populaciju nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti (vidjeti dio 4.2).

Prilog III - ciklosporin rizici

Za lijek Sandimmun Neoral, korišten za opis djelatne tvari ciklosporina u ovome radu, nije javno dostupan RMP dokument stoga je pretražena baza RMP-eva dostupna na CMDh-ovim internet stranicama. Za djelatnu tvar ciklosporin dostupni su rizici u RMP-u lijeka Menelri, također indiciranog za liječenje psorijaze. Navedeni rizici prikazani su u tablici ispod i preuzeti za daljnju analizu.

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	limfomi i ostale malignosti (uključujući malignosti kože nakon prekomjernog izlaganja ultraljubičastom zračenju)
Važni potencijalni rizici	reproduktivna toksičnost
Informacije koje nedostaju	upotreba u djece ispod 16 godina za kod netransplantacijskih indikacija

Važni identificirani rizici

1. Limfomi i ostale malignosti (uključujući malignosti kože nakon prekomjernog izlaganja ultraljubičastom zračenju)

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Limfomi i druge zloćudne bolesti</p> <p>Kao i drugi imunosupresivni lijekovi, ciklosporin povećava rizik od razvoja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kožnih. Čini se da je povećani rizik povezan sa stupnjem i trajanjem imunosupresije, a ne s primjenom specifičnih tvari.</p> <p>Režime liječenja s više imunosupresiva (uključujući ciklosporin) treba koristiti s oprezom jer to može dovesti do limfoproliferativnih poremećaja i tumora solidnih organa, od kojih su neki završili smrću.</p> <p>S obzirom na potencijalni rizik zloćudne bolesti kože bolesnike koji primaju Sandimmun Neoral, osobito one koji se liječe zbog psorijaze ili atopijskog dermatitisa, treba upozoriti da izbjegavaju prekomjerno izlaganje suncu bez zaštite te da se ne smiju istodobno liječiti ultraljubičastim B zračenjem ili PUVA fototerapijom.</p> <p>Dodatne mjere opreza kod nefrotskog sindroma [...] U bolesnika s nefrotskim sindromom liječenim imunosupresivnim lijekovima (uključujući ciklosporin) povremeno je zabilježena pojava zloćudnih bolesti (uključujući Hodgkinovog limfoma).</p> <p>Dodatne mjere opreza kod psorijaze U bolesnika s psorijazom koji primaju ciklosporin, kao i u onih na konvencionalnoj imunosupresivnoj terapiji, zabilježen je razvoj zloćudnih bolesti (osobito kožnih). Treba napraviti biopsiju kožnih lezija koje nisu tipične za psorijazu, ali za koje se sumnja da su maligne ili predmaligne, prije početka liječenja Sandimmun Neoralom. Bolesnike s malignim ili predmalignim promjenama na koži smije se liječiti Sandimmun Neoralom samo nakon odgovarajućeg liječenja takvih lezija te ako ne postoji druga mogućnost za uspješnu terapiju.</p> <p>U nekoliko bolesnika s psorijazom liječenih Sandimmun Neoralom javili su se limfoproliferativni poremećaji. Oni su reagirali na neposredni prekid liječenja. Bolesnici koji primaju Sandimmun Neoral ne smiju se istodobno liječiti ultraljubičastim B zračenjem ili PUVA fototerapijom.</p>
4.8 Nuspojave	<p>Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)</p> <p>Bolesnici koji primaju imunosupresivne terapije, uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izloženi su povećanom riziku od razvoja limfoma ili limfoproliferativnih poremećaja i drugih zloćudnih bolesti, osobito kožnih. Učestalost zloćudnih bolesti povećava se s intenzitetom i trajanjem terapije (vidjeti dio 4.4). Neke zloćudne bolesti mogu biti smrtonosne.</p>

Važni potencijalni rizici

1. Reproktivna toksičnost

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje	<p>Trudnoća</p> <p>Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost u štakora i zečeva. Iskustva sa Sandimmun Neoralom u trudnica su ograničena. Trudnice koje primaju imunosupresivne terapije nakon transplantacije, uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izložene su riziku prijevremenog poroda (<37 tjedana).</p> <p>Dostupan je ograničeni broj opažanja u djece izložene ciklosporinu <i>in utero</i>, do dobi od otprilike 7 godina. Bubrežna funkcija i krvni tlak u te djece bili su normalni. Međutim, nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica pa se stoga Sandimmun Neoral ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za plod. Sadržaj etanola u formulacijama Sandimmun Neorala također treba uzeti u obzir kod trudnica (vidjeti dio 4.4.).</p>
5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene	<p>Ciklosporin nije dao nikakve dokaze mutagenih ili teratogenih učinaka u standardnim testnim sustavima uz oralnu primjenu (štakori do 17 mg/kg/dan i zečevi do 30 mg/kg/dan oralno). Pri toksičnim dozama (štakori pri 30 mg/kg/dan i zečevi pri 100 mg/kg/dan oralno), ciklosporin je bio embrio- i fetotoksičan na što upućuje povećana prenatalna i postnatalna smrtnost te smanjena fetalna težina zajedno s povezanim retardacijama skeleta.</p> <p>U dva objavljena ispitivanja zečevi izloženi ciklosporinu <i>in utero</i> (10 mg/kg/dan potkožno) imali su smanjene brojeve nefrona, bubrežnu hipertrofiju, sistemska hipertenziju te progresivnu bubrežnu insuficijenciju do dobi od 35 tjedana. Skotne ženke štakora koje su primale 12 mg/kg/dan ciklosporina intravenski (što je dvaput više od preporučene intravenske doze za ljude) imale su fetuse s povećanom incidencijom defekta ventrikularnog septuma. Ti nalazi nisu bili uočeni u drugih vrsta i njihov značaj za ljude nije poznat. U ispitivanjima na mužjacima i ženkama štakora nije bilo uočeno smanjivanje plodnosti.</p>

Informacije koje nedostaju

1. Upotreba u djece ispod 16 godina za kod netransplantacijskih indikacija

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<p><i>Pedijatrijska populacija</i></p> <p>[...] Primjena Sandimmun Neorala u djece s netransplantacijskim indikacijama osim nefrotskog sindroma ne može se preporučiti (vidjeti dio 4.4.).</p>
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Dodatne mjere opreza kod psorijaze</p> <p>[...] Postoji tek ograničeno iskustvo s primjenom Sandimmun Neorala u djece s psorijazom.</p> <p>Pedijatrijska primjena kod netransplantacijskih indikacija</p> <p>Osim za liječenje nefrotskog sindroma, nema odgovarajućeg iskustva sa Sandimmun Neoralom. Njegova primjena u djece mlađe od 16 godina za netransplantacijske indikacije osim nefrotskog sindroma ne može se preporučiti.</p>

Prilog IV - acitretin rizici

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	teratogenost
Važni potencijalni rizici	psihijatrijski poremećaji – uključujući depresiju, suicidalnost i anksioznost
Informacije koje nedostaju	Nema

Važni identificirani rizici

1. Teratogenost

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.3 Kontraindikacije	Acitretin je izrazito teratogen i ne smiju ga koristiti trudnice. To se odnosi i na žene generativne dobi, ukoliko se ne pridržavaju strogih mjera kontracepcije 4 tjedna prije, tijekom i 3 godine nakon liječenja (vidjeti dio 4.6).
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Teratogeni učinci</p> <p>Neotigason ima snažan teratogeni učinak u ljudi te vrlo često izaziva teške i po život opasne urođene mane.</p> <p>Neotigason je strogo kontraindiciran u:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trudnica - žena reproduktivne dobi, osim ako su zadovoljeni svi uvjeti programa za sprječavanje trudnoće. <p><i>Program za sprječavanje trudnoće</i></p> <p>Ovaj lijek je TERATOGEN.</p> <p>Acitretin je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi, osim ako su zadovoljeni svi sljedeći uvjeti programa za sprječavanje trudnoće:</p> <p>Bolesnica boluje od teške opsežne psorijaze koja je rezistentna na druge oblike liječenja, palmoplantarne pustulozne psorijaze, teške kongenitalne ihtioze ili teške Darierove bolesti (vidjeti dio 4.1 „Terapijske indikacije“).</p> <p>U svih se bolesnica mora provesti ocjena reproduktivnog potencijala.</p> <p>Bolesnica razumije rizik teratogenosti.</p> <p>Bolesnica razumije potrebu za strogim praćenjem na mjesečnoj razini.</p> <p>Bolesnica razumije i prihvaća potrebu za učinkovitom, neprekidnom kontracepcijom, koja se mora koristiti mjesec dana prije početka liječenja, tijekom čitavog trajanja liječenja i 3 godine nakon njegova završetka. Treba koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (tj. metodu koja ne ovisi o korisniku) ili dvije komplementarne metode kontracepcije koje ovise o korisniku.</p> <p>Pri odabiru kontracepcijske metode treba ocijeniti specifične okolnosti svakog pojedinog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino aktivno sudjelovanje u liječenju i pridržavanje odabranih mjera.</p> <p>Bolesnica mora slijediti sve savjete o učinkovitoj kontracepciji čak i ako ima amenoreju.</p> <p>Bolesnica zna i razumije moguće posljedice trudnoće, kao i potrebu da se hitno obrati liječniku ako postoji rizik od trudnoće ili ako bi mogla biti trudna.</p> <p>Bolesnica razumije potrebu za redovitim provođenjem testa na trudnoću i pristaje na njegovo provođenje prije početka liječenja, po mogućnosti jednom mjesečno tijekom liječenja te periodički, u intervalima od 1 – 3 mjeseca, tijekom razdoblja od 3 godine nakon završetka liječenja.</p> <p>Bolesnica je potvrdila da razumije rizike i potrebne mjere opreza povezane s primjenom acitretina.</p> <p>Ovi se uvjeti odnose i na žene koje trenutno nisu spolno aktivne, osim ako liječnik koji propisuje lijek smatra da postoje uvjerljivi razlozi koji upućuju na to da ne postoji rizik od trudnoće.</p> <p>Liječnik koji propisuje lijek mora se pobrinuti:</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	<p>da se bolesnica pridržava gore navedenih uvjeta za sprječavanje trudnoće, te da potvrdi da ih u potrebnoj mjeri razumije</p> <p>da bolesnica pristaje na gore navedene uvjete</p> <p>da bolesnica razumije da mora dosljedno i ispravno koristiti jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (tj. metodu koja ne ovisi o korisniku) ili dvije komplementarne metode kontracepcije koje ovise o korisniku, i to najmanje mjesec dana prije početka liječenja, tijekom čitavog razdoblja liječenja i najmanje 3 godine nakon njegova završetka</p> <p>da su prije početka liječenja, za njegova trajanja i periodički, u intervalima od 1 – 3 mjeseca tijekom razdoblja od 3 godine nakon završetka liječenja dobiveni negativni rezultati testova na trudnoću. Datume i rezultate testova na trudnoću treba dokumentirati.</p> <p>Ako bolesnica liječena acitretinom zatrudni, liječenje se mora prekinuti, a bolesnicu uputiti na ocjenu i savjetovanje specijalistu za teratologiju ili liječniku koji ima iskustva u području teratologije.</p> <p>Ako do trudnoće dođe nakon završetka liječenja, i dalje postoji rizik od teških i ozbiljnih malformacija ploda. Rizik je prisutan sve dok se lijek potpuno ne eliminira iz tijela, što se događa unutar 3 godine nakon završetka liječenja.</p> <p>Kontracepcija</p> <p>Bolesnice moraju dobiti iscrpne informacije o sprječavanju trudnoće te ih treba uputiti na savjetovanje o kontracepciji ako ne koriste učinkovitu kontracepciju. Ako liječnik koji propisuje lijek bolesnicama ne može pružiti navedene informacije, bolesnicu treba uputiti relevantnom zdravstvenom radniku.</p> <p>Kao minimalan uvjet, bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti najmanje jednu visoko učinkovitu metodu kontracepcije (tj. metodu koja ne ovisi o korisniku) ili dvije komplementarne metode kontracepcije koje ovise o korisniku. Kontracepciju treba koristiti najmanje mjesec dana prije početka liječenja acitretinom, tijekom čitavog liječenja i najmanje 3 godine nakon njegova završetka, čak i u bolesnica s amenorejom.</p> <p>Pri odabiru metode kontracepcije treba ocijeniti specifične okolnosti svakog pojedinog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino aktivno sudjelovanje u liječenju i pridržavanje odabranih mjera.</p> <p>Testiranje na trudnoću</p> <p>U skladu s lokalnom praksom, preporučuje se provođenje testova na trudnoću s minimalnom osjetljivošću od 25 mUI/ml, i to pod medicinskim nadzorom, kako slijedi.</p> <p><i>Prije početka liječenja</i></p> <p>Test na trudnoću pod medicinskim nadzorom treba provesti najmanje mjesec dana nakon što je bolesnica počela koristiti kontracepciju i neposredno (po mogućnosti nekoliko dana) prije prvog propisivanja lijeka. Tim se testom treba potvrditi da bolesnica nije trudna u trenutku kad započine liječenje acitretinom.</p> <p><i>Kontrolni posjeti</i></p> <p>Kontrolne posjete potrebno je dogovarati u redovitim intervalima, po mogućnosti jednom mjesečno. U skladu s lokalnom praksom te uzimajući u obzir spolnu aktivnost bolesnice, podatke o nedavnim menstrualnim ciklusima (abnormalan ciklus, izostanak menstruacije ili amenoreja) i metodu kontracepcije, treba utvrditi jesu li nužni opetovani mjesečni testovi na trudnoću pod medicinskim nadzorom. Ako su indicirani, kontrolne testove na trudnoću treba provesti na dan posjeta liječniku koji propisuje lijek ili unutar 3 dana prije posjeta.</p> <p><i>Završetak liječenja</i></p> <p>Žene trebaju redovito provoditi test na trudnoću u intervalima od 1 – 3 mjeseca tijekom razdoblja od 3 godine nakon završetka liječenja.</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	<p>Ograničenja u propisivanju i izdavanju lijeka Ženama reproduktivne dobi poželjno je propisati količinu lijeka Neotigason dovoljnu za 30-dnevno liječenje kako bi ih se potaknulo na redovite kontrole, uključujući praćenje i testiranje na trudnoću. Poželjno je test na trudnoću, propisivanje i izdavanje lijeka Neotigason obaviti istoga dana. Mjesečni kontrolni pregledi omogućit će redovito praćenje i testiranje na trudnoću kako bi se uvjerali da bolesnica nije trudna prije početka sljedećeg ciklusa liječenja.</p> <p>Bolesnici muškog spola Dostupni podaci upućuju na to da razina majčine izloženosti lijeku putem sjemena bolesnika koji prima Neotigason nije dovoljna da bi se povezala s teratogenim učincima lijeka Neotigason. Bolesnicima muškog spola treba napomenuti da ne smiju dijeliti lijek s drugim osobama, osobito ne sa ženama.</p> <p>Dodatne mjere opreza Bolesnike treba uputiti da ovaj lijek nikada ne daju drugoj osobi te da po završetku liječenja sve neiskorištene kapsule vrate ljekarniku. Bolesnici ne smiju davati krv tijekom liječenja, kao ni 3 godine nakon prekida primjene acitretina zbog mogućeg rizika za plod trudne primateljice transfuzije.</p> <p>Edukacijski materijal Kako bi pomogao liječnicima koji propisuju lijek, ljekarnicima i bolesnicima da izbjegnu izlaganje ploda acitretinu, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će edukacijski materijal koji sadrži upozorenja o teratogenosti acitretina i savjete o kontracepciji prije početka liječenja te smjernice o nužnosti testiranja na trudnoću. Svim bolesnicima i bolesnicama liječnici trebaju predočiti cjelovite informacije o teratogenim rizicima i strogim mjerama sprječavanja trudnoće koje su navedene u programu za sprječavanje trudnoće.</p>
4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje	<p><i>Žene u generativnoj dobi/Kontracepcija u žena i muškaraca</i> Acitretin je kontraindiciran u svih žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni navedeni uvjeti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Bolesnica ima teški poremećaj keratinizacije koji je rezistentan na standardno liječenje. 2.) Bolesnica jasno razumije i prati upute liječnika. 3.) Sposobna je pridržavati se predviđenih kontracepcijskih mjera pouzdano i bez pogreške. 4.) Neophodno je da svaka žene generativne dobi, koja se liječi acitretinom, bez prekida koristi učinkovite mjere kontracepcije (najbolje 2 komplementarne metode istodobno), četiri tjedna prije, tijekom i 3 godine nakon prestanka liječenja acitretinom. Bolesnicu treba uputiti da se odmah javi liječniku ako posumnja da je trudna. Čak i bolesnicama, koje inače ne koriste kontracepciju zbog neplodnosti, treba savjetovati da ovako postupaju tijekom liječenja Neotigasonom. 5.) Liječenje ne smije započeti prije drugog ili trećeg dana sljedećeg normalnog menstrualnog ciklusa. 6.) Na početku liječenja, unutar tri dana prije prve doze, treba napraviti test na trudnoću koji treba biti negativan (najniža osjetljivost od 25 mIU/ml). Tijekom liječenja testove na trudnoću treba ponavljati u razdobljima od 28 dana. Obavezan je negativan test na trudnoću, ne stariji od 3 dana, prije propisivanja sljedeće doze lijeka na kontrolnom pregledu. Nakon prestanka liječenja, testove na trudnoću treba učiniti u intervalima 1 – 3 mjeseca tijekom razdoblja od 3 godine nakon zadnje primljene doze. 7.) Prije početka liječenja acitretinom, liječnik treba pružiti svim bolesnicama generativne dobi detaljne informacije o mjerama opreza koje se trebaju poduzeti, o rizicima teških malformacija ploda te o mogućim posljedicama ako

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	<p>zatrudne tijekom liječenja acitretinom ili unutar 3 godine nakon prestanka liječenja.</p> <p>8.) Iste učinkovite i neprekinute mjere kontracepcije trebaju se provoditi svaki put kada se liječenje ponavlja, koliko god da je dugo razdoblje prekida i nakon toga se treba nastaviti 3 godine.</p> <p>9.) Ako dođe do trudnoće unatoč ovim mjerama predostrožnosti, postoji visoki rizik teških malformacija ploda (npr. kranijalni defekti, srčane, vaskularne ili malformacije središnjeg živčanog sustava, oštećenja kostura ili timusa) i povećana je incidencija spontanog pobačaja. Ovaj rizik se posebno odnosi na razdoblje tijekom liječenja acitretinom i 2 mjeseca nakon liječenja. Do 3 godine nakon prestanka primjene acitretina rizik je manji (osobito u žena koje nisu uzimale alkohol), ali se ne može u potpunosti isključiti zbog mogućeg stvaranja etretinata.</p> <p>Stoga prije početka liječenja Neotigasonom liječnik mora jasno i detaljno upoznati bolesnice s mjerama opreza koje moraju poduzeti, uključujući rizike i moguće posljedice ukoliko dođe do trudnoće tijekom liječenja Neotigasonom ili tijekom tri godine po završetku liječenja.</p> <p>10.) Bolesnice reproduktivne dobi ne smiju konzumirati alkohol (u pićima, hrani ili lijekovima) tijekom liječenja acitretinom i 2 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4,4.5 i 5.2).</p> <p>Acitretin je izrazito teratogen. Njegova primjena je kontraindicirana u žena koje mogu zatrudnjeti tijekom ili unutar 3 godine nakon prestanka liječenja. Rizik za rođenjem djeteta s anomalijama je iznimno visok ako se acitretin uzima prije ili tijekom trudnoće, bez obzira na to koliko se dugo uzima i u kojoj dozi.</p> <p>Osnovna metoda kontracepcije može biti kombinirana hormonska kontracepcija ili intrauterini uložak, ali se također preporuča istodobna primjena kondoma ili dijafragme (opne). Ne preporučuju se hormonski kontraceptivi koji sadrže samo progesteron (mini pilule) zbog mogućeg utjecaja na njihov kontraceptivni učinak.</p> <p>Za bolesnike muškog spola liječene acitretinom, dostupni podaci, temeljeni na izloženosti majke sjemenu i sjemenoj tekućini, pokazuju minimalni rizik za teratogene učinke, ako ih uopće ima.</p>

Važni potencijalni rizici

1. Psihijatrijski poremećaji – uključujući depresiju, suicidalnost i anksioznost

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Psihijatrijski poremećaji</p> <p>U bolesnika liječenih sistemskim retinoidima, uključujući acitretin, prijavljeni su slučajevi depresije, pogoršanja depresije, anksioznosti i promjene raspoloženja. Potreban je poseban oprez u bolesnika s depresijom u anamnezi. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi depresije te ih prema potrebi uputiti na odgovarajuće liječenje. Poželjno je s navedenim problemima upoznati obitelj i prijatelje kako bi oni mogli uočiti pogoršanje psihičkog zdravlja.</p>

Informacije koje nedostaju

Informacije koje nedostaju nisu navedene u SmPC-u.

Prilog V - dimetilfumarat rizici

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	<p> smanjenja broja leukocita i limfocita ozbiljne infekcije (uključujući oportunističke infekcije kao što je PML) gastrointestinalni događaji navale crvenila proteinurija</p>
Važni potencijalni rizici	<p> malignosti, uključujući renalni karcinom bubrežne ozljede, uključujući Fanconijev sindrom jetrene ozljede stanja vezana uz eozinofiliju interakcije s oralnim kontraceptivima</p>
Informacije koje nedostaju	<p> sigurnosni profil u bolesnika iznad 65 godina sigurnosni profil u djece i adolescenata sigurnosni profil u trudnica i dojilja sigurnosni profil u bolesnika s renalnim oštećenjem sigurnosni profil u bolesnika s hepatičkim oštećenjem sigurnosni profil u imunosuprimiranih bolesnika sigurnosni profil u bolesnika s gastrointestinalnom bolešću sigurnosni profil u bolesnika s prethodno postojećim/istodobnim infekcijama dugoročni sigurnosni profil</p>

Važni identificirani rizici

1. Smanjenja broja leukocita i limfocita

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Hematologija</p> <p>Skilarence može smanjiti broj leukocita i limfocita (vidjeti dio 4.8). Nije ispitivan u bolesnika s već postojećim niskim brojem leukocita ili limfocita.</p> <p><i>Prije liječenja</i></p> <p>Prije uvođenja liječenja lijekom Skilarence, mora biti dostupna trenutna kompletna krvna slika (uključujući diferencijalnu krvnu sliku i broj trombocita). Liječenje se ne smije započeti ako je u nalazu prisutna leukopenija ispod $3,0 \times 10^9/L$, limfopenija ispod $1,0 \times 10^9/L$ ili neki druga patološka vrijednost.</p> <p><i>Tijekom liječenja</i></p> <p>Tijekom liječenja treba provjeriti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku svaka 3 mjeseca. Potrebno je reagirati u sljedećim okolnostima:</p> <p><i>Leukopenija:</i> Ako se otkrije značajno smanjenje ukupnog broja bijelih krvnih stanica, situacija se mora pažljivo nadzirati, a liječenje lijekom Skilarence treba se prekinuti pri razinama ispod $3,0 \times 10^9/L$.</p> <p><i>Limfopenija:</i> Ako broj limfocita padne ispod $1,0 \times 10^9/L$, ali je $\geq 0,7 \times 10^9/L$, treba obavljati mjesečno praćenje krvi dok se vrijednosti ne vrate na $1,0 \times 10^9/L$ ili više u dvije uzastopne pretrage krvi kada se opet može uvesti praćenje s učestalošću svaka 3 mjeseca.</p> <p>Ako limfociti padnu ispod $0,7 \times 10^9/L$, treba ponoviti pretragu krvi i ako se potvrde razine ispod $0,7 \times 10^9/L$, tada se liječenje mora odmah prekinuti. Bolesnike koji razvijaju limfopeniju treba nadzirati nakon prekida liječenja sve dok im se broj limfocita ne vrati u normalan raspon (vidjeti dio 4.8).</p>
4.8 Nuspojave	<p>Sažetak sigurnosnog profila</p> <p>Najčešće nuspojave uočene uz Skilarence u III fazi kliničkog ispitivanja (1102) u bolesnika s psorijazom bile su gastrointestinalni događaji (62,7 %), navale crvenila (20,8 %) i limfopenija (10,0 %).</p> <p>Poremećaji krvi i limfnog sustava</p> <p>Vrlo često: limfopenija, leukopenija.</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	<p>Opis odabranih nuspojava</p> <p><i>Hematološke promjene</i></p> <p>Podaci iz kliničkog ispitivanja faze III, kao i iz literature, pokazuju da su promjene hematoloških parametara najvjerojatnije tijekom prvih 3 mjeseca od početka liječenja dimetilfumaratom. Nadalje, u kliničkom ispitivanju došlo je do blagog smanjenja srednjih vrijednosti broja limfocita s početkom između 3. i 5. tjedna koje je doseglo maksimum u 12. tjednu kada je približno jedna trećina bolesnika imala vrijednosti broja limfocita ispod $1,0 \times 10^9/L$. Srednje vrijednosti i medijan broja limfocita ostale su unutar normalnog raspona tijekom kliničkog ispitivanja. U 16. tjednu (kraj liječenja) nije bilo daljnjeg opadanja broja limfocita. U 16. tjednu liječenja, 13/175 (7,4 %) bolesnika je imalo vrijednosti broja limfocita $<0,7 \times 10^9/L$. Uzorci krvi uzeti su za sigurnosne kliničke laboratorijske pretrage kod posjeta tijekom praćenja, samo u slučaju vrijednosti izvan raspona kod prethodnog posjeta. Tijekom faze praćenja bez terapije, zabilježene su razine limfocita od $<0,7 \times 10^9/L$ kod 1/29 (3,5 %) bolesnika 6 mjeseci i kod 0/28 (0 %) 12 mjeseci nakon prekida terapije. Dvanaest (12) mjeseci nakon prekida terapije 3/28 (10,7 %) bolesnika imalo je vrijednosti limfocita niže od $1,0 \times 10^9/L$, što bi odgovaralo 3/279 (1,1 %) bolesnika koji su počeli primati Skilarence.</p> <p>Za broj leukocita pad je postao uočljiv u 12. tjednu liječenja; polako je ponovno rastao u 16. tjednu (kraj liječenja) i 12 mjeseci nakon završetka liječenja svi su bolesnici imali vrijednosti iznad $3,0 \times 10^9/L$.</p> <p>Za preporuke o praćenju i za kliničko zbrinjavanje hematoloških nuspojava vidjeti dio 4.4.</p>

2. Ozbiljne infekcije (uključujući oportunističke infekcije kao što je PML)

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p><i>Oportunističke infekcije / progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)</i></p> <p>Pri primjeni drugih lijekova koji sadrže dimetilfumarat zabilježeni su slučajevi oportunističkih infekcija, posebice progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) (vidjeti dio 4.8). PML je oportunistička infekcija uzrokovana John-Cunningham virusom (JC virusom) koja može biti smrtonosna ili uzrokovati tešku onesposobljenost. PML je vjerojatno posljedica kombinacije više čimbenika.</p> <p>Prethodna infekcija JC virusom smatra se preduvjetom za razvoj PML-a. Rizični čimbenici mogu uključivati prethodno imunosupresivno liječenje te prisutnost pojedinih pridruženih poremećaja (kao što su neki autoimunski poremećaji ili hematološki maligniteti). Promijenjen ili oslabljen imunski sustav, kao i genetski ili okolišni čimbenici, također mogu predstavljati rizične čimbenike.</p> <p>Perzistentna umjerena ili teška limfopenija tijekom liječenja dimetilfumaratom također se smatra rizičnim čimbenikom za PML. Bolesnike koji razviju limfopeniju treba pratiti zbog znakova i simptoma oportunističkih infekcija, posebice zbog simptoma koji mogu upućivati na PML. Karakteristični simptomi povezani s PML-om su različiti, pogoršavaju se tijekom dana i tjedana te uključuju progresivno slabljenje jedne strane tijela ili nespretnost udova, smetnje vida i promjene mišljenja, pamćenja i orijentacije koje dovode do zbunjenosti i promjena osobnosti. Ako se sumnja na PML, liječenje lijekom Skilarence treba odmah prekinuti te provesti daljnje odgovarajuće neurološke i radiološke pretrage.</p>
4.8 Nuspojave	<p>Poremećaji živčanog sustava</p> <p>Nepoznato: progresivna multifokalna leukoencefalopatija.</p>

3. Gastrointestinalni događaji

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	Način primjene Ovojnica želučanootpornih tableta služi za sprječavanje iritacije želuca. Stoga se tablete ne smiju drobiti, dijeliti, otapati ili žvakati.
4.3 Kontraindikacije	Teški gastrointestinalni poremećaji.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Prethodno prisutne gastrointestinalne bolesti Skilarence nije ispitivan u bolesnika s prethodno prisutnom gastrointestinalnom bolešću (vidjeti dio 4.3). Skilarence je kontraindiciran u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću. Gastrointestinalna podnošljivost može se poboljšati pridržavanjem rasporeda za titraciju doze na početku liječenja lijekom Skilarence i uzimanjem lijeka Skilarence s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).
4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija	Treba se izbjegavati konzumacija velikih količina jakih alkoholnih pića (više od 30 % volumnog udjela alkohola) jer može dovesti do povećanja brzine rastvaranja lijeka Skilarence i tako povećati učestalost gastrointestinalnih nuspojava.
4.8 Nuspojave	Sažetak sigurnosnog profila Najčešće nuspojave uočene uz Skilarence u III fazi kliničkog ispitivanja (1102) u bolesnika s psorijazom bile su gastrointestinalni događaji (62,7 %), navale crvenila (20,8 %) i limfopenija (10,0 %). Većina nuspojava smatrala su se blagima i nisu dovele do prekida ispitivanog liječenja. Jedine nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u > 5 % bolesnika bile su gastrointestinalne reakcije. Poremećaji probavnog sustava Vrlo često: proljev, distenzija abdomena, bol u trbuhu, mučnina. Često: povraćanje, dispepsija, zatvor, nelagoda u trbuhu, flatulencija. Opis odabranih nuspojava <i>Gastrointestinalni poremećaji</i> Podaci iz kliničkog ispitivanja faze III, kao i iz literature, pokazuju da je pojava gastrointestinalnih poremećaja uz lijekove koji sadrže dimetilfulmarat najvjerojatnija u prva 2 do 3 mjeseca od početka liječenja. Nema jasne povezanosti s dozom i nisu identificirani rizični čimbenici za ove nuspojave. Česta nuspojava u bolesnika koji su uzimali Skilarence bila je dijareja (36,9 %) što je dovelo do prekida uzimanja lijeka u otprilike 10 % bolesnika. Više od 90 % ovih događaja proljeva bilo je blage do umjerene težine (vidjeti dio 4.4).

4. Navale crvenila

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Navale crvenila Bolesnici moraju biti svjesni da će vjerojatno imati navale crvenila u prvih nekoliko tjedana uzimanja lijeka Skilarence (vidjeti dio 4.8).
4.8 Nuspojave	Sažetak sigurnosnog profila Najčešće nuspojave uočene uz Skilarence u III fazi kliničkog ispitivanja (1102) u bolesnika s psorijazom bile su gastrointestinalni događaji (62,7 %), navale crvenila (20,8 %) i limfopenija (10,0 %). Krvožilni poremećaji Vrlo često: navale crvenila. Opis odabranih nuspojava <i>Navale crvenila</i> Temeljeno na opažanjima u kliničkom ispitivanju faze III, kao i na podacima iz literature, vjerojatnost pojave navale crvenila najveća je tijekom prvih tjedana liječenja te se s vremenom smanjuje. U kliničkom ispitivanju ukupno je 20,8 % bolesnika koji su primali Skilarence doživjelo navale crvenila, koje su u većini

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	slučajeva bile blage (vidjeti dio 4.4). Objavljena klinička iskustva s lijekovima koji sadrže dimetilfumarat pokazuju da pojedine epizode navale crvenila počinju kratko nakon uzimanja tableta i prolaze unutar nekoliko sati.

5. Proteinurija

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<i>Fanconijev sindrom</i> Rano postavljanje dijagnoze Fanconijeva sindroma i prekid liječenja lijekom Skilarence važno je za sprječavanje nastanka oštećenja bubrega i osteomalacije, budući da je sindrom obično reverzibilan. Najvažniji znakovi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne razine šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće istodobno s hipofosfatemijom).
4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija	Istodobno liječenje nefrotoksičnim tvarima (npr. metotreksatom, ciklosporinom, aminoglikozidima, diureticima, NSAIL-ovima ili litijem) može povećati mogućnost bubrežnih nuspojava (npr. proteinurije) u bolesnika koji uzimaju Skilarence.
4.8 Nuspojave	Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Manje često: proteinurija.

Važni potencijalni rizici

1. Malignosti, uključujući renalni karcinom

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene	Kancerogenost Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti za Skilarence. Temeljem dostupnih podataka koji upućuju na to da esteri fumaratne kiseline mogu aktivirati stanične puteve povezane s razvojem tumora bubrega, mogućnost tumorogenog djelovanja egzogeno primijenjenog dimetilfumarata na bubrege ne može se isključiti.

2. Bubrežne ozljede, uključujući Fanconijev sindrom

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<i>Oštećenje funkcije bubrega</i> Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega te je primjena lijeka Skilarence kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).
4.3 Kontraindikacije	Teško oštećenje funkcije bubrega.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<i>Bubrežna funkcija</i> Budući da eliminacija putem bubrega ima manju ulogu u klirensu lijeka Skilarence iz plazme, nije vjerojatno da bi oštećenje bubrega utjecalo na farmakokinetičke karakteristike te se ne očekuje potreba prilagodbe doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Tijekom placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III, nije zapaženo pogoršanje bubrežne funkcije u skupinama liječenja za vrijeme terapije. Iako Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, u praćenju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su neki slučajevi bubrežne toksičnosti uz estere fumaratne kiseline. Zato je Skilarence kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3). Potrebno je provjeriti bubrežnu funkciju (npr. kreatinin, ureu u krvi i analizu urina) prije uvođenja liječenja i svaka 3 mjeseca nakon toga. U slučaju klinički relevantne promjene bubrežne funkcije, naročito u odsustvu drugih objašnjenja, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. <i>Fanconijev sindrom</i>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	Rano postavljanje dijagnoze Fanconijeva sindroma i prekid liječenja lijekom Skilarence važno je za sprječavanje nastanka oštećenja bubrega i osteomalacije, budući da je sindrom obično reverzibilan. Najvažniji znakovi su: proteinurija, glikozurija (uz normalne razine šećera u krvi), hiperaminoacidurija i fosfaturija (moguće istodobno s hipofosfatemijom). Progresija može uključivati simptome kao što su poliurija, polidipsija i slabost proksimalnih mišića. U rijetkim slučajevima hipofosfatemične osteomalacije s nelokaliziranim koštanim bolovima mogu se pojaviti povišena alkalna fosfataza u serumu i stres frakture. Značajno je da se Fanconijev sindrom može pojaviti i bez povišenih razina kreatinina ili smanjenja brzine glomerularne filtracije. U slučaju nejasnih simptoma treba imati na umu Fanconijev sindrom te provesti odgovarajuće pretrage.
4.8 Nuspojave	Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava Manje često: proteinurija. Nepoznato: zatajenje bubrega, Fanconijev sindrom*. *Dodatne nuspojave uz prijavljene za lijek Fumaderm, sličan lijek koji sadrži dimetilfumarat zajedno s drugim esterima fumaratne kiseline

3. Jetrene ozljede

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<i>Oštećenje funkcije jetre</i> Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te je primjena lijeka Skilarence kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).
4.3 Kontraindikacije	Teško oštećenje funkcije jetre.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Jetrena funkcija Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te je primjena lijeka Skilarence kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3). Preporučuje se nadzirati jetrenu funkciju (AST, ALT, GGT, ALP) prije uvođenja liječenja i svaka 3 mjeseca nakon toga, budući da je uočen porast jetrenih enzima u nekih bolesnika u ispitivanju faze III. U slučaju klinički relevantne promjene parametara funkcije jetre, naročito u odsustvu drugih objašnjenja, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.
4.8 Nuspojave	Pretrage Često: povećani jetreni enzimi. Manje često: Povišena razina kreatinina u serumu*. *Dodatne nuspojave uz prijavljene za lijek Fumaderm, sličan lijek koji sadrži dimetilfumarat zajedno s drugim esterima fumaratne kiseline

4. Stanja vezana uz eozinofiliju

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.8 Nuspojave	Poremećaji krvi i limfnog sustava Često: eozinofilija. Opis odabranih nuspojava <i>Hematološke promjene</i> Prolazni porast srednjih vrijednosti broja eozinofila zabilježen je već u 3. tjednu liječenja, s dosegnutim maksimumom u 5. i 8. tjednu te povratkom na početne vrijednosti u 16. tjednu.

5. Interakcije s oralnim kontraceptivima

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija	U slučajevima teške ili prolongirane dijareje tijekom liječenja lijekom Skilarence, može biti utjecaja na apsorpciju drugih lijekova. Potreban je oprez kod propisivanja lijekova s uskim terapijskim indeksom koji zahtijevaju apsorpciju u probavnom traktu. Djelotvornost oralnih kontraceptiva može biti smanjena te se preporučuje korištenje alternativnih mehaničkih metoda kontracepcije kako bi se spriječila mogućnost neuspjeha kontracepcije (vidjeti informacije o lijeku za oralni kontraceptiv).
4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje	Žene reproduktivne dobi Ne preporučuje se koristiti lijek Skilarence u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju. U bolesnica koje imaju dijareju tijekom liječenja lijekom Skilarence djelotvornost oralnih kontraceptiva može biti smanjena te mogu biti potrebne dodatne mehaničke metode kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Informacije koje nedostaju

1. Sigurnosni profil u bolesnika iznad 65 godina

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<i>Stariji bolesnici</i> Klinička ispitivanja lijeka Skilarence nisu uključila dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina da bi se odredilo imaju li oni različiti odgovor u usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina (vidjeti dio 5.2). Na temelju farmakologije dimetilfumarata, ne očekuje se potreba za prilagodbom doze u starijih osoba.
5.1 Farmakodinamička svojstva	Klinička djelotvornost i sigurnost Demografske i početne karakteristike bile su dobro usklađene između liječenih skupina. Od 699 bolesnika, većina su bili bijelci (99 %) i muškarci (65 %), a srednja dob bila je 44 godine. Većina bolesnika (91 %) bila je u dobi od <65 godina. [...]

2. Sigurnosni profil u djece i adolescenata

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<i>Pedijatrijska populacija</i> Sigurnost i djelotvornost lijeka Skilarence u pedijatrijskih bolesnika u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka za Skilarence u pedijatrijskih bolesnika.

3. Sigurnosni profil u trudnica i dojilja

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.3 Kontraindikacije	Trudnoća i dojenje.
4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje	Trudnoća Postoje ograničeni podaci o primjeni dimetilfumarata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Skilarence je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Dojenje Nije poznato izlučuje li se dimetilfumarat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče ili dojenče. Stoga je lijek Skilarence kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

4. Sigurnosni profil u bolesnika s renalnim oštećenjem

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<i>Oštećenje funkcije bubrega</i> Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Skilarence nije ispitivan u bolesnika s

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	teškim oštećenjem funkcije bubrega te je primjena lijeka Skilarence kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).
4.3 Kontraindikacije	Teško oštećenje funkcije bubrega.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Bubrežna funkcija Budući da eliminacija putem bubrega ima manju ulogu u klirensu lijeka Skilarence iz plazme, nije vjerojatno da bi oštećenje bubrega utjecalo na farmakokinetičke karakteristike te se ne očekuje potreba prilagodbe doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Tijekom placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III, nije zapaženo pogoršanje bubrežne funkcije u skupinama liječenja za vrijeme terapije. Iako Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, u praćenju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su neki slučajevi bubrežne toksičnosti uz estere fumaratne kiseline. Zato je Skilarence kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3). Potrebno je provjeriti bubrežnu funkciju (npr. kreatinin, ureu u krvi i analizu urina) prije uvođenja liječenja i svaka 3 mjeseca nakon toga. U slučaju klinički relevantne promjene bubrežne funkcije, naročito u odsustvu drugih objašnjenja, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.
5.2 Farmakokinetička svojstva	Oštećenje bubrega Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrega. Međutim, budući da eliminacija putem bubrega ima manju ulogu u ukupnom klirensu iz plazme, nije vjerojatno da oštećenje bubrega može utjecati na farmakokinetičke karakteristike lijeka Skilarence (vidjeti dio 4.2).

5. Sigurnosni profil u bolesnika s hepatičkim oštećenjem

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	<i>Oštećenje funkcije jetre</i> Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te je primjena lijeka Skilarence kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).
4.3 Kontraindikacije	Teško oštećenje funkcije jetre.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Jetrena funkcija Skilarence nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te je primjena lijeka Skilarence kontraindicirana u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3). Preporučuje se nadzirati jetrenu funkciju (AST, ALT, GGT, ALP) prije uvođenja liječenja i svaka 3 mjeseca nakon toga, budući da je uočen porast jetrenih enzima u nekih bolesnika u ispitivanju faze III. U slučaju klinički relevantne promjene parametara funkcije jetre, naročito u odsustvu drugih objašnjenja, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja.
5.2 Farmakokinetička svojstva	Oštećenje jetre Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre. Međutim, budući da se dimetilfumarat metabolizira esterazama i alkalnim okolišem u tankom crijevu bez uključenosti citokroma P450, ne očekuje se utjecaj oštećenja jetre na izloženost.

6. Sigurnosni profil u imunosuprimiranih bolesnika

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Prethodno i istodobno liječenje imunosupresivnim ili imunomodulacijskim lijekovima Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Skilarence u bolesnika koji su prethodno liječeni drugim imunosupresivnim ili imunomodulacijskim lijekovima. Pri prebacivanju bolesnika s takvih lijekova na Skilarence, treba uzeti u obzir poluvijek eliminacije i mehanizam djelovanja tog lijeka, kako bi se izbjegli aditivni učinci na imunosni sustav.

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	Nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka Skilarence istodobno s drugim imunosupresivnim ili imunomodulacijskim lijekovima (vidjeti dio 4.5).
4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija	Skilarence je potrebno oprezno koristiti u kombinaciji s drugom sistemskom terapijom protiv psorijaze (npr. metotreksatom, retinoidima, psoralenima, ciklosporinom, imunosupresivima ili citostaticima) (vidjeti dio 4.4). Tijekom liječenja lijekom Skilarence, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu drugih derivata fumaratne kiseline (topikalnu ili sistemsku).

7. Sigurnosni profil u bolesnika s gastrointestinalnom bolešću

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.3 Kontraindikacije	Teški gastrointestinalni poremećaji.
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Prethodno prisutne gastrointestinalne bolesti Skilarence nije ispitivan u bolesnika s prethodno prisutnom gastrointestinalnom bolešću. Skilarence je kontraindiciran u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću (vidjeti dio 4.3). Gastrointestinalna podnošljivost može se poboljšati pridržavanjem rasporeda za titraciju doze na početku liječenja lijekom Skilarence i uzimanjem lijeka Skilarence s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

8. Sigurnosni profil u bolesnika s prethodno postojećim/istodobnim infekcijama

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Infekcije Skilarence je imunomodulator i može utjecati na način odgovora imunskog sustava na infekciju. Za bolesnike u kojih je prethodno prisutna klinički relevantna infekcija, liječnik treba odlučiti treba li započeti liječenje lijekom Skilarence jedino nakon što se infekcija izliječi. Ako bolesnik razvije infekciju tijekom liječenja lijekom Skilarence, potrebno je razmotriti prekid liječenja i ponovno procijeniti koristi i rizike prije ponovnog uvođenja liječenja. Bolesnike koji primaju Skilarence treba uputiti da simptome infekcije prijave liječniku.

9. Dugoročni sigurnosni profil

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
5.1 Farmakodinamička svojstva	Podaci o dugoročnoj djelotvornosti za Skilarence trenutno nisu dostupni, međutim u farmakokinetičkim i kliničkim ispitivanjima sistemske izloženosti pokazalo se da su djelotvornost i sigurnost lijeka Skilarence usporedive s aktivnim komparatorom koji sadrži dimetilfumarat. Stoga je opravdano očekivati da će dugoročna djelotvornost lijeka Skilarence također biti usporediva s onom za lijekove koji sadrže dimetilfumarat. Zadržavanje dugoročne djelotvornosti dobro je opisano za druge lijekove koji sadrže dimetilfumarat te se stoga može očekivati da će se koristi liječenja postignute lijekom Skilarence u 16 tjedana zadržati u bolesnika koji se dugoročno liječe tijekom najmanje 24 mjeseca.

Prilog VI - apremilast rizici

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	Ozbiljni događaji preosjetljivosti Suicidalnost Ozbiljni događaji depresije
Važni potencijalni rizici	Vaskulitis Malignosti Ozbiljni događaji anksioznosti i nervoze Ozbiljne infekcije uključujući oportunističke infekcije i prijenos infekcija putem živih cjepiva Veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (MACE) i tahiaritmija Prenatalni embrio-fetalni gubitak i odgođeni fetalni razvoj (smanjena osifikacija i fetalna težina) u trudnih žena izloženih apremilastu
Informacije koje nedostaju	Dugoročna sigurnost

Važni identificirani rizici

1. Ozbiljni događaji preosjetljivosti

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.3 Kontraindikacije	Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
4.8 Nuspojave	Sažetak sigurnosnog profila Reakcije preosjetljivosti opažene su manje često (vidjeti dio 4.3). Poremećaji imunološkog sustava Manje često: preosjetljivost.

2. Suicidalnost

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Psihijatrijski poremećaji Apremilast je povezan s povećanim rizikom od psihijatrijskih poremećaja kao što su nesаница i depresija. Slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja, uključujući samoubojstvo, zabilježeni su u bolesnika sa ili bez depresije u anamnezi (vidjeti dio 4.8). Rizike i koristi započinjanja ili nastavljanja liječenja apremilastom potrebno je pažljivo ocijeniti u bolesnika koji su prijavili prijašnje ili postojeće psihijatrijske simptome ili ako je namijenjeno istodobno liječenje s drugim lijekovima koji bi mogli izazvati psihijatrijske događaje. Bolesnike i njegovatelje potrebno je uputiti da obavijeste liječnika koji propisuje lijek o svim promjenama u ponašanju ili raspoloženju te o svim suicidalnim idejama. Ako se u bolesnika jave novi ili pogoršaju psihijatrijski simptomi, ili ako se identificira suicidalna ideja ili pokušaj samoubojstva, preporučuje se prekinuti liječenje apremilastom.
4.8 Nuspojave	Psihijatrijski poremećaji Manje često: suicidalne ideje i ponašanje <i>Psihijatrijski poremećaji</i> U kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su manje česti slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja, dok je izvršeno samoubojstvo zabilježeno nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnike i njegovatelje potrebno je uputiti da obavijeste liječnika koji propisuje lijek o svim suicidalnim idejama (vidjeti dio 4.4).

3. Ozbiljni događaji depresije

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Psihijatrijski poremećaji Apremilast je povezan s povećanim rizikom od psihijatrijskih poremećaja kao što su nesаница i depresija.
4.8 Nuspojave	Psihijatrijski poremećaji Često: depresija

Važni potencijalni rizici

Važni potencijalni rizici:

1. *Vaskulitis,*
2. *Malignosti,*
3. *Ozbiljni događaji anksioznosti i nervoze,*
4. *Ozbiljne infekcije uključujući oportunističke infekcije i prijenos infekcija putem živih cjepiva,*
5. *Veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (MACE) i tahiaritmija,* nisu opisani u SmPC-u.
6. *Prenatalni embrio-fetalni gubitak i odgođeni fetalni razvoj (smanjena osifikacija i fetalna težina) u trudnih žena izloženih apremilastu*

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Trudnoća Podaci o primjeni apremilasta u trudnica su ograničeni. Apremilast je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Učinci apremilasta na trudnoću uključivali su embriofetalni gubitak u miševa i majmuna, smanjenje fetalne težine te odgođenu osifikaciju u miševa pri dozama višim od trenutno preporučene najviše doze za ljude. Takvi učinci nisu opaženi kada je izloženost u životinja bila 1,3 puta veća od kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Informacije koje nedostaju

1. Dugoročna sigurnost

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
5.1 Farmakodinamička svojstva	<i>Psorijaza</i> [...] Nakon 52 tjedna liječenja bolesnici su mogli nastaviti primati apremilast od 30 mg u dugoročnim otvorenim nastavcima ispitivanja ESTEEM 1 i ESTEEM 2 s ukupnim trajanjem liječenja do 5 godina (260 tjedana). [...] Dugoročna sigurnost primjene apremilasta od 30 mg dvaput na dan u bolesnika s psorijatičnim artritismom i psorijazom procjenjivana je tijekom ukupnog trajanja liječenja od 5 godina. Iskustvo s apremilastom u dugoročnim otvorenim nastavcima ispitivanja većinom je bilo slično onom u ispitivanjima od 52 tjedna.

Prilog VII - adalimumab rizici

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	ozbiljne infekcije tuberkuloza (TB) malignosti demijelinizirajući poremećaji (uključujući multiplu sklerozu [MS], Guillain-Barré sindrom [GBS] i optički neuritis [ON]) BCG bolest nakon žive BCG vakcinacije novorođenčadi koja su u maternici bila izložena Humiri
Važni potencijalni rizici	progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) adenokarcinom debelog crijeva u bolesnika s ulceroznim kolitisom (UK)
Informacije koje nedostaju	bolesnici s imunokompromitirajućim poremećajima dugoročne sigurnosne informacije u liječenju djece s Chronovom bolešću (CB) u dobi od 6. godine do manje od 18 godina epizodna liječenja psorijaze (PsO), ulceroznog kolitisa (UK) i juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) dugoročne sigurnosne informacije u liječenju djece s uveitisom dugoročne sigurnosne informacije u liječenju djece s ulceroznim kolitisom (UK) u dobi od 6. godine do manje od 18 godina

Važni identificirani rizici

1. Ozbiljne infekcije

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.3 Kontraindikacije	Teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<i>Ozbiljne infekcije</i> U bolesnika koji su primali lijek Humira zabilježene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima, ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa. Ostale ozbiljne infekcije primijećene u kliničkim ispitivanjima uključuju pneumoniju, pijelonefritis, septički artritis i septikemiju. Prijavljene su hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani s infekcijama. Starije osobe Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima lijekom Humira veća je u osoba starijih od 65 godina (3,7%) nego u osoba mlađih od 65 godina (1,5%). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Stoga se tijekom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.
4.8 Nuspojave	Sažetak sigurnosnog profila Uz lijek Humira prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je Humira, djeluju na imunološki sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka. Kod primjene lijeka Humira također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu) [...]. Infekcije i infestacije* Vrlo često: infekcije dišnih putova (pneumonija, pneumonija uzrokovana virusom herpesa...) Često: sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis). Manje često: oportunističke infekcije, divertikulitis ¹ . *detaljnije informacije mogu se pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8 1) uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	Opis odabranih nuspojava U kontroliranim i otvorenim ispitivanjima lijeka Humira u odraslih i djece zabilježene su ozbiljne infekcije (u rijetkim slučajevima i sa smrtnim ishodom), [...] te invazivne oportunističke infekcije (npr. diseminirana ili ekstrapulmonalna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza).

2. Tuberkuloza (TB)

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.3 Kontraindikacije	Aktivna tuberkuloza (vidjeti dio 4.4).
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p><i>Tuberkuloza</i></p> <p>U bolesnika liječenih lijekom Humira prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući reaktivaciju i razvoj tuberkuloze. Prijave su obuhvaćale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminirane) tuberkuloze. Prije početka liječenja lijekom Humira sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog i neaktivnog ("latentnog") oblika tuberkuloze. Te pretrage moraju obuhvaćati detaljnu ocjenu bolesnikove anamneze s obzirom na tuberkulozu ili eventualne ranije izloženosti osobama s aktivnom tuberkulozom te prijašnje i/ili sadašnje liječenje imunosupresivnim lijekovima. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće probirne testove (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje lokalnih preporuka). Preporučuje se provođenje i rezultate tih pretraga upisati u Karticu s podsjetnikom za bolesnika. Pritom liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo u teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika. Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Humira (vidjeti dio 4.3). U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika liječenja. Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, potrebno je konzultirati liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze. Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, prije početka liječenja lijekom Humira mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama. Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Humira u bolesnika s nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze unatoč negativnom nalazu na tuberkulozu i u bolesnika s latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi u kojih se ne može utvrditi adekvatan tijek liječenja. Unatoč profilaksi tuberkuloze, zabilježeni su slučajevi reaktivacije tuberkuloze u bolesnika liječenih lijekom Humira. U nekih bolesnika koji su bili uspješno liječeni zbog aktivne tuberkuloze, za vrijeme liječenja lijekom Humira ponovno se razvila tuberkuloza. Bolesnike se mora upozoriti da se obrate liječniku ako se za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Humira pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).</p>
4.8 Nuspojave	<p>Sažetak sigurnosnog profila</p> <p>Kod primjene lijeka Humira također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), ...</p> <p>Infekcije i infestacije*</p> <p>Manje često: tuberkuloza.</p> <p>*detaljnije informacije mogu se pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8</p> <p>Opis odabranih nuspojava</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	U kontroliranim i otvorenim ispitivanjima lijeka Humira u odraslih i djece zabilježene su [...] tuberkuloza (uključujući njezin milijarni oblik i izvanplućne lokalizacije) [...]. Većina slučajeva tuberkuloze dijagnosticirana je u prvih osam mjeseci liječenja, što može biti posljedica aktivacije postojećeg latentnog oblika bolesti.

3. Malignosti

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p><i>Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji</i></p> <p>U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući i limfome, u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a nego u kontrolnoj skupini. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, izrazito aktivnomupalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.</p> <p>Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a (početak terapije u 18. godini života ili ranije), uključujući adalimumab. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.</p> <p>U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj rijedak oblik T-staničnog limfoma ima izrazito agresivan tijek i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleničnih T-staničnih limfoma povezanih s primjenom lijeka Humira javili su se u mladih odraslih bolesnika koji su istodobno bili liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom zbog upalne bolesti crijeva. Potrebno je pažljivo razmotriti mogući rizik kod primjene kombinacije azatioprina ili 6-merkaptopurina i lijeka Humira. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom Humira ne može se isključiti (vidjeti dio 4.8).</p> <p>Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje lijekom Humira nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom Humira u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.8).</p> <p>Sve bolesnike, a posebno one koji u anamnezi imaju opsežnu imunosupresivnu terapiju ili bolesnike s psorijazom i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Humira pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih stanica su također prijavljeni u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (vidjeti dio 4.8).</p> <p>U eksploracijskom kliničkom ispitivanju primjene drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljen je veći broj zloćudnih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, u bolesnika liječenih infliksimabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi bolesnici bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kod primjene antagonista TNF-a u bolesnika s KOPB-om, kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti zbog teškog pušenja.</p> <p>Prema trenutnim podacima nije poznato utječe li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom u kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	(na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili bolesnike koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati zbog mogućeg razvoja displazije u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti. Ti bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama.
4.8 Nuspojave	<p>Sažetak sigurnosnog profila</p> <p>Kod primjene lijeka Humira također su prijavljene [...] razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).</p> <p>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*</p> <p>Često: rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme.</p> <p>Manje često: limfom**, novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**.</p> <p>Rijetko: leukemija¹⁾.</p> <p>Nepoznato: hepatosplenični T-stanični limfom¹⁾, karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože)¹⁾, Kaposijev sarkom.</p> <p>* detaljnije informacije mogu se pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8</p> <p>** uključujući otvorene produžetke ispitivanja</p> <p>1) uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja</p>

4. Demijelinizirajući poremećaji (uključujući multiplu sklerozu [MS], Guillain-Barré sindrom [GBS] i optički neuritis [ON])

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Neurološki događaji</p> <p>U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući lijek Humira, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Humira u bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima središnjeg ili perifernog živčanog sustava; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Humira. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. U bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom Humira i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.</p>
4.8 Nuspojave	<p>Sažetak sigurnosnog profila</p> <p>Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave [...] demijelinizirajućih događaja u središnjem i perifernom živčanom sustavu [...].</p> <p>Poremećaji živčanog sustava*</p> <p>Rijetko: multipla sklerozna, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom)¹⁾.</p> <p>* detaljnije informacije mogu se pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8</p> <p>1) uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja</p>

5. BCG bolest nakon žive BCG vakcinacije novorođenčadi koja su u maternici bila izložena Humiri

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	<p>Cijepljenje</p> <p>Bolesnici koji primaju lijek Humira mogu istodobno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se</p>

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
	davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.
4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje	Trudnoća [...] Adalimumab može prijeći preko posteljice u serum djece čije su majke tijekom trudnoće liječene adalimumabom. Zbog toga ta djeca mogu imati povećan rizik od infekcija. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Važni potencijalni rizici

1. *Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)*

Ovaj važni potencijalni rizik nije opisan u SmPC-u.

2. *Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)*

Ovaj važni potencijalni rizik nije opisan u SmPC-u.

3. *Adenokarcinom debelog crijeva u bolesnika s ulceroznim kolitisom (UK)*

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi	Prema trenutnim podacima nije poznato utječe li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom u kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili bolesnike koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati zbog mogućeg razvoja displazije u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti. Ti bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama.

Informacije koje nedostaju

1. *Bolesnici s imunokompromitirajućim poremećajima*

Navedena tematika nije opisana u SmPC-u.

2. *Dugoročne sigurnosne informacije u liječenju djece s Chronovom bolešću (CB) u dobi od 6. godine do manje od 18 godina*

Navedena tematika nije opisana u SmPC-u.

3. *Epizodna liječenja psorijaze (PsO), ulceroznog kolitisa (UK) i juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA)*

Navedena tematika nije opisana u SmPC-u.

4. *Dugoročne sigurnosne informacije u liječenju djece s uveitisom*

Potpoglavlje SmPC-a	Opis rizika
4.2 Doziranje i način primjene	Uveitis Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja.

5. Dugoročne sigurnosne informacije u liječenju djece s ulceroznim kolitisom (UK) u dobi od 6. godine do manje od 18 godina

Navedena tematika nije opisana u SmPC-u.

7. LITERATURA

- 1 Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 23;20(6):1475. doi: 10.3390/ijms20061475.
- 2 Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, i sur. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):377-390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064.
- 3 Kaštelan M. Psorijaza. *Reumatizam* 2017;64(Suppl 1):31–36.
- 4 Michalek IM, Loring B. Global Report on Psoriasis. World Health Organization, 2016. Geneva, CH. Dostupno na: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204417>.
- 5 National Psoriasis Foundation. Psoriasis Statistics. Dostupno na: <https://www.psoriasis.org/psoriasis-statistics/>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 6 Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čević R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E i sur. Smjernice za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. *Liječ Vjesn* 2013;135:195–200.
- 7 Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Feb;31(2):205-212. doi: 10.1111/jdv.13854.
- 8 Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol.* 2018 Mar;45(3):264-272. doi: 10.1111/1346-8138.14139.
- 9 Egeberg A, Andersen YMF, Thyssen JP. Prevalence and characteristics of psoriasis in Denmark: findings from the Danish skin cohort. *BMJ Open.* 2019 Mar 20;9(3):e028116. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028116.
- 10 Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 5;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347.
- 11 Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN; Psoriasis Patient Interview Study Group. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(1):19-26. doi: 10.3109/09546634.2015.1044492.
- 12 Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, Seifert O, Tveit KS, Danielsen K i sur. Quality of life and contact with healthcare systems among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *Arch Dermatol Res.* 2019 Mar 13. doi: 10.1007/s00403-019-01906-z.
- 13 Singh S, Taylor C, Kornmehl H, Armstrong AW. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Sep;77(3):425-440.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.05.019.
- 14 Al Sawah S, Foster SA, Goldblum OM, Malatestinic WN, Zhu B, Shi N i sur. Healthcare costs in psoriasis and psoriasis sub-groups over time following psoriasis diagnosis. *J Med Econ.* 2017 Sep;20(9):982-990. doi: 10.1080/13696998.2017.1345749.
- 15 Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jun;62(6):979-87. doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.029.
- 16 Augustin M, Schäfer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M. Systemic treatment with corticosteroids in psoriasis--health care provision far beyond the S3-guidelines. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Oct;9(10):833-8. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07713.x.
- 17 Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR i sur. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jun;82(6):1445-1486. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.044.
- 18 Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI i sur. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Dec;29(12):2277-94. doi: 10.1111/jdv.13354.
- 19 Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD i sur. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Dec;31(12):1951-1963. doi: 10.1111/jdv.14454.
- 20 Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M, Rudnicka L. JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(7):648-658. doi:10.1080/09546634.2018.1546043.
- 21 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 19;4:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub4.
- 22 European Medicines Agency (EMA): Bimzelx (bimekizumab). Dostupno na <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/bimzelx>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 23 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). EMA/838713/2011 Rev 2*. London: European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies; 2017.
- 24 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). EMA/204715/2012 Rev 2*. London: European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies; 2017.
- 25 Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format. EMA/164014/2018 Rev.2.0.1 accompanying GVP Module V Rev.2. London: European Medicines Agency; 2018.

- 26 European Medicines Agency (EMA): Referral procedures. Dostupno na <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 27 Kravvas G, Gholam K. Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2018 May;35(3):296-302. doi: 10.1111/pde.13422.
- 28 Torsekar R, Gautam MM. Topical Therapies in Psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017 Jul-Aug;8(4):235-245. doi: 10.4103/2229-5178.209622.
- 29 Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician*. 2013;87(9):626-633.
- 30 Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, Jacobs A, Schmitt J, Schlager C, Nast A. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 26;2:CD009687. doi: 10.1002/14651858.CD009687.pub2.
- 31 Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD005028. doi: 10.1002/14651858.CD005028.pub3.
- 32 MSD Hrvatska: Psorijaza. Liječenje psorijaze. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/dermatologija/psorijaza-i-bolesti-pracene-ljuskanjem/psorijaza>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 33 Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug;27(8):1022-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04656.x.
- 34 Eun SJ, Jang S, Lee JY, Do YK, Jo SJ. High rate of systemic corticosteroid prescription among outpatient visits for psoriasis: A population-based epidemiological study using the Korean National Health Insurance database. *J Dermatol*. 2017 Sep;44(9):1027-1032. doi: 10.1111/1346-8138.13862.
- 35 Kamel JG, Yamauchi PS. Managing Mild-to-Moderate Psoriasis in Elderly Patients: Role of Topical Treatments. *Drugs Aging*. 2017 Aug;34(8):583-588. doi: 10.1007/s40266-017-0480-8.
- 36 Vena GA, Cassano N, Bellia G, Colombo D. Psoriasis in pregnancy: challenges and solutions. *Psoriasis (Auckl)*. 2015 May 18;5:83-95. doi: 10.2147/PTT.S82975.
- 37 Food and Drug Administration (FDA). Enstilar label. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207589s005s006s007lbl.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 38 Public Assessment Report for Enstilar 50 µg/g + 0.5 mg/g cutaneous foam. Procedure DK/H/2478/001/DC. EU: Heads of Medicines Agencies; 2017.
- 39 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Enstilar 50 mikrograma/g + 0,5 mg/g pjena za kožu (ožujak, 2021.). LEO Pharma A/S. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Enstilar-50-mikrograma-g-05-mg-g-pjena-za-kozu/12571/>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 40 European Medicines Agency (EMA). Periodic safety update reports (PSURs). Submission requirements and EU reference dates: the EURD list. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 41 Lebwohl M, Kircik L, Lacour JP, Liljedahl M, Lynde C, Mørch MH, i sur. Twice-weekly topical calcipotriene/betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). *J Am Acad Dermatol*. 2021 May;84(5):1269-1277. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.037.
- 42 Seyger M, Abramovits W, Liljedahl M, Hoejen MN, Teng J. Safety and efficacy of fixed-dose combination calcipotriol (50 µg/g) and betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) cutaneous foam in adolescent patients (aged 12 to <17 years) with plaque psoriasis: results of a phase II, open-label trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):2026-2034. doi: 10.1111/jdv.16233.
- 43 Heads of Medicines Agencies (CMDh). Risk Management Plans. List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product (svibanj, 2021.). Enstilar. Dostupno na: <https://www.hma.eu/464.html?&L=0>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 44 Nordimet: EPAR – Product Information (lipanj, 2021.). Nordic Group B.V. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1124.htm>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 45 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Baza lijekova. Metotreksat. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 46 Nedelcu RI, Balaban M, Turcu G, Brinzea A, Ion DA, Antohe M i sur. Efficacy of methotrexate as anti-inflammatory and anti-proliferative drug in dermatology: Three case reports. *Exp Ther Med*. 2019 Aug;18(2):905-910. doi: 10.3892/etm.2019.7511.
- 47 Physicians Desk Reference. 58th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2004., p. 807. Dostupno na: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3123#section=Interactions-\(Complete\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3123#section=Interactions-(Complete)). Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 48 Mrowietz U, Barker J, Boehncke WH, Iversen L, Kirby B, Naldi L i sur. Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Oct;32 Suppl 3:3-14. doi: 10.1111/jdv.15218.
- 49 Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C i sur. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 22;12(12):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2.
- 50 Gladman DD. Should methotrexate remain the first-line drug for psoriasis? *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):482-483. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32574-0.

- 51 Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB i sur. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):451-85. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.027.
- 52 Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G i sur. Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 Apr;107(3):194-206. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2015.10.005.
- 53 Vena GA, Cassano N, Iannone F. Update on subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis and psoriasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Jan 9;14:105-116. doi: 10.2147/TCRM.S154745.
- 54 Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K i sur. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):528-537. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32127-4.
- 55 Verberne EA, de Haan E, van Tintelen JP, Lindhout D, van Haelst MM. Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. *Reprod Toxicol*. 2019 Aug;87:125-139. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.05.066.
- 56 Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):628-32. doi: 10.3899/jrheum.100600.
- 57 Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N; Network of French Pharmacovigilance Centers i sur. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 May;66(5):1101-10. doi: 10.1002/art.38368.
- 58 Hausteil UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000 Sep;14(5):382-8. doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00058.x.
- 59 Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers AL, Mulder J, De Boo T, Van de Kerkhof PC. Methotrexate revisited: effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994 Feb;130(2):204-10. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb02901.x.
- 60 Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol*. 2008 Mar-Apr;25(2):184-8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00629.x.
- 61 Collin B, Vani A, Ogboli M, Moss C. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Apr;34(3):295-8. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02907.x.
- 62 van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EP, Hendriks JC, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat*. 2015 Oct;26(5):406-12. doi: 10.3109/09546634.2014.996515.
- 63 Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Methotrexate (Feb, 2020). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548219/>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 64 West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*. 2016 May 11;11(5):e0153740. doi: 10.1371/journal.pone.0153740. Erratum in: *PLoS One*. 2016;11(7):e0158928.
- 65 European Medicines Agency (EMA). Summary of risk management plan for Nordimet (veljača, 2021.). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nordimet>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 66 European Medicines Agency (EMA). Methotrexate Article-31 referral - Public assessment report - EMEA/H/A-31/1463 (EMA/521627/2019). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 67 European Medicines Agency (EMA). Methotrexate Article-31 referral - Annex II. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 68 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Pismo zdravstvenim radnicima o preporukama za sprječavanje potencijalno fatalnih pogrešaka u doziranju metotreksata za liječenje upalnih bolesti (prosinac, 2019). Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC_Metotreksat_prosinac-2019.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 69 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Lista provjere za farmaceute koji izdaju oralne oblike metotreksata (svibanj, 2020). Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijevovi_docs/Lista-provjere-za-farmaceute-koji-izdaju-oralne-oblike-metotreksata-verzija-1-3121.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 70 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Kartica za bolesnike koji uzimaju metotreksat kroz usta, za liječenje artritisa ili psorijaze (svibanj, 2020). Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijevovi_docs/Kartica-za-bolesnike-verzija-1-3122.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 71 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Sandimmun Neoral 25 mg / 50 mg / 100 mg meke kapsule (veljača, 2021.). Novartis Hrvatska d.o.o. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Sandimmun-Neoral-25-mg-meke-kapsule/12402/>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 72 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Baza lijekova. Ciklosporin. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.

- 73 Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Cyclosporine (Feb, 2020). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548753/>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 74 Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F i sur. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 May;25 Suppl 2:19-27. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03992.x.
- 75 Choi CW, Kim BR, Ohn J, Youn SW. The Advantage of Cyclosporine A and Methotrexate Rotational Therapy in Long-Term Systemic Treatment for Chronic Plaque Psoriasis in a Real World Practice. *Ann Dermatol*. 2017 Feb;29(1):55-60. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.55.
- 76 Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, Augustin M. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res*. 2015 Dec;307(10):875-83. doi: 10.1007/s00403-015-1593-8.
- 77 Geller S, Xu H, Lebwahl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):363-375. doi: 10.1007/s40257-017-0337-2.
- 78 Fozza C, Dore F, Bonfigli S, Podda L, Longinotti M. Two cases of chronic lymphoproliferative disorders in psoriatic patients treated with cyclosporine: hairy cell leukemia and Waldenstrom macroglobulinemia. *Eur J Dermatol*. 2005 Jul-Aug;15(4):271-3.
- 79 Kaushik SB, Lebwahl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):27-40. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057.
- 80 Piaserico S, Conti A, Lo Console F, De Simone C, Prestinari F, Mazzotta A i sur. Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients. *Acta Derm Venereol*. 2014 May;94(3):293-7. doi: 10.2340/00015555-1719.
- 81 Di Lernia V, Stingeni L, Boccaletti V, Calzavara Pinton PG, Guarneri C, Belloni Fortina A i sur. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: A multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat*. 2016 Oct;27(5):395-8. doi: 10.3109/09546634.2015.1120852.
- 82 Dogra S, Mahajan R, Narang T, Handa S. Systemic cyclosporine treatment in severe childhood psoriasis: A retrospective chart review. *J Dermatolog Treat*. 2017 Feb;28(1):18-20. doi: 10.3109/09546634.2015.1034072.
- 83 Bulbul Baskan E, Yazici S, Tunali S, Saricaoglu H. Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016 Aug;27(4):328-31. doi: 10.3109/09546634.2015.1115813.
- 84 Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018;10:109-115. Published 2018 Feb 26. doi:10.2147/IJWH.S125784.
- 85 Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B i sur. Ciclosporin use during pregnancy. *Drug Saf*. 2013 May;36(5):279-94. doi: 10.1007/s40264-013-0034-x. P.
- 86 Heads of Medicines Agencies (CMDh). Risk Management Plans. List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product (svibanj, 2021.). Menelri. Dostupno na: <https://www.hma.eu/464.html?&L=0>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 87 European Medicines Agency (EMA). Retinoid Article-31 referral - PRAC assessment report (EMA/254364/2018). Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/retinoid-containing-medicinal-products>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 88 Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG i sur. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat*. 2017 Dec;28(8):684-696. doi: 10.1080/09546634.2017.1309349.
- 89 Gollnick HP. Oral retinoids--efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996;135 Suppl 49:6-17. doi:10.1111/j.1365-2133.1996.tb15661.x.
- 90 Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Aug;6(10):1725-34. doi: 10.1517/14656566.6.10.1725.
- 91 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sažetak opisa svojstava lijeka Neotigason 10 mg, 25 mg tvrde kapsule (veljača, 2021.). Actavis Group PTC ehf. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Neotigason-10-mg-tvrde-kapsule/13557/>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 92 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Baza lijekova. Acitretin. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 93 Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Acitretin (Nov, 2020). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548784/>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 94 Chularojanamontri L, Silpa-Archa N, Wongpraparut C, Limphoka P. Long-term safety and drug survival of acitretin in psoriasis: a retrospective observational study. *Int J Dermatol*. 2019 May;58(5):593-599. doi: 10.1111/ijd.14349.
- 95 Lin EJ, Shah VV, Reddy SP, Wu JJ. Chapter 5 – Acitretin. Editor(s): Wu JJ, Feldman SR, Lebwahl MG, Therapy for Severe Psoriasis, Elsevier, 2016, p49-62, ISBN 9780323447973. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44797-3.00005-0>.
- 96 Lee CS, Li K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(6):769-779. doi:10.1517/14740330903393732.

- 97 Bodemer AA. Chapter 73 - Psoriasis, Editor(s): Raket D, Integrative Medicine (Fourth Edition), Elsevier, 2018, p726-738.e2, ISBN 9780323358682. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00073-6>.
- 98 Chen P, Li C, Xue R, Chen H, Tian X, Zeng K i sur. Efficacy and safety of acitretin monotherapy in children with pustular psoriasis: results from 15 cases and a literature review. *J Dermatolog Treat.* 2018 Jun;29(4):353-363. doi: 10.1080/09546634.2017.1395798.
- 99 Di Lernia V, Bonamonte D, Lasagni C, Belloni Fortina A, Cambiagli S, Corazza M i sur. Effectiveness and Safety of Acitretin in Children with Plaque Psoriasis: A Multicenter Retrospective Analysis. *Pediatr Dermatol.* 2016 Sep;33(5):530-5. doi: 10.1111/pde.12940.
- 100 Liang J, Chen P, Chen H, Tian X, Wu Z, Zhang S i sur. Long-term safety and efficacy of continuous acitretin monotherapy for three children with different severe hyperkeratotic disorders in China. *J Dermatol.* 2018 Aug;45(8):1003-1008. doi: 10.1111/1346-8138.14462.
- 101 Heads of Medicines Agencies (CMDh). Risk Management Plans. List of safety concerns per approved Risk Management Plan (RMP) of active substances per product (svibanj, 2021.). Neotigason (Teva). Dostupno na: <https://www.hma.eu/464.html?&L=0>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 102 European Commission (EC). Otezla: EPAR – Product Information (lipanj, 2021.). Celgene Europe B.V. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h981.htm>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 103 European Commission (EC). Skilarence: EPAR – Product Information (listopad, 2020.). Almirall, S.A. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1201.htm>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 104 European Commission (EC). Humira: EPAR – Product Information (studenj 2020). AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h256.htm>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 105 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od teratogenosti i mogućem razvoju neuropsihijatrijskih poremećaja prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida (prosinac, 2018). Dostupno na: <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC-retinoidi.pdf>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 106 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Kontrolni popis i Izjava o razumijevanju rizika za liječnike, Kontrolni popis za ljekarnika, Kartica za bolesnika (studenj, 2018). Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Neotigason-10-mg-tvrde-kapsule/13557/>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 107 Balak DM. Fumaric acid esters in the management of psoriasis. *Psoriasis (Auckl).* 2015 Jan 5;5:9-23. doi: 10.2147/PTT.S51490.
- 108 Atwan A, Ingram JR, Abbott R, Kelson MJ, Pickles T, Bauer A, Piguat V. Oral fumaric acid esters for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 10;2015(8):CD010497. doi: 10.1002/14651858.CD010497.pub2.
- 109 European Medicines Agency (EMA). Skilarence : EPAR - Public assessment report (EMA/412737/2017). Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skilarence-epar-public-assessment-report_en.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 110 Reich K, Thaci D, Mrowietz U, Kamps A, Neureither M, Luger T. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis--a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Jul;7(7):603-11. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07120.x.
- 111 Gieselbach RJ, Muller-Hansma AH, Wijburg MT, de Bruin-Weller MS, van Oosten BW, Nieuwkamp DJ i sur. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with fumaric acid esters: a review of 19 cases. *J Neurol.* 2017 Jun;264(6):1155-1164. doi: 10.1007/s00415-017-8509-9.
- 112 Steinz K, Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. Systemic treatment with fumaric acid esters in six paediatric patients with psoriasis in a psoriasis centre. *Dermatology.* 2014;229(3):199-204. doi: 10.1159/000363103.
- 113 Balak DM, Oostveen AM, Bousema MT, Venema AW, Arnold WP, Seyger MM, Thio HB. Effectiveness and safety of fumaric acid esters in children with psoriasis: a retrospective analysis of 14 patients from The Netherlands. *Br J Dermatol.* 2013 Jun;168(6):1343-7. doi: 10.1111/bjd.12231.
- 114 Hamm H, Wilsmann-Theis D, Tsianakas A, Gambichler T, Taipale K, Lauterbach J i sur. Efficacy and safety of fumaric acid esters in young patients aged 10-17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2021 Jul;185(1):62-73. doi: 10.1111/bjd.19747.
- 115 Falkvoll S, Gerdes S, Mrowietz U. Switch of psoriasis therapy from a fumaric acid ester mixture to dimethyl fumarate monotherapy: Results of a prospective study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019 Sep;17(9):906-912. doi: 10.1111/ddg.13749.
- 116 Lijnen R, Otters E, Balak D, Thio B. Long-term safety and effectiveness of high-dose dimethylfumarate in the treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective single-blinded follow-up study. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(1):31-6. doi: 10.3109/09546634.2015.1050980.
- 117 Health Products Regulatory Authority (HPRA). Skilarence Healthcare Professional Guide (kolovoz, 2019). Dostupno na: <https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/aff99206-ace6-422c-992b-ebdca56a8ab1.pdf>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 118 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Pismo zdravstvenim radnicima o ažuriranim preporukama za lijek Tecfidera (dimetilfumarat) vezano uz slučajeve progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u stanju blage limfopenije (studenj, 2020). Dostupno na: <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC-retinoidi.pdf>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.

- 119 Sawyer LM, Cornic L, Levin LÅ, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Feb;33(2):355-366. doi: 10.1111/jdv.15277.
- 120 Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, Suhodolcan AB, Marovt M, Leskovec NK, Marko PB. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019 Jun;58(6):631-641. doi: 10.1111/ijd.14429.
- 121 Armstrong AW, Betts KA, Sundaram M, Thomason D, Signorovitch JE. Comparative efficacy and incremental cost per responder of methotrexate versus apremilast for methotrexate-naïve patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):740-746. doi:10.1016/j.jaad.2016.05.040.
- 122 Vujic I, Herman R, Sanlorenzo M i sur. Apremilast in psoriasis - a prospective real-world study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2):254-259. doi:10.1111/jdv.14598.
- 123 European Medicines Agency (EMA). Otezla: EPAR - Public assessment report (EMA/CHMP/476353/2014). Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/otezla-epar-public-assessment-report_en.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 124 Gisondi P, Girolomoni G. Apremilast in the therapy of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1763-1770. Published 2016 May 25. doi:10.2147/DDDT.S108115.
- 125 Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2017;77(4):459-472. doi:10.1007/s40265-017-0709-1.
- 126 Rosenberg A, Meyerle J. The Use of Apremilast to Treat Psoriasis During Deployment. *Mil Med*. 2017 Jul;182(7):1628-1631. doi: 10.7205/MILMED-D-17-00047.
- 127 Di Caprio R, Caiazzo G, Cacciapuoti S, Fabbrocini G, Scala E, Balato A. Safety concerns with current treatments for psoriasis in the elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Apr;19(4):523-531. doi: 10.1080/14740338.2020.1728253.
- 128 Armstrong A, Levi E. Real-World Clinical Experience With Apremilast in a Large US Retrospective Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(12):1240-1245.
- 129 Paller AS, Hong Y, Becker EM, de Lucas R, Paris M, Zhang W i sur. Pharmacokinetics and safety of apremilast in pediatric patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a phase 2 open-label study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):389-397. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.019.
- 130 Crowley J, Thaçi D, Joly P i sur. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):310-317.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.01.052.
- 131 European Medicines Agency (EMA). Otezla: EPAR - Risk-management-plan summary (travanj, 2020.). Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/otezla-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 132 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Pismo zdravstvenim raničima o novim važnim preporukama s obzirom na suicidalnu ideaciju i suicidalno ponašanje uz primjenu apremilasta (Otezla) (studen, 2016). Dostupno na: <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Otezla-DHPC.pdf>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 133 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Bioslični lijekovi u Europskoj uniji - Informativni vodič za zdravstvene radnike (listopad 2019.). Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_hr.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 134 Vulto AG, Jaquez OA. The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(suppl_4):iv14-iv29. doi: 10.1093/rheumatology/kex278.
- 135 Carrascosa JM, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018 Jun;8(2):173-194. doi: 10.1007/s13555-018-0230-9.
- 136 British Association of Dermatologists (BAD). Guidelines for biologic therapy for psoriasis. Methods, evidence and recommendations (travanj, 2017.). Dostupno na: <https://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=5835&itemtype=document>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 137 European Medicines Agency (EMA). Cimzia: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/cimzia-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 138 Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A i sur. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1890-1896. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384.
- 139 Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H, i sur. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34(11):2461-2498. doi: 10.1111/jdv.16915.
- 140 Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, i sur. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Sep;177(3):628-636. doi: 10.1111/bjd.15665.
- 141 Zhang M, Goren A, Lee S, DiBonaventura MD, Olson WH. Characterizing patients with psoriasis on injectable biologics adalimumab, etanercept, and ustekinumab: A chart review study. *J Dermatolog Treat*. 2016 Aug;27(4):339-45. doi: 10.3109/09546634.2015.1118427.

- 142 Klijn SL, van den Reek JMPA, van de Wetering G, van der Kolk A, de Jong EMGJ, Kievit W. Biologic treatment sequences for plaque psoriasis: a cost-utility analysis based on 10 years of Dutch real-world evidence from BioCAPTURE. *Br J Dermatol*. 2018 May;178(5):1181-1189. doi: 10.1111/bjd.16247.
- 143 Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2015 Nov;135(11):2641-2648. doi: 10.1038/jid.2015.206.
- 144 Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 1;21(5):1690. doi: 10.3390/ijms21051690.
- 145 Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in psoriasis. *J Dermatol*. 2018 Mar;45(3):279-286. doi: 10.1111/1346-8138.14096.
- 146 Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, Feldhamer I, Addis A, Carretero G, Ferrándiz C, Stern RS, Naldi L; Psonet Network. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):299-308.e16. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.039.
- 147 Belinchón I, Ramos JM, Carretero G, Ferrándiz C, Rivera R, Daudén E i sur; Biobadaderm Study Group. Adverse events associated with discontinuation of the biologics/classic systemic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: data from the Spanish Biologics Registry, Biobadaderm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct;31(10):1700-1708. doi: 10.1111/jdv.14314.
- 148 Carretero Hernández G, Ferrándiz C, Rivera Díaz R, Daudén Tello E, de la Cueva-Dobao P, Gómez-García FJ i sur; grupo de estudio de Biobadaderm. Description of Patients Treated with Biologic Drugs as First-Line Systemic Therapy in the BIOBADADERM Registry Between 2008 and 2016. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018 Sep;109(7):617-623. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.04.004.
- 149 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Baza lijekova. Interleukinski inhibitori. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 150 Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018 Mar;78(4):463-478. doi: 10.1007/s40265-018-0881-y.
- 151 Goll GL, Jørgensen KK, Sexton J, Olsen IC, Bolstad N, Haavardsholm EA i sur. Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial. *J Intern Med*. 2019 Jun;285(6):653-669. doi: 10.1111/joim.12880.
- 152 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Baza lijekova. Adalimumab. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 153 Leonardi C, Papp K, Strober B, Thaçi D, Warren RB, Tying S i sur. Comprehensive long-term safety of adalimumab from 18 clinical trials in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019 Jan;180(1):76-85. doi: 10.1111/bjd.17084.
- 154 Strober B, Crowley J, Langley RG, Gordon K, Menter A, Leonardi C i sur. Systematic review of the real-world evidence of adalimumab safety in psoriasis registries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Dec;32(12):2126-2133. doi: 10.1111/jdv.15203.
- 155 Menter A, Thaçi D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdel F, Arikian D i sur. Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab for Moderate to Severe Psoriasis: Results from 7-Year Interim Analysis of the ESPRIT Registry. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep;7(3):365-381. doi: 10.1007/s13555-017-0198-x.
- 156 Thaçi D, Papp K, Marcoux D, Weibel L, Pinter A, Ghislain PD i sur. Sustained long-term efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis from a randomized, double-blind, phase III study. *Br J Dermatol*. 2019 Dec;181(6):1177-1189. doi: 10.1111/bjd.18029.
- 157 Di Lernia V, Bianchi L, Guerriero C, Stingeni L, Gisondi P, Filoni A i sur. Adalimumab in severe plaque psoriasis of childhood: A multi-center, retrospective real-life study up to 52 weeks observation. *Dermatol Ther*. 2019 Nov;32(6):e13091. doi: 10.1111/dth.13091.
- 158 Piaserico S, Dapavo P, Conti A, Gisondi P, Russo FP. Adalimumab is a safe option for psoriasis patients with concomitant hepatitis B or C infection: a multicentre cohort study of 37 patients and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Nov;31(11):1853-1859. doi: 10.1111/jdv.14146.
- 159 Chiu YM, Tang CH, Hung ST, Yang YW, Fang CH, Lin HY. A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2017 May;46(3):236-240. doi: 10.1080/03009742.2016.1202318.
- 160 Johansen CB, Jimenez-Solem E, Haerskjold A, Sand FL, Thomsen SF. The Use and Safety of TNF Inhibitors during Pregnancy in Women with Psoriasis: A Review. *Int J Mol Sci*. 2018 May 3;19(5):1349. doi: 10.3390/ijms19051349.
- 161 European Medicines Agency (EMA). Humira: EPAR - Risk-management-plan summary (prosinac, 2020.). Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/humira-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 162 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Kartica podsjetnik za odrasle bolesnike (rujan, 2019). Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi_docs/Kartica-podsjetnik-za-odrasle-bolesnike-verzija-2-2747.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.

- 163 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Kartica podsjetnik za pedijatrijske bolesnike (rujan, 2019). Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi_docs/Kartica-podsjetnik-za-pedijatrijske-bolesnike-verzija-2.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 164 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Sigurnosna monografija za zdravstvene radnike (izrada: prosinac, 2016). Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/lijekovi_docs/Sigurnosna-monografija-za-zdravstvene-radnike-verzija-1.pdf. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 165 European Commission (EC). Xeljanz: EPAR – Product Information (veljača, 2020.). Pfizer Europe MA EEIG. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1178.htm>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 166 European Commission (EC). Jakavi: EPAR – Product Information (lipanj, 2021.). Novartis Europharm Limited. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h773.htm>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 167 European Commission (EC). Olumiant: EPAR – Product Information (studeni, 2020.). Eli Lilly Nederland B.V. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1170.htm>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 168 European Commission (EC). Rinvoq: EPAR – Product Information (svibanj, 2021.). AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1404.htm>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 169 Tian F, Chen Z, Xu T. Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of chronic plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2019 Jun;47(6):2342-2350. doi: 10.1177/0300060519847414.
- 170 Kuo CM, Tung TH, Wang SH, Chi CC. Efficacy and safety of tofacitinib for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Mar;32(3):355-362. doi: 10.1111/jdv.14695.
- 171 Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee JH, OPT Compare Investigators i sur. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015 Aug 8;386(9993):552-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9.
- 172 AlMutairi N, Nour T. Tofacitinib in Pediatric Psoriasis: An Open-Label Trial to Study Its Safety and Efficacy in Children. *Dermatology.* 2020;236(3):191-198. doi: 10.1159/000503062.
- 173 Valenzuela F, Korman NJ, Bissonnette R, Bakos N, Tsai TF, Harper MK i sur. Tofacitinib in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: long-term safety and efficacy in an open-label extension study. *Br J Dermatol.* 2018 Oct;179(4):853-862. doi: 10.1111/bjd.16798.
- 174 Zhang J, Tsai TF, Lee MG, Zheng M, Wang G, Jin H i sur. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci.* 2017 Oct;88(1):36-45. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.05.004.
- 175 Abe M, Nishigori C, Torii H, Ihn H, Ito K, Nagaoka M i sur. Tofacitinib for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in Japanese patients: Subgroup analyses from a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *J Dermatol.* 2017 Nov;44(11):1228-1237. doi: 10.1111/1346-8138.13956.
- 176 Dasic G, Jones T, Frajzyngier V, Rojo R, Madsen A, Valdez H. Safety signal detection and evaluation in clinical development programs: A case study of tofacitinib. *Pharmacol Res Perspect.* 2018 Feb;6(1):e00371. doi: 10.1002/prp2.371.
- 177 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti kod primjene lijeka Xeljanz (tofacitinib) u odnosu na terapiju inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) (srpanj, 2021). Dostupno na: https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC_Xeljanz_06072021.pdf. Pristupljeno 09. srpnja 2021.
- 178 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od venske tromboembolije i povećanom riziku od ozbiljnih i smrtonosnih infekcija uz primjenu lijeka Xeljanz (tofacitinib) (veljača, 2020). Dostupno na: [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-povecanom-riziku-od-venske-tromboembolije-i-povecanom-riziku-od-ozbiljnih-i-smrtonosnih-infekcija-uz-primjenu-lijeka-Xeljanz--\(tofacitinib\).pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-povecanom-riziku-od-venske-tromboembolije-i-povecanom-riziku-od-ozbiljnih-i-smrtonosnih-infekcija-uz-primjenu-lijeka-Xeljanz--(tofacitinib).pdf). Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 179 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Pismo zdravstvenim radnicima o kontraindikaciji primjene lijeka Xeljanz (tofacitinib) u dozi od 10 mg, dva puta dnevno kod bolesnika koji imaju povećani rizik od plućne embolije (svibanj, 2019). Dostupno na: <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/novosti/DHPC-Xeljanz.pdf>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 180 Ports WC, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C, Bissonnette R, Papp K. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 Jul;169(1):137-45. doi: 10.1111/bjd.12266.
- 181 Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, Feldman SR, Iversen L, Soung J i sur. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a Phase 2b randomized clinical trial. *BMC Dermatol.* 2016 Oct 3;16(1):15. doi: 10.1186/s12895-016-0051-4.
- 182 Lilly. Lilly Delivers First-Quarter 2021 Financial Results, Adjusts 2021 Financial Guidance (travanj, 2021). Dostupno na: <https://investor.lilly.com/node/44951/pdf>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.

- 183 Armstrong A, Gooderham M, Warren RB, et al. POS1042 efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective tyrosine kinase 2 (tyk2) inhibitor, compared with placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: results from the phase 3 POETYK PSO-1 study *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:795-796.
- 184 Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, i sur. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Feb 6;397(10273):487-498. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00125-2.
- 185 Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, i sur. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Feb 6;397(10273):475-486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00126-4. Erratum in: *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1182.
- 186 Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Baza lijekova. Kortikosteroidi. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 187 National Institutes of Health (NIH). Spanish Registry of Systemic Treatments in Psoriasis (Biobadaderm) (NCT02075697). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075697>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.
- 188 National Institutes of Health (NIH). PsoBest - The German Psoriasis Registry (NCT01848028). Dostupno na: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848028>. Pristupljeno 05. srpnja 2021.

8. KRATICE

ALAT (ALT)	alanin aminotransferaza
AS	ankilozantni spondilitis
ASAT (AST)	aspartat aminotransferaza
ATK	Anatomsko-Terapijsko-Kemijska klasifikacija
BMI	indeks tjelesne mase (engl. Body mass index)
BSA	skala zahvaćenosti površine tijela (engl. Body Surface Area)
cAMP	ciklički adenzin monofosfat
CB	Chronova bolest
CHMP	Povjerenstvo za humane lijekove
DHPC	pismo zdravstvenim radnicima (engl. Direct health care professional communication)
DLQI	indeks kvalitete života (engl. Dermatological Quality of Life Index)
EK	Europska komisija
EMA	Europska agencija za lijekove
EU	Europska unija
GBS	Guillain-Barré sindrom
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske
HIV	virus humane imunodeficijencije
HPA os	hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os
IL	interleukin
JAK	Janus kinaza
JIA	juvenilni idiopatski artritis
kg	kilogram
KOPB	kronična opstruktivna bolest pluća
L	litra
MACE	veliki kardiovaskularni događaji (engl. major cardiac events)
mg	miligram
mL	mililitar
MS	multipla skleroza
NO	nositelj odobrenja
OATP	organski anionski prijenosni proteini
ON	optički neuritis
PASI	indeks proširenosti i težine psorijaze (engl. Psoriasis Area and Severity Index)
PDE4	fosfodiesteraza 4
P-G	pacijent-godina
PL	uputa o lijeku
PML	multifokalna leukoencefalopatija
PRAC	Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije

PsA	psorijatični artritis
PsO	psorijaza
PSUR	periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka
PSUSA	jedinstvena EU ocjena periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka
PUVA	psoralen i UVA obasjavanje
RA	reumatoidni artritis
RH	Republika Hrvatska
RMP	Plan upravljanja rizikom (engl. Risk Management Plan)
RPLS	sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije
SmPC	sažetak opisa svojstava lijeka
TB	tuberkuloza
TNF	faktor tumorske nekroze
UK	ulcerozni kolitis
UV	ultraljubičasto
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)