

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Arava 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg leflunomida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 78 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, okrugla filmom obložena tableta s utisnutom oznakom ZBN na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leflunomid je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s:

- aktivnim reumatoidnim artritisom kao antireumatik koji modificira tijek bolesti (DMARD od engl. *disease-modifying antirheumatic drug*),
- aktivnim psorijatičnim artritisom.

Nedavno ili istodobno liječenje hepatotoksičnim ili hematotoksičnim DMARD-ima (npr. metotreksatom) može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava. Stoga uvođenje terapije leflunomidom treba pažljivo procijeniti s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika.

Osim toga, prijelaz s leflunomida na neki drugi DMARD bez provedbe postupka ispiranja ("washout") leflunomida (vidjeti dio 4.4) također može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava, čak i dulje vrijeme nakon promjene lijeka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa.

Alanin aminotransferazu (ALT) ili serumsku glutamopiruvat transferazu (SGPT) i kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu bijelu krvnu sliku i broj trombocita, mora se provjeravati istodobno i u jednakim intervalima:

- prije početka liječenja leflunomidom,
- svaka dva tjedna tijekom prvih šest mjeseci liječenja, te
- nakon toga svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

- U bolesnika s reumatoidnim artritisom: terapija leflunomidom započinje primjenom udarne doze od 100 mg jedanput na dan tijekom 3 dana. Izostanak udarne doze može smanjiti rizik od nuspojava (vidjeti dio 5.1).

Preporučena doza održavanja je 10 do 20 mg leflunomida jedanput na dan, ovisno o težini (aktivnosti) bolesti.

- U bolesnika s psorijatičnim artritisom: liječenje leflunomidom započinje primjenom udarne doze od 100 mg jedanput na dan tijekom 3 dana.
Preporučena doza održavanja je 20 mg leflunomida jedanput na dan (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak obično počinje nakon 4 do 6 tjedana, a stanje se može poboljšavati sljedećih 4 do 6 mjeseci.

Nema preporuka za prilagodbu doze u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijencijom.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Arava se ne preporučuje bolesnicima mlađima od 18 godina, jer djelotvornost i sigurnost primjene kod juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA) nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1 i 5.2).

Način primjene

Arava tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine. Istodobno uzimanje s hranom ne ometa apsorpciju leflunomida.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost (osobito u slučaju ranijeg Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, multifornog eritema) na djelatnu tvar, na glavni aktivni metabolit teriflunomid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom.
- Bolesnici s teškim stanjima imunodeficijencije, npr. AIDS.
- Bolesnici sa značajno oštećenom funkcijom koštane srži ili izraženom anemijom, leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom, koje nisu uzrokovane reumatoidnim ili psorijatičnim artritisom.
- Bolesnici s ozbiljnim infekcijama (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom zbog nedostatnih kliničkih iskustava za tu skupinu bolesnika.
- Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. kod nefrotskog sindroma.
- Trudnice i žene reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja leflunomidom i nakon njega, sve dok je koncentracija aktivnog metabolita u plazmi veća od 0,02 mg/l (vidjeti dio 4.6). Prije liječenja leflunomidom mora se isključiti trudnoća.
- Dojilje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne preporučuje se istodobna primjena hepatotoksičnih ili hematotoksičnih DMARD-a (npr. metotreksata).

Aktivni metabolit leflunomida, A771726, ima dugi poluvijek, obično od 1 do 4 tjedna. Ozbiljne

nuspojave (npr. hepatotoksičnost, hematotoksičnost ili alergijske reakcije; vidjeti u nastavku teksta) mogu se javiti čak i nakon prestanka liječenja leflunomidom. Stoga, pri pojavi tih toksičnosti ili potrebe za brzim uklanjanjem A771726 iz organizma zbog bilo kojeg drugog razloga treba obaviti postupak ispiranja ("washout"). Ako je klinički neophodno, postupak se može ponoviti.

Za postupak ispiranja i ostale preporučene aktivnosti u slučaju željene ili neplanirane trudnoće vidjeti dio 4.6.

Jetrene reakcije

Rijetki slučajevi teškog oštećenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, zabilježeni su tijekom liječenja leflunomidom. Većina slučajeva pojavila se tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Često su istodobno primjenjivani drugi hepatotoksični lijekovi. Najvažnije je strogo se pridržavati preporučenih kontrola.

ALT (SGPT) se mora provjeriti prije početka liječenja leflunomidom te u jednakim razmacima kao i kompletnu krvnu sliku, odnosno, svaka dva tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga svakih 8 tjedana.

Kad se ALT (SGPT) poveća 2 do 3 puta u odnosu na gornju granicu normale, može se razmotriti smanjenje doze s 20 mg na 10 mg, a vrijednosti se moraju kontrolirati jednom na tjedan. Ako dvostruko veća koncentracija ALT (SGPT) u odnosu na gornju granicu normale potraje ili ako se ALT poveća više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normale, liječenje leflunomidom valja prekinuti i započeti postupak ispiranja ("washout"). Preporučuje se kontrola jetrenih enzima nakon prekida liječenja sve dok se njihova razina ne normalizira.

Zbog mogućnosti dodatnog hepatotoksičnog učinka tijekom liječenja leflunomidom preporučuje se izbjegavati uzimanje alkohola.

Kako se aktivni metabolit leflunomida, A771726, snažno veže za proteine u plazmi i uklanja metaboliziranjem u jetri i sekrecijom putem žuči, u bolesnika s hipoproteinemijom očekuje se povećanje koncentracije A771726 u plazmi. Arava je kontraindicirana u bolesnika s teškom hipoproteinemijom ili oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.3).

Hematološke reakcije

Uz određivanje vrijednosti ALT, prije početka liječenja leflunomidom valja načiniti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom i trombocitima, a zatim to ponavljati svaka 2 tjedna u prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga svakih 8 tjedana.

U bolesnika s postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom, kao i u bolesnika s oštećenom funkcijom koštane srži ili rizikom od supresije koštane srži, povećan je rizik od pojave hematoloških poremećaja. Ako se ti učinci pojave, treba razmotriti postupak ispiranja ("washout") (vidjeti nastavak teksta) kako bi se smanjila koncentracija A771726 u plazmi.

U slučaju teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, treba prekinuti liječenje lijekom Arava i bilo kojim istodobno primijenjenim mijelosupresivnim lijekom te početi postupak ispiranja leflunomida.

Kombinacija s ostalim načinima liječenja

Do sada u randomiziranim ispitivanjima nije ispitivana primjena leflunomida s antimalaricima koji se koriste za reumatske bolesti (npr. klorokin i hidroksiklorokin), intramuskularno ili peroralno primijenjenim solima zlata, D-penicilaminom, azatioprinom te ostalim imunosupresivnim lijekovima uključujući inhibitore faktora nekroze tumora alfa (s izuzetkom metotreksata, vidjeti dio 4.5). Nije poznat rizik povezan s kombiniranom terapijom, posebice u dugotrajnoj primjeni. Kako takvo liječenje

može uzrokovati dodatnu, pa čak i sinergističku toksičnost (npr. hepatotoksičnost ili hematotoksičnost), ne preporučuje se kombinacija s drugim DMARD-ima (npr. metotreksatom).

Istodobna primjena teriflunomida s leflunomidom se ne preporučuje, s obzirom da je leflunomid ishodišni spoj teriflunomida.

Prijelaz na druge načine liječenja

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

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

Kožne reakcije

U slučaju pojave ulceroznog stomatitisa primjenu leflunomida treba prekinuti.

Vrlo rijetki slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS) zabilježeni su u bolesnika koji su liječeni leflunomidom. Čim se pojave reakcije na koži i/ili sluznici koje izazivaju sumnju na teške nuspojave, uzimanje lijeka Arava ili bilo kojeg dodatnog lijeka treba prekinuti i odmah započeti postupak ispiranja leflunomida. U tim je slučajevima neophodno potpuno ispiranje lijeka, a ponovno uzimanje leflunomida je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Pustularna psorijaza i pogoršanje psorijaze prijavljeni su nakon primjene leflunomida. Može se razmotriti prestanak liječenja, uzimajući u obzir sadašnje stanje bolesti, kao i prošlost bolesti.

Tijekom terapije leflunomidom u bolesnika se mogu pojaviti ulkusi na koži. Ako se sumnja na ulkus kože povezan s leflunomidom ili ako ulkusi perzistiraju unatoč odgovarajućoj terapiji, treba razmotriti prekid terapije leflunomidom i potpuni postupak ispiranja. Odluka o nastavku primjene leflunomida nakon pojave kožnih ulkusa treba biti temeljena na kliničkoj procjeni adekvatnog zacjeljivanja rana.

Infekcije

Poznato je da lijekovi s imunosupresivnim svojstvima, poput leflunomida, mogu povećati osjetljivost bolesnika na infekcije, uključujući oportunističke infekcije. Infekcije mogu biti teže prirode i stoga može biti potrebno rano i intenzivno liječenje. U slučaju pojave teških nekontroliranih infekcija može biti potrebno prekinuti primjenu leflunomida i započeti postupak ispiranja, kako je opisano u nastavku teksta.

Rijetki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) zabilježeni su u bolesnika koji su dobivali leflunomid uz druge imunosupresive.

Prije početka liječenja za sve bolesnike potrebno je utvrditi imaju li aktivnu ili neaktivnu („latentnu“) tuberkulozu, prema lokalnim preporukama. To može uključivati povijest bolesti, mogući prethodni kontakt s tuberkulozom i/ili prikladnu metodu probira kao što je rentgensko snimanje pluća, tuberkulinski test i/ili test otpuštanja interferona gama, ovisno o primjenjivosti. Liječnici koji propisuju lijek moraju biti upozoreni na rizik od lažno negativnog rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika. Bolesnici s tuberkulozom u anamnezi moraju biti pažljivo praćeni zbog mogućnosti reaktivacije infekcije.

Respiratorne reakcije

Za vrijeme liječenja leflunomidom zabilježena je intersticijska plućna bolest, kao i rijetki slučajevi plućne hipertenzije (vidjeti dio 4.8). Rizik od njihove pojave može biti povećan u bolesnika s intersticijskom plućnom bolesti u anamnezi. Intersticijska plućna bolest može imati smrtni ishod, a smrt može nastupiti iznenada tijekom liječenja leflunomidom.

Plućni simptomi, kao što su kašalj i dispneja, mogu biti razlogom za prekid liječenja i provođenje odgovarajućih daljnjih pretraga.

Periferna neuropatija

Slučajevi periferne neuropatije zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali lijek Arava. Stanje se popravilo u većine bolesnika nakon prekida terapije lijekom Arava. Međutim, zabilježene su velike razlike u krajnjem ishodu, odnosno u nekih se bolesnika neuropatija povukla dok su drugi imali trajne simptome. Rizik od periferne neuropatije može biti povećan u bolesnika starijih od 60 godina, onih koji istodobno uzimaju neurotoksične lijekove ili u bolesnika s dijabetesom. Ako se u bolesnika koji uzima lijek Arava pojavi periferna neuropatija, treba razmotriti prestanak terapije lijekom Arava i provođenje postupka eliminacije lijeka (vidjeti dio 4.4).

Kolitis

Kolitis, uključujući mikroskopski kolitis, prijavljen je u bolesnika liječenih leflunomidom. U bolesnika koji primaju terapiju leflunomidom, a u kojih je prisutan neobjašnjiv kronični proljev potrebno je provesti odgovarajuće dijagnostičke postupke.

Krvni tlak

Krvni tlak mora se izmjeriti prije početka liječenja leflunomidom te periodički nakon toga.

Planiranje obitelji (preporuke za muškarce)

Bolesnici muškog spola moraju biti svjesni da mogu biti posrednici u pojavi fetalne toksičnosti. Tijekom liječenja leflunomidom potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju.

Nema specifičnih podataka da bi liječenje muškaraca moglo uzrokovati pojavu fetalne toksičnosti. Nisu, međutim, provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se procijenio taj rizik. Kako bi se mogući rizik sveo na najmanju moguću mjeru, muškarci koji žele biti očevi trebaju razmotriti prekid liječenja leflunomidom te uzimati kolestiramin u dozi od 8 g tri puta na dan tijekom 11 dana ili 50 g aktivnog ugljena u prahu četiri puta na dan tijekom 11 dana.

U oba se slučaja tek tada prvi put mjeri koncentracija A771726 u plazmi. Nakon toga koncentracija A771726 u plazmi mora se ponovo utvrditi nakon intervala od najmanje 14 dana. Ako je u oba slučaja koncentracija u plazmi manja od 0,02 mg/l, a nakon stanke od najmanje 3 mjeseca, rizik od fetalne toksičnosti vrlo je malen.

Postupak ispiranja („washout“)

Daje se 8 g kolestiramina 3 puta na dan. Alternativno, daje se 50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan. Potpuno ispiranje postiže se obično za 11 dana. Trajanje postupka može se promijeniti ovisno o kliničkim ili laboratorijskim varijablama.

Laktoza

Arava sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Interferencija pri utvrđivanju razina ioniziranog kalcija

Mjerenje razina ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti kod liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivnim metabolitom leflunomida) ovisno o vrsti korištenog analizatora ioniziranog kalcija (npr. analizator plina u krvi). Stoga, potrebno je preispitati vjerodostojnost opaženih smanjenih razina ioniziranog kalcija u bolesnika koji se liječe leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju dvojbenih mjerenja preporučuje se utvrđivanje ukupne koncentracije kalcija u serumu korigiranog za albumin.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Više nuspojava može se pojaviti u slučaju nedavne ili istodobne primjene hepatotoksičnih ili hematotoksičnih lijekova ili kad se nakon primjene takvih lijekova leflunomid primjenjuje bez perioda ispiranja (vidjeti upute o kombinaciji s ostalim lijekovima, dio 4.4). Stoga se preporučuje pažljivija kontrola jetrenih enzima i hematoloških parametara u početnoj fazi nakon promjene načina liječenja.

Metotreksat

U manjem ispitivanju (n=30) istodobne primjene leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg na tjedan) opaženo je povišenje jetrenih enzima od 2 do 3 puta u 5 od 30 bolesnika. Sve su se povišene vrijednosti smanjile, u 2 bolesnika koji su nastavili istodobno uzimati oba lijeka i u 3 bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid. Više nego trostruko povećanje vrijednosti zabilježeno je u drugih 5 bolesnika. Sve su se te vrijednosti smanjile, u 2 bolesnika koji su nastavili istodobno uzimati oba lijeka i u 3 bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid.

U bolesnika s reumatoidnim artritismom nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg na tjedan).

Cijepljenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti cijepljenja za vrijeme liječenja leflunomidom. Ne preporučuje se, međutim, cijepljenje živim atenuiranim cjepivima. Kad se razmatra primjena živih atenuiranih cjepiva nakon prekida liječenja lijekom Leflunomide Winthrop, potrebno je uzeti u obzir dugi poluvijek leflunomida.

Varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi

Prijavljeni su slučajevi povećanog protrombinskog vremena, kada su se istodobno primjenjivali leflunomid i varfarin. Farmakodinamička interakcija s varfarinom primjećena je za A771726 u kliničkom farmakološkom ispitivanju (vidjeti ispod). Stoga, kada se varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi primjenjuju istodobno s leflunomidom, preporučuje se pomno praćenje i nadzor internacionalnog normaliziranog omjera (engl. international normalised ratio, INR).

NSAIL/Kortikosteroidi

Bolesnici koji već uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i/ili kortikosteroide mogu ih nastaviti uzimati nakon uvođenja leflunomida u liječenje.

Učinak drugih lijekova na leflunomid:

Kolestiramin ili aktivni ugljen

Preporučuje se da se bolesnici koji uzimaju leflunomid ne liječe kolestiraminom ili aktivnim ugljenom u prahu jer oni uzrokuju brzo i značajno smanjenje koncentracije A771726 (aktivnog metabolita leflunomida; vidjeti dio 5.) u plazmi. Pretpostavlja se da se taj mehanizam zasniva na prekidu enterohepatičke recirkulacije i/ili gastrointestinalne dijalize A771726.

CYP450 inhibitori i induktori

In vitro ispitivanja inhibicije u ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju da su citokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 i 3A4 uključeni u metabolizam leflunomida. U in vivo ispitivanjima interakcija s leflunomidom i cimetidinom (nespecifičnim slabim inhibitorom citokroma P450 (CYP)) nije opažen značajan utjecaj na izloženost A771726. Nakon istodobne primjene pojedinačne doze leflunomida u osoba koje su primale višestruke doze rifampicina (nespecifičnog induktora citokroma P450), vršne koncentracije A771726 porasle su za 40%, dok se vrijednost AUC nije značajno promijenila. Nije jasan mehanizam tog učinka.

Učinak leflunomida na druge lijekove:

Oralni kontraceptivi

U ispitivanju u kojem se zdravim ženama leflunomid davao istodobno s trifaznim oralnim kontraceptivima koji su sadržavali 30 µg etinilestradiola nije zabilježena smanjena kontracepcijska aktivnost pilule, dok je farmakokinetika A771726 bila u predviđenim rasponima. Farmakokinetička interakcija s oralnim kontraceptivima primjećena je za A771726 (vidjeti ispod).

Sljedeća farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja interakcija provedena su za A771726 (glavni aktivni metabolit leflunomida). Budući da se slične interakcije među lijekovima ne mogu isključiti za leflunomid u preporučenim dozama, sljedeći rezultati ispitivanja i preporuke moraju se razmotriti u bolesnika liječenih leflunomidom:

Učinak na repaglinid (CYP2C8 supstrat)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,7 odnosno 2,4 puta) za repaglinid, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor CYP2C8 in vivo. Stoga, preporučuje se praćenje bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji se metaboliziraju uz CYP2C8, kao što su repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili roziglitazon, zbog moguće povećane izloženosti lijeku.

Učinak na kofein (CYP1A2 supstrat)

Ponovljene doze A771726 smanjile su prosječnu C_{max} i AUC kofeina (CYP1A2 supstrat) za 18%, odnosno za 55%, što ukazuje da bi A771726 mogao biti slabi induktor CYP1A2 in vivo. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju uz CYP1A2 (kao što su duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) moraju oprezno koristiti tijekom liječenja leflunomidom, budući da može doći do smanjenja djelotvornosti ovih lijekova.

Učinak na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT 3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,43 odnosno 1,54 puta) za cefaklor, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor OAT3 in vivo. Stoga, preporučuje se oprez kod istodobne primjene leflunomida sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

Učinak na supstrate BCRP (protein za rezistenciju na karcinom dojke, engl. Breast Cancer Resistance Protein) i/ili supstrate organskog anionskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (2,65 odnosno 2,51 puta) za rosuvastatin, nakon ponovljenih doza A771726. Međutim, nije zabilježen očiti utjecaj ovog povećanja izloženosti rosuvastatinu u plazmi na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Ako se koriste zajedno, doza rosuvastatina ne smije prijeći 10 mg jedanput dnevno. Za ostale supstrate BCRP (npr. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) i OATP porodice, osobito inhibitore HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), istodobna primjena se također mora provoditi uz oprez. Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog znakova i simptoma pretjerane izloženosti lijekovima i potrebno je razmotriti smanjenje doze tih lijekova.

Učinak na oralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiol i 0,15 mg levonorgestrel)

Zabilježeno je povećanje prosječne Cmax i AUC0-24 (1,58 odnosno 1,54 puta) za etinilestradiol i povećanje prosječne Cmax i AUC0-24 (1,33 odnosno 1,41 puta) za levonorgestrel, nakon ponovljenih doza A771726. Iako se ne očekuje negativan utjecaj ove interakcije na djelotvornost oralnih kontraceptiva, potrebno je razmotriti vrstu terapije oralnim kontraceptivima.

Učinak na varfarin (CYP2C9 supstrat)

Ponovljene doze A771726 nisu imale učinak na farmakokinetiku S-varfarina, što ukazuje da A771726 nije niti inhibitor ni induktor CYP2C9. Ipak, primjećeno je 25%-tno smanjenje vršne vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR) kod istodobne primjene A771726 s varfarinom, u usporedbi s monoterapijom varfarinom. Stoga, kod istodobne primjene varfarina, preporučuje se pomno praćenje i nadzor INR-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sumnja se da aktivni metabolit leflunomida, A771726, uzrokuje teške defekte novorođenčeta kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Arava je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do 2 godine nakon liječenja (vidjeti „razdoblje čekanja“ u nastavku teksta) ili do 11 dana nakon liječenja (vidjeti skraćeno pod "period ispiranja" u nastavku teksta).

Bolesnice treba savjetovati da u slučaju kašnjenja menstruacije ili sumnje na trudnoću obavezno odmah obavijeste liječnika zbog provođenja testa na trudnoću. Ako je test pozitivan, liječnik mora razgovarati s bolesnicom o riziku za trudnoću. Naime, brzo smanjenje koncentracije aktivnog metabolita leflunomida u krvi uvođenjem u nastavku opisanog postupka eliminacije lijeka pri prvom kašnjenju menstruacije može smanjiti rizik za fetus.

U manjem prospektivnom ispitivanju u žena (n=64) koje su neplanirano ostale u drugom stanju dok su uzimale leflunomid u trajanju od ne više od tri tjedna nakon začeća i nakon postupka eliminacije lijeka nisu zabilježene značajne razlike (p=0,13) u cjelokupnoj stopi većih strukturnih oštećenja (5,4%) u odnosu na bilo koju od komparativnih skupina (4,2% u bolesnih žena [n=108] i 4,2% u zdravih trudnica [n=78]).

Za žene koje se liječe leflunomidom, a planiraju trudnoću, preporučuje se jedan od sljedećih postupaka kako bi se osiguralo da fetus ne bude izložen toksičnim koncentracijama A771726 (ciljna koncentracija niža od 0,02 mg/l):

Razdoblje čekanja

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

Nakon dvogodišnjeg čekanja koncentracija A771726 mjeri se prvi put. Nakon toga, koncentracija A771726 u plazmi ponovno se mora izmjeriti nakon najmanje 14 dana. Ako su obje koncentracije niže od 0,02 mg/l, ne očekuje se teratogeni rizik.

Za dodatne informacije o ispitivanju uzorka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7.).

Ispiranje („washout“ postupak)

Nakon prekida uzimanja leflunomida treba primijeniti:

- kolestiramin 8 g tri puta na dan tijekom 11 dana

- alternativno, 50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan tijekom 11 dana

Međutim, nakon primjene bilo kojeg od navedenih postupaka ispiranja, potrebno je provjeriti koncentraciju u plazmi na osnovi 2 testa provedena u razmaku od najmanje 14 dana i uz razdoblje čekanja od najmanje mjesec i pol između prvog nalaza koncentracije u plazmi niže od 0,02 mg/l i začeća.

Ženama reproduktivne dobi treba reći da moraju proći 2 godine od prekida liječenja do moguće trudnoće. Ako nije moguće čekati 2 godine uz odgovarajuću kontracepciju, preporučuje se profilaktički započeti postupak ispiranja.

Kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona. Stoga se kontracepcija oralnim kontraceptivima ne može smatrati pouzdanom tijekom postupka ispiranja u kojem se primjenjuje kolestiramin ili aktivni ugljen u prahu. Preporučuje se primjena alternativnih metoda kontracepcije.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazuju da se leflunomid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Dojilje, stoga, ne smiju uzimati leflunomid.

Plodnost

Rezultati ispitivanja plodnosti na životinjama nisu pokazali učinak na mušku i žensku plodnost, ali primijećeni su štetni učinci na reproduktivnim organima mužjaka u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U slučaju pojave nuspojava, poput omaglice, može biti oslabljena bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja. U tim slučajevima bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom primjene leflunomida su: blagi porast krvnog tlaka, leukopenija, parestezija, glavobolja, omaglica, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u abdomenu, pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapularni osip), pruritus, suha koža, tenosinovitis, povećanje CPK, anoreksija, gubitak težine (obično beznačajan), astenija, blage alergijske reakcije i porast jetrenih parametara (transaminaze (osobito ALT), manje često gama-GT, alkalna fosfataza, bilirubin).

Klasifikacija očekivane učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Rijetko: teške infekcije, uključujući sepsu, koja može biti smrtonosna

Kao i druge tvari s imunosupresivnim potencijalom, leflunomid može povećati osjetljivost na infekcije, uključujući i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4). Stoga i ukupna incidencija infekcija također može porasti (osobito rinitisa, bronhitisa i pneumonije).

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Neki od imunosupresivnih lijekova mogu povećati rizik od pojave tumora, osobito limfoproliferativnih poremećaja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija (leukociti > 2 g/l).
Manje često: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti < 100 g/l).
Rijetko: pancitopenija (vjerojatno povezana s antiproliferativnim mehanizmom djelovanja), leukopenija (leukociti < 2 g/l), eozinofilija
Vrlo rijetko: agranulocitoza

Nedavno, istodobno ili naknadno uzimanje potencijalno mijelotoksičnih lijekova može povećati rizik od takvih hematoloških učinaka.

Poremećaji imunološkog sustava

Često: blage alergijske reakcije
Vrlo rijetko: teške anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: povećanje CPK
Manje često: hipokalijemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija
Rijetko: povećanje LDH
Nepoznato: hipouricemija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost

Poremećaji živčanog sustava

Često: parestezije, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija

Srčani poremećaji

Često: blagi porast krvnog tlaka
Rijetko: izraziti porast krvnog tlaka

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Rijetko: intersticijska plućna bolest (uključujući intersticijski pneumonitis), koja može biti smrtonosna
Nepoznato: plućna hipertenzija

Poremećaji probavnog sustava

Često: kolitis, uključujući mikroskopski kolitis poput limfocitnog kolitisa, kolagenog kolitisa, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u abdomenu
Manje često: poremećaji okusa
Vrlo rijetko: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuč

Često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (transaminaze [posebno ALT], rjeđe gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)
Rijetko: hepatitis, žutica/kolestaza
Vrlo rijetko: teško oštećenje jetre poput zatajenja jetre i akutne hepatičke nekroze koja može imati smrtni ishod

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapularni osip), pruritus, suha koža
Manje često: urtikarija
Vrlo rijetko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Nepoznato: kožni eritemski lupus, pustularna psorijaza ili pogoršanje psorijaze, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), ulkus kože

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: tenosinovitis
Manje često: ruptura tetive

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: zatajenje bubrega

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato: granično (reverzibilno) smanjenje koncentracije spermija, ukupnog broja spermija i brze progresivne pokretljivosti

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: anoreksija, gubitak težine (obično beznačajan), astenija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje izvješća o kroničnom predoziranju bolesnika koji su uzimali lijek Arava u dozama do pet puta većima od preporučene dnevne doze, kao i izvješća o akutnom predoziranju u odraslih i djece. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja nije bilo nuspojava. Nuspojave u skladu sa sigurnosnim profilom leflunomida bile su: bol u abdomenu, mučnina, proljev, povišene vrijednosti jetrenih enzima, anemija, leukopenija, pruritus i osip.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja ili toksičnosti preporučuje se kolestiramin ili aktivni ugljen kako bi se ubrzala eliminacija. Kolestiramin u dozi od 8 g primijenjen oralno tri puta tijekom 24 sata u tri zdrava dobrovoljca smanjio je koncentraciju A771726 u plazmi za približno 40% u 24 sata te za 49% do 65% u 48 sati.

Primjenom aktivnog ugljena (prašak pripremljen kao suspenzija) oralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati tijekom 24 sata) smanjila se koncentracija aktivnog metabolita A771726 za 37% u roku od 24 sata i za 48% u roku od 48 sati.

Navedeni postupci ispiranja mogu se ponoviti ako je klinički potrebno.

Ispitivanja s hemodijalizom i kroničnom ambulantnom peritonealnom dijalizom upućuju da se A771726, primarni metabolit leflunomida, ne može dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA13.

Farmakologija u ljudi

Leflunomid je antireumatik s antiproliferativnim svojstvima koji modificira tijek bolesti.

Farmakologija u životinja

Leflunomid je učinkovit na životinjskim modelima artritisa i ostalih autoimunih bolesti te transplantacije, uglavnom ako se primjenjuje u fazi senzibilizacije. Ima imunomodulirajuća/ imunosupresivna svojstva, djeluje antiproliferativno i ima protuupalna svojstva. Leflunomid pokazuje najbolje zaštitne učinke na životinjskim modelima u autoimunim bolestima kad se primjenjuje u ranoj fazi progresije bolesti.

In vivo se brzo i gotovo potpuno metabolizira u A771726, koji je aktivan *in vitro* te se smatra odgovornim za terapijski učinak.

Mehanizam djelovanja

A771726, aktivni metabolit leflunomida, inhibira humani enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHODH) i djeluje antiproliferativno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost leflunomida u liječenju reumatoidnog artritisa pokazala se u 4 kontrolirana ispitivanja (1 u fazi II i 3 u fazi III). U ispitivanju faze II, YU203, 402 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom dobivala su placebo (n=102), leflunomid 5 mg/dan (n=95), 10 mg/dan (n=101) ili 25 mg/dan (n=104). Liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Svi bolesnici koji su uzimali leflunomid u ispitivanjima faze III počeli su s dozom od 100 mg tijekom 3 dana.

U ispitivanju MN301, 358 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom uzimalo je leflunomid 20 mg/dan (n=133), sulfasalazin 2 g/dan (n=133) ili placebo (n=92). Liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Ispitivanje MN303 bilo je neobavezan slijepi 6-mjesečni nastavak ispitivanja MN301 bez placeba, što je rezultiralo 12-mjesečnom usporedbom leflunomida i sulfasalazina.

U ispitivanju MN302 bilo je 999 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji su primali leflunomid 20 mg/dan (n=501) ili metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n=498). Folati su nadoknađivani prema potrebi i uzimalo ih je samo 10% bolesnika. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

U ispitivanju US301 482 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom primala su leflunomid 20 mg/dan (n=182), metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n=182), ili placebo (n=118). Svi bolesnici primali su 1 mg folata dvaput na dan. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

Leflunomid u dozi od najmanje 10 mg na dan (10 do 25 mg u ispitivanju YU203, 20 mg u ispitivanjima MN301 i US301) bio je statistički značajno bolji u odnosu na placebo u smanjivanju znakova i simptoma reumatoidnog artritisa u sva 3 placebom kontrolirana ispitivanja. Stope terapijskog odgovora prema kriterijima Američkog udruženja reumatologa (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) u ispitivanju YU203 iznosile su 27,7% za placebo, 31,9% za 5 mg/dan, 50,5% za 10 mg/dan i 54,5% za 25 mg/dan. U ispitivanjima faze III terapijske stope prema ACR-u bile su 54,6% za leflunomid 20 mg/dan naspram 28,6% za placebo (ispitivanje MN301), odnosno 49,4% naspram 26,3% (ispitivanje US301). Nakon 12 mjeseci aktivnog liječenja stopa odgovora prema ACR-u u bolesnika koji su primali leflunomid bila je 52,3% (ispitivanja MN301/303), 50,5% (ispitivanje

MN302) i 49,4% (ispitivanje US301) u usporedbi s 53,8% (ispitivanja MN301/303) u bolesnika koji su primali sulfasalazin te 64,8% (ispitivanje MN302) i 43,9% (ispitivanje US301) u bolesnika koji su primali metotreksat. U ispitivanju MN302 leflunomid je bio značajno manje učinkovit od metotreksata. Međutim, u ispitivanju US301 nisu zabilježene statistički značajne razlike između leflunomida i metotreksata u vrijednostima primarne djelotvornosti. Nije bilo značajnih razlika između leflunomida i sulfasalazina (ispitivanje MN301). Terapijski učinak leflunomida bio je očigledan nakon mjesec dana, a stabiliziran nakon 3 do 6 mjeseci, što se nastavilo u daljnjem tijeku liječenja.

Randomiziranim, dvostruko slijepim, neinferiornim ispitivanjem paralelnih skupina uspoređivala se relativna djelotvornost dviju različitih dnevnih doza održavanja leflunomida, odnosno 10 i 20 mg. Iz dobivenih rezultata moglo se zaključiti da je djelotvornost doze održavanja od 20 mg na dan bolja, dok je sigurnosni profil bolji kod doze održavanja od 10 mg na dan.

Pedijatrijska populacija

Leflunomid je ispitivan u jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju na 94 bolesnika (47 po skupini) s poliarтикуlarnim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa. Bolesnici su bili u dobi između 3 i 17 godina, imali su aktivni poliarтикуlarni oblik juvenilnog reumatoidnog artritisa, bez obzira na tip nastupa bolesti, i do tada nisu primali metotreksat ili leflunomid. U ovom su se ispitivanju udarna doza i doza održavanja leflunomida zasnivale na 3 kategorije tjelesne težine: < 20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Nakon 16 tjedana liječenja razlika u poboljšanju stanja JRA prema definiciji poboljšanja (engl. *Definition of Improvement*, DOI) bila je statistički značajna u korist metotreksata, s vrijednošću DOI $\geq 30\%$ ($p=0,02$). U bolesnika u kojih je zabilježen odgovor na liječenje on se održao kroz 48 tjedana (vidjeti dio 4.2).

Čini se da je obrazac pojavljivanja štetnih događaja leflunomida i metotreksata sličan, ali doza primijenjena u lakših ispitanika dovela je do relativno slabe izloženosti (vidjeti dio 5.2). Iz tih podataka nije moguće preporučiti učinkovitu i sigurnu dozu.

Psorijatični artritis

Djelotvornost lijeka Arava u liječenju psorijatičnog artritisa pokazala se u jednom kontroliranom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju 3L01 na 188 bolesnika s psorijatičnim artritisom. Liječeni su dozom od 20 mg/dan, a liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Leflunomid u dozi od 20 mg na dan pokazao je superiornost u smanjenju simptoma artritisa u odnosu na placebo u bolesnika s psorijatičnim artritisom: do 6. je mjeseca prema kriterijima za procjenu terapijskog odgovora kod psorijatičnog artritisa (engl. *Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria*, PsARC) na liječenje odgovorilo 59% bolesnika u skupini liječenoj leflunomidom i 29,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$). Učinak leflunomida na poboljšanje funkcionalne sposobnosti i smanjenje kožnih lezija bio je skroman.

Ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

U randomiziranom ispitivanju ocijenjena je stopa klinički djelotvornog odgovora u bolesnika s ranim stadijem reumatoidnog artritisa koji prethodno nisu uzimali DMARD ($n=121$). Bolesnici su podijeljeni u dvije paralelne skupine i dobivali su ili 20 mg ili 100 mg leflunomida tijekom prva tri dana dvostruko slijepog ispitivanja. Nakon početnog razdoblja uslijedilo je otvoreno ispitivanje doze održavanja u trajanju od tri mjeseca, tijekom kojeg su obje skupine dobivale leflunomid u dozi od 20 mg na dan. Nije zabilježen porast cjelokupne koristi u ispitivanoj populaciji koja je dobivala udarnu dozu. Sigurnosni podaci dobiveni za obje skupine bili su konzistentni s poznatim sigurnosnim profilom leflunomida, ali je incidencija gastrointestinalnih poremećaja i povišenih jetrenih enzima bila viša u bolesnika koji su primali udarnu dozu od 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Leflunomid se brzo metabolizira u aktivni metabolit, A771726, prvim prolaskom kroz stijenku crijeva i jetru (otvaranje prstena). U ispitivanjima radioaktivno obilježenog ^{14}C -leflunomida u tri zdrava dobrovoljca nije otkriven nepromijenjeni leflunomid u plazmi, mokraći ni stolici. U ostalim ispitivanjima rijetko je zabilježena koncentracija nepromijenjenog leflunomida u plazmi (izmjerena u

ng/ml). Jedini otkriveni radioaktivno obilježeni metabolit u plazmi bio je A771726. Taj je metabolit odgovoran za gotovo svu *in vivo* aktivnost lijeka Arava.

Apsorpcija

Prema podacima iz istraživanja s ^{14}C , najmanje 82% do 95% doze se apsorbira. Vrijeme do postizanja vršne koncentracije A771726 u plazmi jako varira. Vršna koncentracija u plazmi može se pojaviti od 1 do 24 sata nakon jednokratne primjene. Leflunomid se može uzimati s hranom jer se opseg apsorpcije uz hranu može usporediti s onim kad se lijek uzima natašte. Zbog veoma dugog poluvijeka A771726 (približno 2 tjedna) u kliničkim je ispitivanjima primjenjivana udarna doza od 100 mg tijekom 3 dana kako bi se ubrzalo postizanje koncentracija A771726 u stanju dinamičke ravnoteže. Procjenjuje se da bi bez takve udarne doze lijek bilo potrebno uzimati skoro dva mjeseca kako bi se postiglo stanje dinamičke ravnoteže koncentracija lijeka u plazmi. U ispitivanjima višekratnih doza u bolesnika s reumatoidnim artritisom farmakokinetički parametri A771726 bili su linearni u rasponu doza od 5 do 25 mg. U tim ispitivanjima klinički učinak bio je usko povezan s koncentracijom A771726 u plazmi i dnevnom dozom leflunomida. Pri dozi od 20 mg/dan prosječna koncentracija A771726 u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 35 $\mu\text{g/ml}$. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kumulira se oko 33 do 35 puta više nego kod primjene jedne doze.

Distribucija

U ljudskoj se plazmi A771726 značajno veže za proteine plazme (albumin). Nevezana frakcija A771726 iznosi oko 0,62%. Vezanje A771726 je linearno u rasponu terapijskih koncentracija. Vezanje A771726 blago je smanjeno i varijabilnije u plazmi bolesnika s reumatoidnim artritisom ili kroničnom insuficijencijom bubrega. Ekstenzivnim vezanjem za proteine A771726 može istisnuti ostale lijekove koji se u velikoj mjeri vežu za proteine plazme. Međutim, u *in vitro* ispitivanjima interakcija s varfarinom kod vezanja za proteine plazme nisu zabilježene interakcije pri klinički relevantnim koncentracijama. Slična ispitivanja pokazala su da ibuprofen i diklofenak ne istiskuju A771726, dok je nevezana frakcija A771726 povećana 2 do 3 puta u prisutnosti tolbutamida. A771726 istiskuje ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ali se nevezana frakcija tih lijekova povećava za samo 10% do 50%. Nema indicija da su ti učinci klinički značajni. Zbog ekstenzivnog vezanja za bjelancevine A771726 ima mali prividni volumen distribucije (oko 11 litara). Nema preferencijalnog preuzimanja u eritrocitima.

Biotransformacija

Leflunomid se metabolizira u jedan glavni (A771726) i više manjih metabolita, uključujući TFMA (4-trifluorometilanilin). Metaboličku biotransformaciju leflunomida u A771726 i naknadni metabolizam A771726 ne kontrolira samo jedan enzim, a pokazalo se da se odvija u mikrosomalnim i citosolnim staničnim dijelovima. Ispitivanja interakcija s cimetidinom (nespecifični inhibitor citokroma P450) i rifampicinom (nespecifični induktor citokroma P450) pokazuju da *in vivo* CYP enzimi u metabolizmu leflunomida sudjeluju tek u manjoj mjeri.

Eliminacija

Eliminacija A771726 je spora i karakterizirana je prividnim klirensom od oko 31 ml/sat. Poluvijek eliminacije u bolesnika iznosi približno 2 tjedna. Nakon primjene radioaktivno obilježenog leflunomida, radioaktivnost se u jednakoj mjeri pojavila u stolici, vjerojatno eliminacijom putem žuči, i u mokraći. A771726 se još mogao otkriti u mokraći i stolici 36 dana nakon primjene jedne doze. Glavni metaboliti u mokraći bili su glukuronidi proizašli iz leflunomida (uglavnom u uzorcima od 0 do 24 sata) i derivati oksanilne kiseline A771726. Glavna komponenta u stolici bio je A771726.

Zabilježeno je da peroralna primjena suspenzije aktivnog ugljika ili kolestiramina u ljudi ubrzava i značajno povećava brzinu eliminacije A771726 i smanjuje njegovu koncentraciju u plazmi (vidjeti dio 4.9). Smatra se da se taj učinak postiže gastrointestinalnom dijalizom i/ili prekidom enterohepatičke recirkulacije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Jednu oralnu dozu od 100 mg leflunomida primila su 3 hemodijalizirana bolesnika i 3 bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (CAPD). Farmakokinetika A771726 u bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi bila je slična onoj u zdravih dobrovoljaca. Znatno brža eliminacija A771726 zapažena je u hemodijaliziranih bolesnika, što nije bilo povezano s ekstrakcijom lijeka u dijalizat.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema raspoloživih podataka o liječenju bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Aktivni metabolit A771726 ekstenzivno se veže za proteine u plazmi, a uklanja se jetrenim metabolizmom te izlučuje putem žuči. Jetrena disfunkcija može utjecati na te procese.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika A771726 nakon peroralne primjene leflunomida ispitivana je u 73 pedijatrijska bolesnika u dobi od 3 do 17 godina s poliartikularnim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA). Rezultati populacijske farmakokinetičke analize tih ispitivanja pokazuju da su pedijatrijski bolesnici tjelesne težine ≤ 40 kg imali smanjenu sistemska izloženost (mjerenu s C_{ss}) A771726 u odnosu na odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Podaci o farmakokinetici u starijih bolesnika (> 65 godina) ograničeni su, ali odgovaraju farmakokinetici u mlađih odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost leflunomida, primijenjenog oralno i intraperitonealno, ispitivana je na miševima i štakorima. Ponavljana oralna primjena leflunomida na miševima do tri mjeseca, štakorima i psima do 6 mjeseci te majmunima do jednog mjeseca pokazala je da je toksičnost najočitija na koštanoj srži, krvi, gastrointestinalnom sustavu, koži, slezeni, timusu i limfnim čvorovima. Glavni učinci bili su anemija, leukopenija, smanjen broj trombocita i panmijelopatija i oni pokazuju osnovni način djelovanja tog spoja (inhibicija sinteze DNK). U štakora i pasa nađena su Heinzova tjelešca i/ili Howell-Jolly tjelešca. Ostali učinci zabilježeni na srcu, jetri, rožnici i respiratornom sustavu mogu se objasniti pojavom infekcije povezane s imunosupresijom. Toksičnost u životinja zabilježena je pri primjeni doza koje odgovaraju terapijskim dozama u ljudi.

Leflunomid nije pokazao mutageno djelovanje. Međutim, sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilnilin) uzrokovao je klastogenost i točkaste mutacije *in vitro*, dok su nedostatne informacije o njegovom potencijalu izazivanja tog učinka *in vivo*.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora leflunomid nije pokazivao kancerogeni potencijal. U ispitivanjima karcinogenosti u miševa zabilježena je povećana incidencija malignog limfoma u mužjaka koji su primali najviše doze, što se pripisuje imunosupresivnom djelovanju leflunomida. U ženki miševa zabilježena je povećana incidencija (ovisna o dozi) bronhioloalveolarnih adenoma i karcinoma pluća. Nije sigurno jesu li ti nalazi u miševa značajni za kliničku primjenu leflunomida.

Leflunomid nije pokazao antigena svojstva na životinjskim modelima. Leflunomid je bio embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića pri dozama u terapijskom rasponu za ljude te je izazvao štetne učinke na reproduktivnim organima mužjaka pri istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza. Fertilitet nije bila smanjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob

povidon (E1201)

krospovidon (E1202)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat (E470b)

laktoza hidrat

Ovojnica tablete:

talk (E553b)

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 8000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blister: Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočica: Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister: Aluminij/aluminij blister. Veličine pakiranja: 30 i 100 filmom obloženih tableta.

Bočica: Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) širokog grla, volumena 100 ml, sa zatvaračem s navojem s ugrađenim spremnikom za sredstvo za sušenje, koja sadrži 30 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt na Majni

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/118/001-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. rujna 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 2. rujna 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZIV LIJEKA

Arava 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 20 mg leflunomida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 72 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žućkasta do oker filmom obložena tableta u obliku trokuta, s utisnutom oznakom ZBO na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leflunomid je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s:

- aktivnim reumatoidnim artritisom kao antireumatik koji modificira tijek bolesti (DMARD od engl. *disease-modifying antirheumatic drug*),
- aktivnim psorijatičnim artritisom.

Nedavno ili istodobno liječenje hepatotoksičnim ili hematotoksičnim DMARD-ima (npr. metotreksatom) može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava. Stoga uvođenje terapije leflunomidom treba pažljivo procijeniti s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika.

Osim toga, prijelaz s leflunomida na neki drugi DMARD bez provedbe postupka ispiranja ("washout") leflunomida (vidjeti dio 4.4) također može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava, čak i dulje vrijeme nakon promjene lijeka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa.

Alanin aminotransferazu (ALT) ili serumsku glutamopiruvat transferazu (SGPT) i kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu bijelu krvnu sliku i broj trombocita, mora se provjeravati istodobno i u jednakim intervalima:

- prije početka liječenja leflunomidom,
- svaka dva tjedna tijekom prvih šest mjeseci liječenja, te
- nakon toga svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

- U bolesnika s reumatoidnim artritisom: terapija leflunomidom započinje primjenom udarne doze od 100 mg jedanput na dan tijekom 3 dana. Izostanak udarne doze može smanjiti rizik od nuspojava (vidjeti dio 5.1).

Preporučena doza održavanja je 10 do 20 mg leflunomida jedanput na dan, ovisno o težini (aktivnosti) bolesti.

- U bolesnika s psorijatičnim artritisom: liječenje leflunomidom započinje primjenom udarne doze od 100 mg jedanput na dan tijekom 3 dana.
Preporučena doza održavanja je 20 mg leflunomida jedanput na dan (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak obično počinje nakon 4 do 6 tjedana, a stanje se može poboljšavati sljedećih 4 do 6 mjeseci.

Nema preporuka za prilagodbu doze u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijencijom.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Arava se ne preporučuje bolesnicima mlađima od 18 godina, jer djelotvornost i sigurnost primjene kod juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA) nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1 i 5.2).

Način primjene

Arava tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine. Istodobno uzimanje s hranom ne ometa apsorpciju leflunomida.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost, (osobito u slučaju ranijeg Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, multifornog eritema) na djelatnu tvar, na glavni aktivni metabolit teriflunomid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom.
- Bolesnici s teškim stanjima imunodeficijencije, npr. AIDS.
- Bolesnici sa značajno oštećenom funkcijom koštane srži ili izraženom anemijom, leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom, koje nisu uzrokovane reumatoidnim ili psorijatičnim artritisom.
- Bolesnici s ozbiljnim infekcijama (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom zbog nedostatnih kliničkih iskustava za tu skupinu bolesnika.
- Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. kod nefrotskog sindroma.
- Trudnice i žene reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja leflunomidom i nakon njega, sve dok je koncentracija aktivnog metabolita u plazmi veća od 0,02 mg/l (vidjeti dio 4.6). Prije liječenja leflunomidom mora se isključiti trudnoća.
- Dojilje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne preporučuje se istodobna primjena hepatotoksičnih ili hematotoksičnih DMARD-a (npr. metotreksata).

Aktivni metabolit leflunomida, A771726, ima dugi poluvijek, obično od 1 do 4 tjedna. Ozbiljne nuspojave (npr. hepatotoksičnost, hematotoksičnost ili alergijske reakcije; vidjeti u nastavku teksta) mogu se javiti čak i nakon prestanka liječenja leflunomidom. Stoga, pri pojavi tih toksičnosti ili potrebe za brzim uklanjanjem A771726 iz organizma zbog bilo kojeg drugog razloga treba obaviti postupak ispiranja ("washout"). Ako je klinički neophodno, postupak se može ponoviti.

Za postupak ispiranja i ostale preporučene aktivnosti u slučaju željene ili neplanirane trudnoće vidjeti dio 4.6.

Jetrene reakcije

Rijetki slučajevi teškog oštećenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, zabilježeni su tijekom liječenja leflunomidom. Većina slučajeva pojavila se tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Često su istodobno primjenjivani drugi hepatotoksični lijekovi. Najvažnije je strogo se pridržavati preporučenih kontrola.

ALT (SGPT) se mora provjeriti prije početka liječenja leflunomidom te u jednakim razmacima kao i kompletnu krvnu sliku, odnosno, svaka dva tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga svakih 8 tjedana.

Kad se ALT (SGPT) poveća 2 do 3 puta u odnosu na gornju granicu normale, može se razmotriti smanjenje doze s 20 mg na 10 mg, a vrijednosti se moraju kontrolirati jednom na tjedan. Ako dvostruko veća koncentracija ALT (SGPT) u odnosu na gornju granicu normale potraje ili ako se ALT poveća više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normale, liječenje leflunomidom valja prekinuti i započeti postupak ispiranja ("washout"). Preporučuje se kontrola jetrenih enzima nakon prekida liječenja sve dok se njihova razina ne normalizira.

Zbog mogućnosti dodatnog hepatotoksičnog učinka tijekom liječenja leflunomidom preporučuje se izbjegavati uzimanje alkohola.

Kako se aktivni metabolit leflunomida, A771726, snažno veže za proteine u plazmi i uklanja metaboliziranjem u jetri i sekrecijom putem žuči, u bolesnika s hipoproteinemijom očekuje se povećanje koncentracije A771726 u plazmi. Arava je kontraindicirana u bolesnika s teškom hipoproteinemijom ili oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.3).

Hematološke reakcije

Uz određivanje vrijednosti ALT, prije početka liječenja leflunomidom valja načiniti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom i trombocitima, a zatim to ponavljati svaka 2 tjedna u prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga svakih 8 tjedana.

U bolesnika s postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom, kao i u bolesnika s oštećenom funkcijom koštane srži ili rizikom od supresije koštane srži, povećan je rizik od pojave hematoloških poremećaja. Ako se ti učinci pojave, treba razmotriti postupak ispiranja („washout“) (vidjeti nastavak teksta) kako bi se smanjila koncentracija A771726 u plazmi.

U slučaju teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, treba prekinuti liječenje lijekom Arava i bilo kojim istodobno primijenjenim mijelosupresivnim lijekom te početi postupak ispiranja leflunomida.

Kombinacija s ostalim načinima liječenja

Do sada u randomiziranim ispitivanjima nije ispitivana primjena leflunomida s antimalaricima koji se koriste za reumatske bolesti (npr. klorokin i hidroklorokin), intramuskularno ili peroralno primijenjenim solima zlata, D-penicilaminom, azatioprinom te ostalim imunosupresivnim lijekovima uključujući inhibitore faktora nekroze tumora alfa (s izuzetkom metotreksata, vidjeti dio 4.5). Nije poznat rizik povezan s kombiniranom terapijom, posebice u dugotrajnoj primjeni. Kako takvo liječenje

može uzrokovati dodatnu, pa čak i sinergističku toksičnost (npr. hepatotoksičnost ili hematotoksičnost), ne preporučuje se kombinacija s drugim DMARD-ima (npr. metotreksatom).

Istodobna primjena teriflunomida s leflunomidom se ne preporučuje, s obzirom da je leflunomid ishodišni spoj teriflunomida.

Prijelaz na druge načine liječenja

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

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

Kožne reakcije

U slučaju pojave ulceroznog stomatitisa primjenu leflunomida treba prekinuti.

Vrlo rijetki slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS) zabilježeni su u bolesnika koji su liječeni leflunomidom. Čim se pojave reakcije na koži i/ili sluznici koje izazivaju sumnju na teške nuspojave, uzimanje lijeka Arava ili bilo kojeg dodatnog lijeka treba prekinuti i odmah započeti postupak ispiranja leflunomida. U tim je slučajevima neophodno potpuno ispiranje lijeka, a ponovno uzimanje leflunomida je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Pustularna psorijaza i pogoršanje psorijaze prijavljeni su nakon primjene leflunomida. Može se razmotriti prestanak liječenja, uzimajući u obzir sadašnje stanje bolesti, kao i prošlost bolesti.

Tijekom terapije leflunomidom u bolesnika se mogu pojaviti ulkusi na koži. Ako se sumnja na ulkus kože povezan s leflunomidom ili ako ulkusi perzistiraju unatoč odgovarajućoj terapiji, treba razmotriti prekid terapije leflunomidom i potpuni postupak ispiranja. Odluka o nastavku primjene leflunomida nakon pojave kožnih ulkusa treba biti temeljena na kliničkoj procjeni adekvatnog zacjeljivanja rana.

Infekcije

Poznato je da lijekovi s imunosupresivnim svojstvima, poput leflunomida, mogu povećati osjetljivost bolesnika na infekcije, uključujući oportunističke infekcije. Infekcije mogu biti teže prirode i stoga može biti potrebno rano i intenzivno liječenje. U slučaju pojave teških nekontroliranih infekcija može biti potrebno prekinuti primjenu leflunomida i započeti postupak ispiranja, kako je opisano u nastavku teksta.

Rijetki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) zabilježeni su u bolesnika koji su dobivali leflunomid uz druge imunosupresive.

Prije početka liječenja za sve bolesnike potrebno je utvrditi imaju li aktivnu ili neaktivnu („latentnu“) tuberkulozu, prema lokalnim preporukama. To može uključivati povijest bolesti, mogući prethodni kontakt s tuberkulozom i/ili prikladnu metodu probira kao što je rentgensko snimanje pluća, tuberkulinski test i/ili test otpuštanja interferona gama, ovisno o primjenjivosti. Liječnici koji propisuju lijek moraju biti upozoreni na rizik od lažno negativnog rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika. Bolesnici s tuberkulozom u anamnezi moraju biti pažljivo praćeni zbog mogućnosti reaktivacije infekcije.

Respiratorne reakcije

Za vrijeme liječenja leflunomidom zabilježena je intersticijska plućna bolest, kao i rijetki slučajevi plućne hipertenzije (vidjeti dio 4.8). Rizik od njihove pojave može biti povećan u bolesnika s intersticijskom plućnom bolesti u anamnezi. Intersticijska plućna bolest može imati smrtni ishod, a smrt može nastupiti iznenada tijekom liječenja leflunomidom.

Plućni simptomi, kao što su kašalj i dispneja, mogu biti razlogom za prekid liječenja i provođenje odgovarajućih daljnjih pretraga.

Periferna neuropatija

Slučajevi periferne neuropatije zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali lijek Arava. Stanje se popravilo u većine bolesnika nakon prekida terapije lijekom Arava. Međutim, zabilježene su velike razlike u krajnjem ishodu, odnosno u nekih se bolesnika neuropatija povukla dok su drugi imali trajne simptome. Rizik od periferne neuropatije može biti povećan u bolesnika starijih od 60 godina, onih koji istodobno uzimaju neurotoksične lijekove ili u bolesnika s dijabetesom. Ako se u bolesnika koji uzima lijek Arava pojavi periferna neuropatija, treba razmotriti prestanak terapije lijekom Arava i provođenje postupka eliminacije lijeka (vidjeti dio 4.4).

Kolitis

Kolitis, uključujući mikroskopski kolitis, prijavljen je u bolesnika liječenih leflunomidom. U bolesnika koji primaju terapiju leflunomidom, a u kojih je prisutan neobjašnjiv kronični proljev potrebno je provesti odgovarajuće dijagnostičke postupke.

Krvni tlak

Krvni tlak mora se izmjeriti prije početka liječenja leflunomidom te periodički nakon toga.

Planiranje obitelji (preporuke za muškarce)

Bolesnici muškog spola moraju biti svjesni da mogu biti posrednici u pojavi fetalne toksičnosti. Tijekom liječenja leflunomidom potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju.

Nema specifičnih podataka da bi liječenje muškaraca moglo uzrokovati pojavu fetalne toksičnosti. Nisu, međutim, provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se procijenio taj rizik. Kako bi se moguć rizik sveo na najmanju moguću mjeru, muškarci koji žele biti očevi trebaju razmotriti prekid liječenja leflunomidom te uzimati kolestiramin u dozi od 8 g tri puta na dan tijekom 11 dana ili 50 g aktivnog ugljena u prahu četiri puta na dan tijekom 11 dana.

U oba se slučaja tek tada prvi put mjeri koncentracija A771726 u plazmi. Nakon toga koncentracija A771726 u plazmi mora se ponovo utvrditi nakon intervala od najmanje 14 dana. Ako je u oba slučaja koncentracija u plazmi manja od 0,02 mg/l, a nakon stanke od najmanje 3 mjeseca, rizik od fetalne toksičnosti vrlo je malen.

Postupak ispiranja („washout“)

Daje se 8 g kolestiramina 3 puta na dan. Alternativno, daje se 50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan. Potpuno ispiranje postiže se obično za 11 dana. Trajanje postupka može se promijeniti ovisno o kliničkim ili laboratorijskim varijablama.

Laktoza

Arava sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Interferencija pri utvrđivanju razina ioniziranog kalcija

Mjerenje razina ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti kod liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivnim metabolitom leflunomida) ovisno o vrsti korištenog

analizatora ioniziranog kalcija (npr. analizator plina u krvi). Stoga, potrebno je preispitati vjerodostojnost opaženih smanjenih razina ioniziranog kalcija u bolesnika koji se liječe leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju dvojbene mjerenja preporučuje se utvrđivanje ukupne koncentracije kalcija u serumu korigiranog za albumin.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Više nuspojava može se pojaviti u slučaju nedavne ili istodobne primjene hepatotoksičnih ili hematotoksičnih lijekova ili kad se nakon primjene takvih lijekova leflunomid primjenjuje bez perioda ispiranja (vidjeti upute o kombinaciji s ostalim lijekovima, dio 4.4). Stoga se preporučuje pažljivija kontrola jetrenih enzima i hematoloških parametara u početnoj fazi nakon promjene načina liječenja.

Metotreksat

U manjem ispitivanju (n=30) istodobne primjene leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg na tjedan) opaženo je povišenje jetrenih enzima od 2 do 3 puta u 5 od 30 bolesnika. Sve su se povišene vrijednosti smanjile, u 2 bolesnika koji su nastavili istodobno uzimati oba lijeka i u 3 bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid. Više nego trostruko povećanje vrijednosti zabilježeno je u drugih 5 bolesnika. Sve su se te vrijednosti smanjile, u 2 bolesnika koji su nastavili istodobno uzimati oba lijeka i u 3 bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid.

U bolesnika s reumatoidnim artritismom nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg na tjedan).

Cijepljenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti cijepljenja za vrijeme liječenja leflunomidom. Ne preporučuje se, međutim, cijepljenje živim atenuiranim cjepivima. Kad se razmatra primjena živih atenuiranih cjepiva nakon prekida liječenja lijekom Leflunomide Winthrop, potrebno je uzeti u obzir dugi poluvijek leflunomida.

Varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi

Prijavljeni su slučajevi povećanog protrombinskog vremena, kada su se istodobno primjenjivali leflunomid i varfarin. Farmakodinamička interakcija s varfarinom primjećena je za A771726 u kliničkom farmakološkom ispitivanju (vidjeti ispod). Stoga, kada se varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi primjenjuju istodobno s leflunomidom, preporučuje se pomno praćenje i nadzor internacionalnog normaliziranog omjera (engl. international normalised ratio, INR).

NSAIL/Kortikosteroidi

Bolesnici koji već uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i/ili kortikosteroide mogu ih nastaviti uzimati nakon uvođenja leflunomida u liječenje.

Učinak drugih lijekova na leflunomid:

Kolestiramin ili aktivni ugljen

Preporučuje se da se bolesnici koji uzimaju leflunomid ne liječe kolestiraminom ili aktivnim ugljenom u prahu jer oni uzrokuju brzo i značajno smanjenje koncentracije A771726 (aktivnog metabolita leflunomida; vidjeti dio 5.) u plazmi. Pretpostavlja se da se taj mehanizam zasniva na prekidu enterohepatičke recirkulacije i/ili gastrointestinalne dijalize A771726.

CYP450 inhibitori i induktori

In vitro ispitivanja inhibicije u ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju da su citokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 i 3A4 uključeni u metabolizam leflunomida. U in vivo ispitivanjima interakcija s leflunomidom i cimetidinom (nespecifičnim slabim inhibitorom citokroma P450 (CYP) nije opažen značajan utjecaj na izloženost A771726. Nakon istodobne primjene pojedinačne doze leflunomida u osoba koje su primale višestruke doze rifampicina (nespecifičnog induktora citokroma P450), vršne koncentracije A771726 porasle su za 40%, dok se vrijednost AUC nije značajno promijenila. Nije jasan mehanizam tog učinka.

Učinak leflunomida na druge lijekove:

Oralni kontraceptivi

U ispitivanju u kojem se zdravim ženama leflunomid davao istodobno s trifaznim oralnim kontraceptivima koji su sadržavali 30 µg etinilestradiola nije zabilježena smanjena kontracepcijska aktivnost pilule, dok je farmakokinetika A771726 bila u predviđenim rasponima. Farmakokinetička interakcija s oralnim kontraceptivima primjećena je za A771726 (vidjeti ispod).

Sljedeća farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja interakcija provedena su za A771726 (glavni aktivni metabolit leflunomida). Budući da se slične interakcije među lijekovima ne mogu isključiti za leflunomid u preporučenim dozama, sljedeći rezultati ispitivanja i preporuke moraju se razmotriti u bolesnika liječenih leflunomidom:

Učinak na repaglinid (CYP2C8 supstrat)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,7 odnosno 2,4 puta) za repaglinid, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Stoga, preporučuje se praćenje bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji se metaboliziraju uz CYP2C8, kao što su repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili roziglitazon, zbog moguće povećane izloženosti lijeku.

Učinak na kofein (CYP1A2 supstrat)

Ponovljene doze A771726 smanjile su prosječnu C_{max} i AUC kofeina (CYP1A2 supstrat) za 18%, odnosno za 55%, što ukazuje da bi A771726 mogao biti slabi induktor CYP1A2 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju uz CYP1A2 (kao što su duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) moraju oprezno koristiti tijekom liječenja leflunomidom, budući da može doći do smanjenja djelotvornosti ovih lijekova.

Učinak na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT 3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,43 odnosno 1,54 puta) za cefaklor, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor OAT3 *in vivo*. Stoga, preporučuje se oprez kod istodobne primjene leflunomida sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

Učinak na supstrate BCRP (protein za rezistenciju na karcinom dojke, engl. Breast Cancer Resistance Protein) i/ili supstrate organskog anionskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (2,65 odnosno 2,51 puta) za rosuvastatin, nakon ponovljenih doza A771726. Međutim, nije zabilježen očiti utjecaj ovog povećanja izloženosti rosuvastatinu u plazmi na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Ako se koriste zajedno, doza rosuvastatina ne smije prijeći 10 mg jedanput dnevno. Za ostale supstrate BCRP (npr. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) i OATP porodice, osobito inhibitore HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), istodobna primjena se također mora provoditi uz oprez. Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog znakova i simptoma pretjerane izloženosti lijekovima i potrebno je razmotriti smanjenje doze tih lijekova.

Učinak na oralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiol i 0,15 mg levonorgestrel)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC₀₋₂₄ (1,58 odnosno 1,54 puta) za etinilestradiol i povećanje prosječne C_{max} i AUC₀₋₂₄ (1,33 odnosno 1,41 puta) za levonorgestrel, nakon ponovljenih doza A771726. Iako se ne očekuje negativan utjecaj ove interakcije na djelotvornost oralnih kontraceptiva, potrebno je razmotriti vrstu terapije oralnim kontraceptivima.

Učinak na varfarin (CYP2C9 supstrat)

Ponovljene doze A771726 nisu imale učinak na farmakokinetiku S-varfarina, što ukazuje da A771726 nije niti inhibitor ni induktor CYP2C9. Ipak, primjećeno je 25%-tno smanjenje vršne vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR) kod istodobne primjene A771726 s varfarinom, u usporedbi s monoterapijom varfarinom. Stoga, kod istodobne primjene varfarina, preporučuje se pomno praćenje i nadzor INR-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sumnja se da aktivni metabolit leflunomida, A771726, uzrokuje teške defekte novorođenčeta kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Arava je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do 2 godine nakon liječenja (vidjeti „razdoblje čekanja“ u nastavku teksta) ili do 11 dana nakon liječenja (vidjeti skraćeno pod "period ispiranja" u nastavku teksta).

Bolesnice treba savjetovati da u slučaju kašnjenja menstruacije ili sumnje na trudnoću obavezno odmah obavijeste liječnika zbog provođenja testa na trudnoću. Ako je test pozitivan, liječnik mora razgovarati s bolesnicom o riziku za trudnoću. Naime, brzo smanjenje koncentracije aktivnog metabolita leflunomida u krvi uvođenjem u nastavku opisanog postupka eliminacije lijeka pri prvom kašnjenju menstruacije može smanjiti rizik za fetus.

U manjem prospektivnom ispitivanju u žena (n=64) koje su neplanirano ostale u drugom stanju dok su uzimale leflunomid u trajanju od ne više od tri tjedna nakon začeća i nakon postupka eliminacije lijeka nisu zabilježene značajne razlike ($p=0,13$) u cjelokupnoj stopi većih strukturnih oštećenja (5,4%) u odnosu na bilo koju od komparativnih skupina (4,2% u bolesnih žena [n=108] i 4,2% u zdravih trudnica [n=78]).

Za žene koje se liječe leflunomidom, a planiraju trudnoću, preporučuje se jedan od sljedećih postupaka kako bi se osiguralo da fetus ne bude izložen toksičnim koncentracijama A771726 (ciljna koncentracija niža od 0,02 mg/l):

Razdoblje čekanja

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

Nakon dvogodišnjeg čekanja koncentracija A771726 mjeri se prvi put. Nakon toga, koncentracija A771726 u plazmi ponovno se mora izmjeriti nakon najmanje 14 dana. Ako su obje koncentracije niže od 0,02 mg/l, ne očekuje se teratogeni rizik.

Za dodatne informacije o ispitivanju uzorka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7.).

Ispiranje („washout“ postupak)

Nakon prekida uzimanja leflunomida treba primijeniti:

- kolestiramin 8 g tri puta na dan tijekom 11 dana
- alternativno, 50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan tijekom 11 dana

Međutim, nakon primjene bilo kojeg od navedenih postupaka ispiranja potrebno je provjeriti koncentraciju u plazmi na osnovi 2 testa provedena u razmaku od najmanje 14 dana i uz razdoblje čekanja od najmanje mjesec i pol između prvog nalaza koncentracije u plazmi niže od 0,02 mg/l i začeća.

Ženama reproduktivne dobi treba reći da moraju proći 2 godine od prekida liječenja do moguće trudnoće. Ako nije moguće čekati 2 godine uz odgovarajuću kontracepciju, preporučuje se profilaktički započeti postupak ispiranja.

Kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona. Stoga se kontracepcija oralnim kontraceptivima ne može smatrati pouzdanom tijekom postupka ispiranja u kojem se primjenjuje kolestiramin ili aktivni ugljen u prahu. Preporučuje se primjena alternativnih metoda kontracepcije.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazuju da se leflunomid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Dojilje, stoga, ne smiju uzimati leflunomid.

Plodnost

Rezultati ispitivanja plodnosti na životinjama nisu pokazali učinak na mušku i žensku plodnost, ali primijećeni su štetni učinci na reproduktivnim organima mužjaka u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U slučaju pojave nuspojava, poput omaglice, može biti oslabljena bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja. U tim slučajevima bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom primjene leflunomida su: blagi porast krvnog tlaka, leukopenija, parestezija, glavobolja, omaglica, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u abdomenu, pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapularni osip), pruritus, suha koža, tenosinovitis, povećanje CPK, anoreksija, gubitak težine (obično beznačajan), astenija, blage alergijske reakcije i porast jetrenih parametara (transaminaze (osobito ALT), manje često gama-GT, alkalna fosfataza, bilirubin).

Klasifikacija očekivane učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Rijetko: teške infekcije, uključujući sepsu, koja može biti smrtonosna

Kao i druge tvari s imunosupresivnim potencijalom, leflunomid može povećati osjetljivost na infekcije, uključujući i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4). Stoga i ukupna incidencija infekcija također može porasti (osobito rinitisa, bronhitisa i pneumonije).

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Neki od imunosupresivnih lijekova mogu povećati rizik od pojave tumora, osobito limfoproliferativnih poremećaja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija (leukociti > 2 g/l).
Manje često: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti < 100 g/l).
Rijetko: pancitopenija (vjerojatno povezana s antiproliferativnim mehanizmom djelovanja), leukopenija (leukociti < 2 g/l), eozinofilija
Vrlo rijetko: agranulocitoza

Nedavno, istodobno ili naknadno uzimanje potencijalno mijelotoksičnih lijekova može povećati rizik od takvih hematoloških učinaka.

Poremećaji imunološkog sustava

Često: blage alergijske reakcije
Vrlo rijetko: teške anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: povećanje CPK
Manje često: hipokalijemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija
Rijetko: povećanje LDH
Nepoznato: hipouricemija

Psijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost

Poremećaji živčanog sustava

Često: parestezije, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija

Srčani poremećaji

Često: blagi porast krvnog tlaka
Rijetko: izraziti porast krvnog tlaka

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: intersticijska plućna bolest (uključujući intersticijski pneumonitis), koja može biti smrtonosna
Nepoznato: plućna hipertenzija

Poremećaji probavnog sustava

Često: kolitis, uključujući mikroskopski kolitis poput limfocitnog kolitisa, kolagenog kolitisa, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u abdomenu
Manje često: poremećaji okusa
Vrlo rijetko: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuč

Često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (transaminaze [posebno ALT], rjeđe gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)
Rijetko: hepatitis, žutica/kolestaza
Vrlo rijetko: teško oštećenje jetre poput zatajenja jetre i akutne hepatičke nekroze koja može imati smrtni ishod

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapularni osip), pruritus, suha koža
Manje često: urtikarija

Vrlo rijetko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Nepoznato: kožni eritemski lupus, pustularna psorijaza ili pogoršanje psorijaze, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), ulkus kože

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: tenosinovitis
Manje često: ruptura tetive

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: zatajenje bubrega

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato: granično (reverzibilno) smanjenje koncentracije spermija, ukupnog broja spermija i brze progresivne pokretljivosti

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: anoreksija, gubitak težine (obično beznačajan), astenija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje izvješća o kroničnom predoziranju bolesnika koji su uzimali lijek Arava u dozama do pet puta većima od preporučene dnevne doze, kao i izvješća o akutnom predoziranju u odraslih i djece. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja nije bilo nuspojava. Nuspojave u skladu sa sigurnosnim profilom leflunomida bile su: bol u abdomenu, mučnina, proljev, povišene vrijednosti jetrenih enzima, anemija, leukopenija, pruritus i osip.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja ili toksičnosti preporučuje se kolestiramin ili aktivni ugljen kako bi se ubrzala eliminacija. Kolestiramin u dozi od 8 g primijenjen oralno tri puta tijekom 24 sata u tri zdrava dobrovoljca smanjio je koncentraciju A771726 u plazmi za približno 40% u 24 sata te za 49% do 65% u 48 sati.

Primjenom aktivnog ugljena (prašak pripremljen kao suspenzija) oralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati tijekom 24 sata) smanjila se koncentracija aktivnog metabolita A771726 za 37% u roku od 24 sata i za 48% u roku od 48 sati.

Navedeni postupci ispiranja mogu se ponoviti ako je klinički potrebno.

Ispitivanja s hemodijalizom i kroničnom ambulantnom peritonealnom dijalizom upućuju da se A771726, primarni metabolit leflunomida, ne može dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA13.

Farmakologija u ljudi

Leflunomid je antireumatik s antiproliferativnim svojstvima koji modificira tijek bolesti.

Farmakologija u životinja

Leflunomid je učinkovit na životinjskim modelima artritisa i ostalih autoimunih bolesti te transplantacije, uglavnom ako se primjenjuje u fazi senzibilizacije. Ima imunomodulirajuća/ imunosupresivna svojstva, djeluje antiproliferativno i ima protuupalna svojstva. Leflunomid pokazuje najbolje zaštitne učinke na životinjskim modelima u autoimunim bolestima kad se primjenjuje u ranoj fazi progresije bolesti.

In vivo se brzo i gotovo potpuno metabolizira u A771726, koji je aktivan *in vitro* te se smatra odgovornim za terapijski učinak.

Mehanizam djelovanja

A771726, aktivni metabolit leflunomida, inhibira humani enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHODH) i djeluje antiproliferativno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost leflunomida u liječenju reumatoidnog artritisa pokazala se u 4 kontrolirana ispitivanja (1 u fazi II i 3 u fazi III). U ispitivanju faze II, YU203, 402 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom dobivala su placebo (n=102), leflunomid 5 mg/dan (n=95), 10 mg/dan (n=101) ili 25 mg/dan (n=104). Liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Svi bolesnici koji su uzimali leflunomid u ispitivanjima faze III počeli su s dozom od 100 mg tijekom 3 dana.

U ispitivanju MN301, 358 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom uzimalo je leflunomid 20 mg/dan (n=133), sulfasalazin 2 g/dan (n=133) ili placebo (n=92). Liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Ispitivanje MN303 bilo je neobavezan slijepi 6-mjesečni nastavak ispitivanja MN301 bez placeba, što je rezultiralo 12-mjesečnom usporedbom leflunomida i sulfasalazina.

U ispitivanju MN302 bilo je 999 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji su primali leflunomid 20 mg/dan (n=501) ili metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n=498). Folati su nadoknađivani prema potrebi i uzimalo ih je samo 10% bolesnika. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

U ispitivanju US301 482 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom primala su leflunomid 20 mg/dan (n=182), metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n=182), ili placebo (n=118). Svi bolesnici primali su 1 mg folata dvaput na dan. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

Leflunomid u dozi od najmanje 10 mg na dan (10 do 25 mg u ispitivanju YU203, 20 mg u ispitivanjima MN301 i US301) bio je statistički značajno bolji u odnosu na placebo u smanjivanju znakova i simptoma reumatoidnog artritisa u sva 3 placebom kontrolirana ispitivanja. Stope terapijskog odgovora prema kriterijima Američkog udruženja reumatologa (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) u ispitivanju YU203 iznosile su 27,7% za placebo, 31,9% za 5 mg/dan, 50,5% za 10 mg/dan i 54,5% za 25 mg/dan. U ispitivanjima faze III terapijske stope prema ACR-u bile su 54,6% za leflunomid 20 mg/dan naspram 28,6% za placebo (ispitivanje MN301), odnosno 49,4% naspram 26,3% (ispitivanje US301). Nakon 12 mjeseci aktivnog liječenja stopa odgovora prema ACR-u u bolesnika koji su primali leflunomid bila je 52,3% (ispitivanja MN301/303), 50,5% (ispitivanje MN302) i 49,4% (ispitivanje US301) u usporedbi s 53,8% (ispitivanja MN301/303) u bolesnika koji su primali sulfasalazin te 64,8% (ispitivanje MN302) i 43,9% (ispitivanje US301) u bolesnika koji su primali metotreksat. U ispitivanju MN302 leflunomid je bio značajno manje učinkovit od metotreksata. Međutim, u ispitivanju US301 nisu zabilježene statistički značajne razlike između leflunomida i metotreksata u vrijednostima primarne djelotvornosti. Nije bilo značajnih razlika između leflunomida i sulfasalazina (ispitivanje MN301). Terapijski učinak leflunomida bio je očigledan nakon mjesec dana, a stabiliziran nakon 3 do 6 mjeseci, što se nastavilo u daljnjem tijeku liječenja.

Randomiziranim, dvostruko slijepim, neinferiornim ispitivanjem paralelnih skupina uspoređivala se relativna djelotvornost dviju različitih dnevnih doza održavanja leflunomida, odnosno 10 i 20 mg. Iz dobivenih rezultata moglo se zaključiti da je djelotvornost doze održavanja od 20 mg na dan bolja, dok je sigurnosni profil bolji kod doze održavanja od 10 mg na dan.

Pedijatrijska populacija

Leflunomid je ispitan u jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju na 94 bolesnika (47 po skupini) s poliartikularnim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa. Bolesnici su bili u dobi između 3 i 17 godina, imali su aktivni poliartikularni oblik juvenilnog reumatoidnog artritisa, bez obzira na tip nastupa bolesti, i do tada nisu primali metotreksat ili leflunomid. U ovom su se ispitivanju udarna doza i doza održavanja leflunomida zasnivale na 3 kategorije tjelesne težine: < 20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Nakon 16 tjedana liječenja razlika u poboljšanju stanja JRA prema definiciji poboljšanja (engl. *Definition of Improvement*, DOI) bila je statistički značajna u korist metotreksata, s vrijednošću DOI $\geq 30\%$ ($p=0,02$). U bolesnika u kojih je zabilježen odgovor na liječenje on se održao kroz 48 tjedana (vidjeti dio 4.2).

Čini se da je obrazac pojavljivanja štetnih događaja leflunomida i metotreksata sličan, ali doza primijenjena u lakših ispitanika dovela je do relativno slabe izloženosti (vidjeti dio 5.2). Iz tih podataka nije moguće preporučiti djelotvornu i sigurnu dozu.

Psorijatični artritis

Djelotvornost lijeka Arava u liječenju psorijatičnog artritisa pokazala se u jednom kontroliranom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju 3L01 na 188 bolesnika s psorijatičnim artritisom. Liječeni su dozom od 20 mg/dan, a liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Leflunomid u dozi od 20 mg na dan pokazao je superiornost u smanjenju simptoma artritisa u odnosu na placebo u bolesnika s psorijatičnim artritisom: do 6. je mjeseca prema kriterijima za procjenu terapijskog odgovora kod psorijatičnog artritisa (engl. *Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria*, PsARC) na liječenje odgovorilo 59% bolesnika u skupini liječenoj leflunomidom i 29,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$). Učinak leflunomida na poboljšanje funkcionalne sposobnosti i smanjenje kožnih lezija bio je skroman.

Ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

U randomiziranom ispitivanju ocijenjena je stopa klinički djelotvornog odgovora u bolesnika s ranim stadijem reumatoidnog artritisa koji prethodno nisu uzimali DMARD ($n=121$). Bolesnici su podijeljeni u dvije paralelne skupine i dobivali su ili 20 mg ili 100 mg leflunomida tijekom prva tri dana dvostruko slijepog ispitivanja. Nakon početnog razdoblja uslijedilo je otvoreno ispitivanje doze održavanja u trajanju od tri mjeseca, tijekom kojeg su obje skupine dobivale leflunomid u dozi od 20 mg na dan. Nije zabilježen porast cjelokupne koristi u ispitivanoj populaciji koja je dobivala udarnu dozu. Sigurnosni podaci dobiveni za obje skupine bili su konzistentni s poznatim sigurnosnim profilom leflunomida, ali je incidencija gastrointestinalnih poremećaja i povišenih jetrenih enzima bila viša u bolesnika koji su primali udarnu dozu od 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Leflunomid se brzo metabolizira u aktivni metabolit, A771726, prvim prolaskom kroz stijenku crijeva i jetru (otvaranje prstena). U ispitivanjima radioaktivno obilježenog ^{14}C -leflunomida u tri zdrava dobrovoljca nije otkriven nepromijenjeni leflunomid u plazmi, mokraći ni stolici. U ostalim ispitivanjima rijetko je zabilježena koncentracija nepromijenjenog leflunomida u plazmi (izmjerena u ng/ml). Jedini otkriveni radioaktivno obilježeni metabolit u plazmi bio je A771726. Taj je metabolit odgovoran za gotovo svu *in vivo* aktivnost lijeka Arava.

Apsorpcija

Prema podacima iz istraživanja s ^{14}C , najmanje 82% do 95% doze se apsorbira. Vrijeme do postizanja vršne koncentracije A771726 u plazmi jako varira. Vršna koncentracija u plazmi može se pojaviti od 1

do 24 sata nakon jednokratne primjene. Leflunomid se može uzimati s hranom jer se opseg apsorpcije uz hranu može usporediti s onim kad se lijek uzima natašte. Zbog veoma dugog poluvijeka A771726 (približno 2 tjedna) u kliničkim je ispitivanjima primjenjivana udarna doza od 100 mg tijekom 3 dana kako bi se ubrzalo postizanje koncentracija A771726 u stanju dinamičke ravnoteže. Procjenjuje se da bi bez takve udarne doze lijek bilo potrebno uzimati skoro dva mjeseca kako bi se postiglo stanje dinamičke ravnoteže koncentracija lijeka u plazmi. U ispitivanjima višekratnih doza u bolesnika s reumatoidnim artritisom farmakokinetički parametri A771726 bili su linearni u rasponu doza od 5 do 25 mg. U tim ispitivanjima klinički učinak bio je usko povezan s koncentracijom A771726 u plazmi i dnevnom dozom leflunomida. Pri dozi od 20 mg/dan prosječna koncentracija A771726 u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 35 µg/ml. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kumulira se oko 33 do 35 puta više nego kod primjene jedne doze.

Distribucija

U ljudskoj se plazmi A771726 značajno veže za proteine plazme (albumin). Nevezana frakcija A771726 iznosi oko 0,62%. Vezanje A771726 je linearno u rasponu terapijskih koncentracija. Vezanje A771726 blago je smanjeno i varijabilnije u plazmi bolesnika s reumatoidnim artritisom ili kroničnom insuficijencijom bubrega. Ekstenzivnim vezanjem za proteine A771726 može istisnuti ostale lijekove koji se u velikoj mjeri vežu za proteine plazme. Međutim, u *in vitro* ispitivanjima interakcija s varfarinom kod vezanja za proteine plazme nisu zabilježene interakcije pri klinički relevantnim koncentracijama. Slična ispitivanja pokazala su da ibuprofen i diklofenak ne istiskuju A771726, dok je nevezana frakcija A771726 povećana 2 do 3 puta u prisutnosti tolbutamida. A771726 istiskuje ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ali se nevezana frakcija tih lijekova povećava za samo 10% do 50%. Nema indicija da su ti učinci klinički značajni. Zbog ekstenzivnog vezanja za bjelanjčevine A771726 ima mali prividni volumen distribucije (oko 11 litara). Nema preferencijalnog preuzimanja u eritrocitima.

Biotransformacija

Leflunomid se metabolizira u jedan glavni (A771726) i više manjih metabolita, uključujući TFMA (4-trifluorometilanilin). Metaboličku biotransformaciju leflunomida u A771726 i naknadni metabolizam A771726 ne kontrolira samo jedan enzim, a pokazalo se da se odvija u mikrosomalnim i citosolnim staničnim dijelovima. Ispitivanja interakcija s cimetidinom (nespecifični inhibitor citokroma P450) i rifampicinom (nespecifični induktor citokroma P450) pokazuju da *in vivo* CYP enzimi u metabolizmu leflunomida sudjeluju tek u manjoj mjeri.

Eliminacija

Eliminacija A771726 je spora i karakterizirana je prividnim klirensom od oko 31 ml/sat. Poluvijek eliminacije u bolesnika iznosi približno 2 tjedna. Nakon primjene radioaktivno obilježenog leflunomida, radioaktivnost se u jednakoj mjeri pojavila u stolici, vjerojatno eliminacijom putem žuči, i u mokraći. A771726 se još mogao otkriti u mokraći i stolici 36 dana nakon primjene jedne doze. Glavni metaboliti u mokraći bili su glukuronidi proizašli iz leflunomida (uglavnom u uzorcima od 0 do 24 sata) i derivati oksanilne kiseline A771726. Glavna komponenta u stolici bio je A771726.

Zabilježeno je da peroralna primjena suspenzije aktivnog ugljika ili kolestiramina u ljudi ubrzava i značajno povećava brzinu eliminacije A771726 i smanjuje njegovu koncentraciju u plazmi (vidjeti dio 4.9). Smatra se da se taj učinak postiže gastrointestinalnom dijalizom i/ili prekidom enterohepatičke recirkulacije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Jednu oralnu dozu od 100 mg leflunomida primila su 3 hemodijalizirana bolesnika i 3 bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (CAPD). Farmakokinetika A771726 u bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi bila je slična onoj u zdravih dobrovoljaca. Znatno brža eliminacija A771726 zapažena je u hemodijaliziranih bolesnika, što nije bilo povezano s ekstrakcijom lijeka u dijalizat.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema raspoloživih podataka o liječenju bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Aktivni metabolit A771726 ekstenzivno se veže za proteine u plazmi, a uklanja se jetrenim metabolizmom te izlučuje putem žuči. Jetrena disfunkcija može utjecati na te procese.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika A771726 nakon peroralne primjene leflunomida ispitivana je u 73 pedijatrijska bolesnika u dobi od 3 do 17 godina s poliartikularnim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA). Rezultati populacijske farmakokinetičke analize tih ispitivanja pokazuju da su pedijatrijski bolesnici tjelesne težine ≤ 40 kg imali smanjenu sistemsku izloženost (mjerenu s C_{ss}) A771726 u odnosu na odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Podaci o farmakokinetici u starijih bolesnika (> 65 godina) ograničeni su, ali odgovaraju farmakokinetici u mlađih odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost leflunomida, primijenjenog oralno i intraperitonealno, ispitivana je na miševima i štakorima. Ponavljana oralna primjena leflunomida na miševima do tri mjeseca, štakorima i psima do 6 mjeseci te majmunima do jednog mjeseca pokazala je da je toksičnost najočitija na koštanoj srži, krvi, gastrointestinalnom sustavu, koži, slezeni, timusu i limfnim čvorovima. Glavni učinci bili su anemija, leukopenija, smanjen broj trombocita i panmijelopatija i oni pokazuju osnovni način djelovanja tog spoja (inhibicija sinteze DNK). U štakora i pasa nađena su Heinzova tjelešca i/ili Howell-Jolly tjelešca. Ostali učinci zabilježeni na srcu, jetri, rožnici i respiratornom sustavu mogu se objasniti pojavom infekcije povezane s imunosupresijom. Toksičnost u životinja zabilježena je pri primjeni doza koje odgovaraju terapijskim dozama u ljudi.

Leflunomid nije pokazao mutageno djelovanje. Međutim, sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je klastogenost i točkaste mutacije *in vitro*, dok su nedostatne informacije o njegovom potencijalu izazivanja tog učinka *in vivo*.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora leflunomid nije pokazivao kancerogeni potencijal. U ispitivanjima karcinogenosti u miševa zabilježena je povećana incidencija malignog limfoma u mužjaka koji su primali najviše doze, što se pripisuje imunosupresivnom djelovanju leflunomida. U ženki miševa zabilježena je povećana incidencija (ovisna o dozi) bronhioloalveolarnih adenoma i karcinoma pluća. Nije sigurno jesu li ti nalazi u miševa značajni za kliničku primjenu leflunomida.

Leflunomid nije pokazao antigena svojstva na životinjskim modelima.

Leflunomid je bio embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića pri dozama u terapijskom rasponu za ljude te je izazvao štetne učinke na reproduktivnim organima mužjaka pri istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza. Fertilnost nije bila smanjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob

povidon (E1201)

krospovidon (E1202)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat (E470b)

laktoza hidrat

Ovojnica tablete:

talk (E553b)

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 8000

željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blister: Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočica: Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister: Aluminij/aluminij blister. Veličine pakiranja: 30 i 100 filmom obloženih tableta

Bočica: Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) širokog grla, volumena 100 ml, sa zatvaračem s navojem s ugrađenim spremnikom za sredstvo za sušenje, koja sadrži 30, 50 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt na Majni

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/118/005-008

EU/1/99/118/010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. rujna 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 2. rujna 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>

1. NAZIV LIJEKA

Arava 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg leflunomida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 138,42 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do gotovo bijela, okrugla filmom obložena tableta s utisnutom oznakom ZBP na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leflunomid je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s:

- aktivnim reumatoidnim artritisom kao antireumatik koji modificira tijek bolesti (DMARD od engl. *disease-modifying antirheumatic drug*),
- aktivnim psorijatičnim artritisom.

Nedavno ili istodobno liječenje hepatotoksičnim ili hematotoksičnim DMARD-ima (npr. metotreksatom) može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava. Stoga uvođenje terapije leflunomidom treba pažljivo procijeniti s obzirom na odnos terapijske koristi i rizika.

Osim toga, prijelaz s leflunomida na neki drugi DMARD bez provedbe postupka ispiranja („washout“) leflunomida (vidjeti dio 4.4) također može povećati rizik od ozbiljnih nuspojava, čak i dulje vrijeme nakon promjene lijeka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa.

Alanin aminotransferazu (ALT) ili serumsku glutamopiruvat transferazu (SGPT) i kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu bijelu krvnu sliku i broj trombocita, mora se provjeravati istodobno i u jednakim intervalima:

- prije početka liječenja leflunomidom,
- svaka dva tjedna tijekom prvih šest mjeseci liječenja, te
- nakon toga svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

- U bolesnika s reumatoidnim artritisom: terapija leflunomidom započinje primjenom udarne doze od 100 mg jedanput na dan tijekom 3 dana. Izostanak udarne doze može smanjiti rizik od nuspojava (vidjeti dio 5.1).

Preporučena doza održavanja je 10 do 20 mg leflunomida jedanput na dan, ovisno o težini (aktivnosti) bolesti.

- U bolesnika s psorijatičnim artritismom: liječenje leflunomidom započinje primjenom udarne doze od 100 mg jedanput na dan tijekom 3 dana.

Preporučena doza održavanja je 20 mg leflunomida jedanput na dan (vidjeti dio 5.1).

Terapijski učinak obično počinje nakon 4 do 6 tjedana, a stanje se može poboljšavati sljedećih 4 do 6 mjeseci.

Nema preporuka za prilagodbu doze u bolesnika s blagom bubrežnom insuficijencijom.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Arava se ne preporučuje bolesnicima mlađima od 18 godina jer djelotvornost i sigurnost primjene kod juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA) nisu ustanovljene (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Arava tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati cijele s dovoljnom količinom tekućine. Istodobno uzimanje s hranom ne ometa apsorpciju leflunomida.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost (osobito u slučaju ranijeg Stevens-Johnsonovog sindroma, toksične epidermalne nekrolize, multifornog eritema) na djelatnu tvar, na glavni aktivni metabolit teriflunomid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom.
- Bolesnici s teškim stanjima imunodeficijencije, npr. AIDS.
- Bolesnici sa značajno oštećenom funkcijom koštane srži ili izraženom anemijom, leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom, koje nisu uzrokovane reumatoidnim ili psorijatičnim artritismom.
- Bolesnici s ozbiljnim infekcijama (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici s umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom zbog nedostatnih kliničkih iskustava za tu skupinu bolesnika.
- Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. kod nefrotskog sindroma.
- Trudnice i žene reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja leflunomidom i nakon njega, sve dok je koncentracija aktivnog metabolita u plazmi veća od 0,02 mg/l (vidjeti dio 4.6). Prije liječenja leflunomidom mora se isključiti trudnoća.
- Dojilje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne preporučuje se istodobna primjena hepatotoksičnih ili hematotoksičnih DMARD-a (npr. metotreksata).

Aktivni metabolit leflunomida, A771726, ima dugi poluvijek, obično od 1 do 4 tjedna. Ozbiljne nuspojave (npr. hepatotoksičnost, hematotoksičnost ili alergijske reakcije; vidjeti u nastavku teksta) mogu se javiti čak i nakon prestanka liječenja leflunomidom. Stoga, pri pojavi tih toksičnosti ili potrebe za brzim uklanjanjem A771726 iz organizma zbog bilo kojeg drugog razloga treba obaviti postupak ispiranja („washout“). Ako je klinički neophodno, postupak se može ponoviti.

Za postupak ispiranja i ostale preporučene aktivnosti u slučaju željene ili neplanirane trudnoće vidjeti dio 4.6.

Jetrene reakcije

Rijetki slučajevi teškog oštećenja jetre, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, zabilježeni su tijekom liječenja leflunomidom. Većina slučajeva pojavila se tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Često su istodobno primjenjivani drugi hepatotoksični lijekovi. Najvažnije je strogo se pridržavati preporučenih kontrola.

ALT (SGPT) se mora provjeriti prije početka liječenja leflunomidom te u jednakim razmacima kao i kompletnu krvnu sliku, odnosno, svaka dva tjedna tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga svakih 8 tjedana.

Kad se ALT (SGPT) poveća 2 do 3 puta u odnosu na gornju granicu normale, može se razmotriti smanjenje doze s 20 mg na 10 mg, a vrijednosti se moraju kontrolirati jednom na tjedan. Ako dvostruko veća koncentracija ALT (SGPT) u odnosu na gornju granicu normale potraje ili ako se ALT poveća više od 3 puta u odnosu na gornju granicu normale, liječenje leflunomidom valja prekinuti i započeti postupak ispiranja („washout“). Preporučuje se kontrola jetrenih enzima nakon prekida liječenja sve dok se njihova razina ne normalizira.

Zbog mogućnosti dodatnog hepatotoksičnog učinka tijekom liječenja leflunomidom preporučuje se izbjegavati uzimanje alkohola.

Kako se aktivni metabolit leflunomida, A771726, snažno veže za proteine u plazmi i uklanja metaboliziranjem u jetri i sekrecijom putem žuči, u bolesnika s hipoproteinemijom očekuje se povećanje koncentracije A771726 u plazmi. Arava je kontraindicirana u bolesnika s teškom hipoproteinemijom ili oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.3).

Hematološke reakcije

Uz određivanje vrijednosti ALT, prije početka liječenja leflunomidom valja načiniti kompletnu krvnu sliku s diferencijalnom bijelom krvnom slikom i trombocitima, a zatim to ponavljati svaka 2 tjedna u prvih 6 mjeseci liječenja i nakon toga svakih 8 tjedana.

U bolesnika s postojećom anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom, kao i u bolesnika s oštećenom funkcijom koštane srži ili rizikom od supresije koštane srži, povećan je rizik od pojave hematoloških poremećaja. Ako se ti učinci pojave, treba razmotriti postupak ispiranja („washout“) (vidjeti nastavak teksta) kako bi se smanjila koncentracija A771726 u plazmi.

U slučaju teških hematoloških reakcija, uključujući pancitopeniju, treba prekinuti liječenje lijekom Arava i bilo kojim istodobno primijenjenim mijelosupresivnim lijekom te početi postupak ispiranja leflunomida.

Kombinacija s ostalim načinima liječenja

Do sada u randomiziranim ispitivanjima nije ispitivana primjena leflunomida s antimalaricima koji se koriste za reumatske bolesti (npr. klorokin i hidroksiklorokin), intramuskularno ili peroralno primijenjenim solima zlata, D-penicilaminom, azatioprinom te ostalim imunosupresivnim lijekovima uključujući inhibitore faktora nekroze tumora alfa (s izuzetkom metotreksata, vidjeti dio 4.5). Nije poznat rizik povezan s kombiniranom terapijom, posebice u dugotrajnoj primjeni. Kako takvo liječenje može uzrokovati dodatnu, pa čak i sinergističku toksičnost (npr. hepatotoksičnost ili hematotoksičnost), ne preporučuje se kombinacija s drugim DMARD-ima (npr. metotreksatom).

Istodobna primjena teriflunomida s leflunomidom se ne preporučuje, s obzirom da je leflunomid ishodišni spoj teriflunomida.

Prijelaz na druge načine liječenja

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

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

Kožne reakcije

U slučaju pojave ulceroznog stomatitisa primjenu leflunomida treba prekinuti.

Vrlo rijetki slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS) prijavljeni su u bolesnika koji su liječeni leflunomidom. Čim se pojave reakcije na koži i/ili sluznici koje izazivaju sumnju na teške nuspojave, uzimanje lijeka Arava ili bilo kojeg dodatnog lijeka treba prekinuti i odmah započeti postupak ispiranja leflunomida. U tim je slučajevima neophodno potpuno ispiranje lijeka, a ponovno uzimanje leflunomida je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Pustularna psorijaza i pogoršanje psorijaze prijavljeni su nakon primjene leflunomida. Može se razmotriti prestanak liječenja, uzimajući u obzir sadašnje stanje bolesti, kao i prošlost bolesti.

Tijekom terapije leflunomidom u bolesnika se mogu pojaviti ulkusi na koži. Ako se sumnja na ulkus kože povezan s leflunomidom ili ako ulkusi perzistiraju unatoč odgovarajućoj terapiji, treba razmotriti prekid terapije leflunomidom i potpuni postupak ispiranja. Odluka o nastavku primjene leflunomida nakon pojave kožnih ulkusa treba biti temeljena na kliničkoj procjeni adekvatnog zacjeljivanja rana.

Infekcije

Poznato je da lijekovi s imunosupresivnim svojstvima, poput leflunomida, mogu povećati osjetljivost bolesnika na infekcije, uključujući oportunističke infekcije. Infekcije mogu biti teže prirode i stoga može biti potrebno rano i intenzivno liječenje. U slučaju pojave teških nekontroliranih infekcija može biti potrebno prekinuti primjenu leflunomida i započeti postupak ispiranja, kako je opisano u nastavku teksta.

Rijetki slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) zabilježeni su u bolesnika koji su dobivali leflunomid uz druge imunosupresive.

Prije početka liječenja za sve bolesnike potrebno je utvrditi imaju li aktivnu ili neaktivnu („latentnu“) tuberkulozu, prema lokalnim preporukama. To može uključivati povijest bolesti, mogući prethodni kontakt s tuberkulozom i/ili prikladnu metodu probira kao što je rentgensko snimanje pluća,

tuberkulinski test i/ili test otpuštanja interferona gama, ovisno o primjenjivosti. Liječnici koji propisuju lijek moraju biti upozoreni na rizik od lažno negativnog rezultata tuberkulinskog kožnog testa, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika. Bolesnici s tuberkulozom u anamnezi moraju biti pažljivo praćeni zbog mogućnosti reaktivacije infekcije.

Respiratorne reakcije

Za vrijeme liječenja leflunomidom zabilježena je intersticijska plućna bolest, kao i rijetki slučajevi plućne hipertenzije (vidjeti dio 4.8). Rizik od njihove pojave može biti povećan u bolesnika s intersticijskom plućnom bolesti u anamnezi. Intersticijska plućna bolest može imati smrtni ishod, a smrt može nastupiti iznenada tijekom liječenja leflunomidom.

Plućni simptomi, kao što su kašalj i dispneja, mogu biti razlogom za prekid liječenja i provođenje odgovarajućih daljnjih pretraga.

Periferna neuropatija

Slučajevi periferne neuropatije zabilježeni su u bolesnika koji su uzimali lijek Arava. Stanje se popravilo u većine bolesnika nakon prekida terapije lijekom Arava. Međutim, zabilježene su velike razlike u krajnjem ishodu, odnosno u nekih se bolesnika neuropatija povukla dok su drugi imali trajne simptome. Rizik od periferne neuropatije može biti povećan u bolesnika starijih od 60 godina, onih koji istodobno uzimaju neurotoksične lijekove ili u bolesnika s dijabetesom. Ako se u bolesnika koji uzima lijek Arava pojavi periferna neuropatija, treba razmotriti prestanak terapije lijekom Arava i provođenje postupka eliminacije lijeka (vidjeti dio 4.4).

Kolitis

Kolitis, uključujući mikroskopski kolitis, prijavljen je u bolesnika liječenih leflunomidom. U bolesnika koji primaju terapiju leflunomidom, a u kojih je prisutan neobjašnjiv kronični proljev potrebno je provesti odgovarajuće dijagnostičke postupke.

Krvni tlak

Krvni tlak mora se izmjeriti prije početka liječenja leflunomidom te periodički nakon toga.

Planiranje obitelji (preporuke za muškarce)

Bolesnici muškog spola moraju biti svjesni da mogu biti posrednici u pojavi fetalne toksičnosti. Tijekom liječenja leflunomidom potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju.

Nema specifičnih podataka da bi liječenje muškaraca moglo uzrokovati pojavu fetalne toksičnosti. Nisu, međutim, provedena ispitivanja na životinjama kojima bi se procijenio taj rizik. Kako bi se mogući rizik sveo na najmanju moguću mjeru, muškarci koji žele biti očevi trebaju razmotriti prekid liječenja leflunomidom te uzimati kolestiramin u dozi od 8 g tri puta na dan tijekom 11 dana ili 50 g aktivnog ugljena u prahu četiri puta na dan tijekom 11 dana.

U oba se slučaja tek tada prvi put mjeri koncentracija A771726 u plazmi. Nakon toga koncentracija A771726 u plazmi mora se ponovo utvrditi nakon intervala od najmanje 14 dana. Ako je u oba slučaja koncentracija u plazmi manja od 0,02 mg/l, a nakon stanke od najmanje 3 mjeseca, rizik od fetalne toksičnosti vrlo je malen.

Postupak ispiranja („washout“)

Daje se 8 g kolestiramina 3 puta na dan. Alternativno se daje 50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan. Potpuno ispiranje postiže se obično za 11 dana. Trajanje postupka može se promijeniti ovisno o kliničkim ili laboratorijskim varijablama.

Laktoza

Arava sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Interferencija pri utvrđivanju razina ioniziranog kalcija

Mjerenje razina ioniziranog kalcija može pokazati lažno smanjene vrijednosti kod liječenja leflunomidom i/ili teriflunomidom (aktivnim metabolitom leflunomida) ovisno o vrsti korištenog analizatora ioniziranog kalcija (npr. analizator plina u krvi). Stoga, potrebno je preispitati vjerodostojnost opaženih smanjenih razina ioniziranog kalcija u bolesnika koji se liječe leflunomidom ili teriflunomidom. U slučaju dvojbene mjerenja preporučuje se utvrđivanje ukupne koncentracije kalcija u serumu korigiranog za albumin.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Više nuspojava može se pojaviti u slučaju nedavne ili istodobne primjene hepatotoksičnih ili hematotoksičnih lijekova ili kad se nakon primjene takvih lijekova leflunomid primjenjuje bez perioda ispiranja (vidjeti upute o kombinaciji s ostalim lijekovima, dio 4.4). Stoga se preporučuje pažljivija kontrola jetrenih enzima i hematoloških parametara u početnoj fazi nakon promjene načina liječenja.

Metotreksat

U manjem ispitivanju (n=30) istodobne primjene leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg na tjedan) opaženo je povišenje jetrenih enzima od 2 do 3 puta u 5 od 30 bolesnika. Sve su se povišene vrijednosti smanjile, u 2 bolesnika koji su nastavili istodobno uzimati oba lijeka i u 3 bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid. Više nego trostruko povećanje vrijednosti zabilježeno je u drugih 5 bolesnika. Sve su se te vrijednosti smanjile, u 2 bolesnika koji su nastavili istodobno uzimati oba lijeka i u 3 bolesnika koji su prekinuli uzimati leflunomid.

U bolesnika s reumatoidnim artritismom nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između leflunomida (10 do 20 mg na dan) i metotreksata (10 do 25 mg na tjedan).

Cijepljenje

Nema dostupnih kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti cijepljenja za vrijeme liječenja leflunomidom. Ne preporučuje se, međutim, cijepljenje živim atenuiranim cjepivima. Kad se razmatra primjena živih atenuiranih cjepiva nakon prekida liječenja lijekom Leflunomide Winthrop, potrebno je uzeti u obzir dugi poluvijek leflunomida.

Varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi

Prijavljeni su slučajevi povećanog protrombinskog vremena, kada su se istodobno primjenjivali leflunomid i varfarin. Farmakodinamička interakcija s varfarinom primjećena je za A771726 u kliničkom farmakološkom ispitivanju (vidjeti ispod). Stoga, kada se varfarin i drugi kumarinski antikoagulansi primjenjuju istodobno s leflunomidom, preporučuje se pomno praćenje i nadzor internacionalnog normaliziranog omjera (engl. international normalised ratio, INR).

NSAIL/Kortikosteroidi

Bolesnici koji već uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i/ili kortikosteroide mogu ih nastaviti uzimati nakon uvođenja leflunomida u liječenje.

Učinak drugih lijekova na leflunomid:

Kolestiramin ili aktivni ugljen

Preporučuje se da se bolesnici koji uzimaju leflunomid ne liječe kolestiraminom ili aktivnim ugljenom u prahu jer oni uzrokuju brzo i značajno smanjenje koncentracije A771726 (aktivnog metabolita leflunomida; vidjeti dio 5.) u plazmi. Pretpostavlja se da se taj mehanizam zasniva na prekidu enterohepatičke recirkulacije i/ili gastrointestinalne dijalize A771726.

CYP450 inhibitori i induktori

In vitro ispitivanja inhibicije u ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju da su citokromi P450 (CYP) 1A2, 2C19 i 3A4 uključeni u metabolizam leflunomida. U in vivo ispitivanjima interakcija s leflunomidom i cimetidinom (nespecifičnim slabim inhibitorom citokroma P450 (CYP) nije opažen značajan utjecaj na izloženost A771726. Nakon istodobne primjene pojedinačne doze leflunomida u osoba koje su primale višestruke doze rifampicina (nespecifičnog induktora citokroma P450), vršne koncentracije A771726 porasle su za 40%, dok se vrijednost AUC nije značajno promijenila. Nije jasan mehanizam tog učinka.

Učinak leflunomida na druge lijekove:

Oralni kontraceptivi

U ispitivanju u kojem se zdravim ženama leflunomid davao istodobno s trifaznim oralnim kontraceptivima koji su sadržavali 30 µg etinilestradiola nije zabilježena smanjena kontracepcijska aktivnost pilule, dok je farmakokinetika A771726 bila u predviđenim rasponima. Farmakokinetička interakcija s oralnim kontraceptivima primjećena je za A771726 (vidjeti ispod).

Sljedeća farmakokinetička i farmakodinamička ispitivanja interakcija provedena su za A771726 (glavni aktivni metabolit leflunomida). Budući da se slične interakcije među lijekovima ne mogu isključiti za leflunomid u preporučenim dozama, sljedeći rezultati ispitivanja i preporuke moraju se razmotriti u bolesnika liječenih leflunomidom:

Učinak na repaglinid (CYP2C8 supstrat)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,7 odnosno 2,4 puta) za repaglinid, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor CYP2C8 *in vivo*. Stoga, preporučuje se praćenje bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji se metaboliziraju uz CYP2C8, kao što su repaglinid, paklitaksel, pioglitazon ili roziglitazon, zbog moguće povećane izloženosti lijeku.

Učinak na kofein (CYP1A2 supstrat)

Ponovljene doze A771726 smanjile su prosječnu C_{max} i AUC kofeina (CYP1A2 supstrat) za 18%, odnosno za 55%, što ukazuje da bi A771726 mogao biti slabi induktor CYP1A2 *in vivo*. Stoga se lijekovi koji se metaboliziraju uz CYP1A2 (kao što su duloksetin, alosetron, teofilin i tizanidin) moraju oprezno koristiti tijekom liječenja leflunomidom, budući da može doći do smanjenja djelotvornosti ovih lijekova.

Učinak na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT 3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (1,43 odnosno 1,54 puta) za cefaklor, nakon ponovljenih doza A771726, što ukazuje da je A771726 inhibitor OAT3 *in vivo*. Stoga, preporučuje se oprez kod istodobne primjene leflunomida sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat, zidovudin.

Učinak na supstrate BCRP (protein za rezistenciju na karcinom dojke, engl. Breast Cancer Resistance Protein) i/ili supstrate organskog anionskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3)

Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC (2,65 odnosno 2,51 puta) za rosuvastatin, nakon ponovljenih doza A771726. Međutim, nije zabilježen očiti utjecaj ovog povećanja izloženosti rosuvastatinu u plazmi na aktivnost HMG-CoA reduktaze. Ako se koriste zajedno, doza rosuvastatina ne smije prijeći 10 mg jedanput dnevno. Za ostale supstrate BCRP (npr. metotreksat, topotekan, sulfasalazin, daunorubicin, doksorubicin) i OATP porodice, osobito inhibitore HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, metotreksat, nateglinid, repaglinid, rifampicin), istodobna

primjena se također mora provoditi uz oprez. Bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog znakova i simptoma pretjerane izloženosti lijekovima i potrebno je razmotriti smanjenje doze tih lijekova.

Učinak na oralne kontraceptive (0,03 mg etinilestradiol i 0,15 mg levonorgestrel)
Zabilježeno je povećanje prosječne C_{max} i AUC_{0-24} (1,58 odnosno 1,54 puta) za etinilestradiol i povećanje prosječne C_{max} i AUC_{0-24} (1,33 odnosno 1,41 puta) za levonorgestrel, nakon ponovljenih doza A771726. Iako se ne očekuje negativan utjecaj ove interakcije na djelotvornost oralnih kontraceptiva, potrebno je razmotriti vrstu terapije oralnim kontraceptivima.

Učinak na varfarin (CYP2C9 supstrat)

Ponovljene doze A771726 nisu imale učinak na farmakokinetiku S-varfarina, što ukazuje da A771726 nije niti inhibitor ni induktor CYP2C9. Ipak, primjećeno je 25%-tno smanjenje vršne vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR) kod istodobne primjene A771726 s varfarinom, u usporedbi s monoterapijom varfarinom. Stoga, kod istodobne primjene varfarina, preporučuje se pomno praćenje i nadzor INR-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sumnja se da aktivni metabolit leflunomida, A771726, uzrokuje teške prirodne mane kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Arava je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i do 2 godine nakon liječenja (vidjeti „razdoblje čekanja“ u nastavku teksta) ili do 11 dana nakon liječenja (vidjeti skraćeno pod "period ispiranja" u nastavku teksta).

Bolesnicama treba savjetovati da u slučaju kašnjenja menstruacije ili sumnje na trudnoću obavezno odmah obavijeste liječnika radi provođenja testa na trudnoću. Ako je test pozitivan, liječnik mora razgovarati s bolesnicom o riziku za trudnoću. Naime, brzo smanjenje koncentracije aktivnog metabolita leflunomida u krvi uvođenjem u nastavku opisanog postupka eliminacije lijeka pri prvom kašnjenju menstruacije može smanjiti rizik za fetus.

U manjem prospektivnom ispitivanju u žena ($n=64$) koje su neplanirano ostale u drugom stanju dok su uzimale leflunomid u trajanju od ne više od tri tjedna nakon začeća i nakon postupka eliminacije lijeka nisu zabilježene značajne razlike ($p=0,13$) u cjelokupnoj stopi većih strukturnih oštećenja (5,4%) u odnosu na bilo koju od komparativnih skupina (4,2% u bolesnih žena [$n=108$] i 4,2% u zdravih trudnica [$n=78$]).

Za žene koje se liječe leflunomidom, a planiraju trudnoću, preporučuje se jedan od sljedećih postupaka kako bi se osiguralo da fetus ne bude izložen toksičnim koncentracijama A771726 (ciljna koncentracija niža od 0,02 mg/l):

Razdoblje čekanja

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

Nakon dvogodišnjeg čekanja koncentracija A771726 mjeri se prvi put. Nakon toga, koncentracija A771726 u plazmi ponovno se mora izmjeriti nakon najmanje 14 dana. Ako su obje koncentracije niže od 0,02 mg/l, ne očekuje se teratogeni rizik.

Za dodatne informacije o ispitivanju uzorka obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili njegovom lokalnom predstavniku (vidjeti dio 7.).

Ispiranje („washout“ postupak)

Nakon prekida uzimanja leflunomida treba primijeniti:

- kolestiramin 8 g tri puta na dan tijekom 11 dana
- alternativno, 50 g aktivnog ugljena u prahu 4 puta na dan tijekom 11 dana

Međutim, nakon primjene bilo kojeg od navedenih postupaka ispiranja, potrebno je provjeriti koncentraciju u plazmi na osnovi 2 testa provedena u razmaku od najmanje 14 dana i uz razdoblje čekanja od najmanje mjesec i pol između prvog nalaza koncentracije u plazmi niže od 0,02 mg/l i začeća.

Ženama reproduktivne dobi treba reći da moraju proći 2 godine od prekida liječenja do moguće trudnoće. Ako nije moguće čekati 2 godine uz odgovarajuću kontracepciju, preporučuje se profilaktički započeti postupak ispiranja.

Kolestiramin i aktivni ugljen u prahu mogu utjecati na apsorpciju estrogena i progesterona. Stoga se kontracepcija oralnim kontraceptivima ne može smatrati pouzdanom tijekom postupka ispiranja u kojem se primjenjuje kolestiramin ili aktivni ugljen u prahu. Preporučuje se primjena alternativnih metoda kontracepcije.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazuju da se leflunomid i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mlijeko. Dojilje, stoga, ne smiju uzimati leflunomid.

Plodnost

Rezultati ispitivanja plodnosti na životinjama nisu pokazali učinak na mušku i žensku plodnost, ali primjećeni su štetni učinci na reproduktivnim organima mužjaka u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U slučaju pojave nuspojava, poput omaglice, može biti oslabljena bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja. U tim slučajevima bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom primjene leflunomida su: blagi porast krvnog tlaka, leukopenija, parestezija, glavobolja, omaglica, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u abdomenu, pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapularni osip), pruritus, suha koža, tenosinovitis, povećanje CPK, anoreksija, gubitak težine (obično beznačajan), astenija, blage alergijske reakcije i porast jetrenih parametara (transaminaze (osobito ALT), manje često gama-GT, alkalna fosfataza, bilirubin).

Klasifikacija očekivane učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Rijetko: teške infekcije, uključujući sepsu, koja može biti smrtonosna

Kao i druge tvari s imunosupresivnim potencijalom, leflunomid može povećati osjetljivost na infekcije, uključujući i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4). Stoga i ukupna incidencija infekcija također može porasti (osobito rinitisa, bronhitisa i pneumonije).

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Neki od imunosupresivnih lijekova mogu povećati rizik od pojave tumora, osobito limfoproliferativnih poremećaja.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija (leukociti > 2 g/l).

Manje često: anemija, blaga trombocitopenija (trombociti < 100 g/l).

Rijetko: pancitopenija (vjerojatno povezana s antiproliferativnim mehanizmom djelovanja), leukopenija (leukociti < 2 g/l), eozinofilija

Vrlo rijetko: agranulocitoza

Nedavno, istodobno ili naknadno uzimanje potencijalno mijelotoksičnih lijekova može povećati rizik od takvih hematoloških učinaka.

Poremećaji imunološkog sustava

Često: blage alergijske reakcije

Vrlo rijetko: teške anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: povećanje CPK

Manje često: hipokalijemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija

Rijetko: povećanje LDH

Nepoznato: hipouricemija

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: anksioznost

Poremećaji živčanog sustava

Često: parestezije, glavobolja, omaglica, periferna neuropatija

Srčani poremećaji

Često: blagi porast krvnog tlaka

Rijetko: izraziti porast krvnog tlaka

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Rijetko: intersticijska plućna bolest (uključujući intersticijski pneumonitis), koja može biti smrtonosna

Nepoznato: plućna hipertenzija

Poremećaji probavnog sustava

Često: kolitis, uključujući mikroskopski kolitis poput limfocitnog kolitisa, kolagenog kolitisa, proljev, mučnina, povraćanje, poremećaji sluznice usne šupljine (npr. aftozni stomatitis, ulceracije u ustima), bol u abdomenu

Manje često: poremećaji okusa

Vrlo rijetko: pankreatitis

Poremećaji jetre i žuči

Često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (transaminaze [posebno ALT], rjeđe gama-GT, alkalne fosfataze, bilirubina)

Rijetko: hepatitis, žutica/kolestaza

Vrlo rijetko: teško oštećenje jetre poput zatajenja jetre i akutne hepatičke nekroze koja može imati smrtni ishod

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: pojačani gubitak kose, ekcem, osip (uključujući makulopapularni osip), pruritus, suha koža

Manje često: urtikarija

Vrlo rijetko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem

Nepoznato: kožni eritemski lupus, pustularna psorijaza ili pogoršanje psorijaze, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. DRESS), ulkus kože

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često: tenosinovitis

Manje često: ruptura tetive

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: zatajenje bubrega

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Nepoznato: granično (reverzibilno) smanjenje koncentracije spermija, ukupnog broja spermija i brze progresivne pokretljivosti

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: anoreksija, gubitak težine (obično beznačajan), astenija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje izvješća o kroničnom predoziranju bolesnika koji su uzimali lijek Arava u dozama do pet puta većima od preporučene dnevne doze, kao i izvješća o akutnom predoziranju u odraslih i djece. U većini prijavljenih slučajeva predoziranja nije bilo nuspojava. Nuspojave u skladu sa sigurnosnim profilom leflunomida bile su: bol u abdomenu, mučnina, proljev, povišene vrijednosti jetrenih enzima, anemija, leukopenija, pruritus i osip.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja ili toksičnosti preporučuje se kolestiramin ili aktivni ugljen kako bi se ubrzala eliminacija. Kolestiramin u dozi od 8 g primijenjen peroralno tri puta tijekom 24 sata u tri zdrava dobrovoljca smanjio je koncentraciju A771726 u plazmi za približno 40% u 24 sata te za 49% do 65% u 48 sati.

Primjenom aktivnog ugljena (prašak pripremljen kao suspenzija) peroralno ili putem nazogastrične sonde (50 g svakih 6 sati tijekom 24 sata) smanjila se koncentracija aktivnog metabolita A771726 za 37% u roku od 24 sata i za 48% u roku od 48 sati.

Navedeni postupci ispiranja mogu se ponoviti ako je klinički potrebno.

Ispitivanja s hemodijalizom i kroničnom ambulantnom peritonealnom dijalizom upućuju da se A771726, primarni metabolit leflunomida, ne može dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA13.

Farmakologija u ljudi

Leflunomid je antireumatik s antiproliferativnim svojstvima koji modificira tijek bolesti.

Farmakologija u životinja

Leflunomid je djelotvoran na životinjskim modelima artritisa i ostalih autoimunih bolesti te transplantacije, uglavnom ako se primjenjuje u fazi senzibilizacije. Ima imunomodulirajuća/ imunosupresivna svojstva, djeluje antiproliferativno i ima protuupalna svojstva. Leflunomid pokazuje najbolje zaštitne učinke na životinjskim modelima u autoimunim bolestima kad se primjenjuje u ranoj fazi progresije bolesti.

In vivo se brzo i gotovo potpuno metabolizira u A771726, koji je aktivan *in vitro* te se smatra odgovornim za terapijski učinak.

Mehanizam djelovanja

A771726, aktivni metabolit leflunomida, inhibira humani enzim dihidroorotat dehidrogenazu (DHODH) i djeluje antiproliferativno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost leflunomida u liječenju reumatoidnog artritisa pokazala se u 4 kontrolirana ispitivanja (1 u fazi II i 3 u fazi III). U ispitivanju faze II, YU203, 402 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom dobivala su placebo (n=102), leflunomid 5 mg/dan (n=95), 10 mg/dan (n=101) ili 25 mg/dan (n=104). Liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Svi bolesnici koji su uzimali leflunomid u ispitivanjima faze III počeli su s dozom od 100 mg tijekom 3 dana.

U ispitivanju MN301, 358 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom uzimalo je leflunomid 20 mg/dan (n=133), sulfasalazin 2 g/dan (n=133) ili placebo (n=92). Liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Ispitivanje MN303 bilo je neobavezan slijepi 6-mjesečni nastavak ispitivanja MN301 bez placeba, što je rezultiralo 12-mjesečnom usporedbom leflunomida i sulfasalazina.

U ispitivanju MN302 bilo je 999 randomiziranih bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom koji su primali leflunomid 20 mg/dan (n=501) ili metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n=498). Folati su nadoknađivani prema potrebi i uzimalo ih je samo 10% bolesnika. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

U ispitivanju US301 482 randomizirana bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom primala su leflunomid 20 mg/dan (n=182), metotreksat 7,5 mg/tjedan, s povećanjem doze na 15 mg/tjedan (n=182), ili placebo (n=118). Svi bolesnici primali su 1 mg folata dvaput na dan. Liječenje je trajalo 12 mjeseci.

Leflunomid u dozi od najmanje 10 mg na dan (10 do 25 mg u ispitivanju YU203, 20 mg u ispitivanjima MN301 i US301) bio je statistički značajno bolji u odnosu na placebo u smanjivanju znakova i simptoma reumatoidnog artritisa u sva 3 placebom kontrolirana ispitivanja. Stope terapijskog odgovora prema kriterijima Američkog udruženja reumatologa (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) u ispitivanju YU203 iznosile su 27,7% za placebo, 31,9% za 5 mg/dan, 50,5% za 10 mg/dan i 54,5% za 25 mg/dan. U ispitivanjima faze III terapijske stope prema ACR-u bile su 54,6% za leflunomid 20 mg/dan naspram 28,6% za placebo (ispitivanje MN301), odnosno 49,4% naspram 26,3% (ispitivanje US301). Nakon 12 mjeseci aktivnog liječenja stopa odgovora prema ACR-u u bolesnika koji su primali leflunomid bila je 52,3% (ispitivanja MN301/303), 50,5% (ispitivanje

MN302) i 49,4% (ispitivanje US301) u usporedbi s 53,8% (ispitivanja MN301/303) u bolesnika koji su primali sulfasalazin te 64,8% (ispitivanje MN302) i 43,9% (ispitivanje US301) u bolesnika koji su primali metotreksat. U ispitivanju MN302 leflunomid je bio značajno manje učinkovit od metotreksata. Međutim, u ispitivanju US301 nisu zabilježene statistički značajne razlike između leflunomida i metotreksata u vrijednostima primarne djelotvornosti. Nije bilo značajnih razlika između leflunomida i sulfasalazina (ispitivanje MN301). Terapijski učinak leflunomida bio je očigledan nakon mjesec dana, a stabiliziran nakon 3 do 6 mjeseci, što se nastavilo u daljnjem tijeku liječenja.

Randomiziranim, dvostruko slijepim, neinferiornim ispitivanjem paralelnih skupina uspoređivala se relativna djelotvornost dviju različitih dnevnih doza održavanja leflunomida, odnosno 10 i 20 mg. Iz dobivenih rezultata moglo se zaključiti da je djelotvornost doze održavanja od 20 mg na dan bolja, dok je sigurnosni profil bolji kod doze održavanja od 10 mg na dan.

Pedijatrijska populacija

Leflunomid je ispitivan u jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju na 94 bolesnika (47 po skupini) s poliarтикуlarnim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa. Bolesnici su bili u dobi između 3 i 17 godina, imali su aktivni poliarтикуlarni oblik juvenilnog reumatoidnog artritisa, bez obzira na tip nastupa bolesti, i do tada nisu primali metotreksat ili leflunomid. U ovom su se ispitivanju udarna doza i doza održavanja leflunomida zasnivale na 3 kategorije tjelesne težine: < 20 kg, 20-40 kg i > 40 kg. Nakon 16 tjedana liječenja razlika u poboljšanju stanja JRA prema definiciji poboljšanja (engl. *Definition of Improvement*, DOI) bila je statistički značajna u korist metotreksata, s vrijednošću DOI $\geq 30\%$ ($p=0,02$). U bolesnika u kojih je zabilježen odgovor na liječenje on se održao kroz 48 tjedana (vidjeti dio 4.2).

Čini se da je obrazac pojavljivanja štetnih događaja leflunomida i metotreksata sličan, ali doza primijenjena u lakših ispitanika dovela je do relativno slabe izloženosti (vidjeti dio 5.2). Iz tih podataka nije moguće preporučiti djelotvornu i sigurnu dozu.

Psorijatični artritis

Djelotvornost lijeka Arava u liječenju psorijatičnog artritisa pokazala se u jednom kontroliranom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju 3L01 na 188 bolesnika s psorijatičnim artritisom. Liječeni su dozom od 20 mg/dan, a liječenje je trajalo 6 mjeseci.

Leflunomid u dozi od 20 mg na dan pokazao je superiornost u smanjenju simptoma artritisa u odnosu na placebo u bolesnika s psorijatičnim artritisom: do 6. je mjeseca prema kriterijima za procjenu terapijskog odgovora kod psorijatičnog artritisa (engl. *Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria*, PsARC) na liječenje odgovorilo 59% bolesnika u skupini liječenoj leflunomidom i 29,7% bolesnika u skupini koja je primala placebo ($p < 0,0001$). Učinak leflunomida na poboljšanje funkcionalne sposobnosti i smanjenje kožnih lezija bio je skroman.

Ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet

U randomiziranom ispitivanju ocijenjena je stopa klinički djelotvornog odgovora u bolesnika s ranim stadijem reumatoidnog artritisa koji prethodno nisu uzimali DMARD ($n=121$). Bolesnici su podijeljeni u dvije paralelne skupine i dobivali su ili 20 mg ili 100 mg leflunomida tijekom prva tri dana dvostruko slijepog ispitivanja. Nakon početnog razdoblja uslijedilo je otvoreno ispitivanje doze održavanja u trajanju od tri mjeseca, tijekom kojeg su obje skupine dobivale leflunomid u dozi od 20 mg na dan. Nije zabilježen porast cjelokupne koristi u ispitivanoj populaciji koja je dobivala udarnu dozu. Sigurnosni podaci dobiveni za obje skupine bili su konzistentni s poznatim sigurnosnim profilom leflunomida, ali je incidencija gastrointestinalnih poremećaja i povišenih jetrenih enzima bila viša u bolesnika koji su primali udarnu dozu od 100 mg leflunomida.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Leflunomid se brzo metabolizira u aktivni metabolit, A771726, prvim prolaskom kroz stijenku crijeva i jetru (otvaranje prstena). U ispitivanjima radioaktivno obilježenog ^{14}C -leflunomida u tri zdrava dobrovoljca nije otkriven nepromijenjeni leflunomid u plazmi, mokraći ni stolici. U ostalim ispitivanjima rijetko je zabilježena koncentracija nepromijenjenog leflunomida u plazmi (izmjeren u

ng/ml). Jedini otkriveni radioaktivno obilježeni metabolit u plazmi bio je A771726. Taj je metabolit odgovoran za gotovo svu *in vivo* aktivnost lijeka Arava.

Apsorpcija

Prema podacima iz istraživanja s ^{14}C , najmanje 82% do 95% doze se apsorbira. Vrijeme do postizanja vršne koncentracije A771726 u plazmi jako varira. Vršna koncentracija u plazmi može se pojaviti od 1 do 24 sata nakon jednokratne primjene. Leflunomid se može uzimati s hranom jer se opseg apsorpcije uz hranu može usporediti s onim kad se lijek uzima natašte. Zbog veoma dugog poluvijeka A771726 (približno 2 tjedna) u kliničkim je ispitivanjima primjenjivana udarna doza od 100 mg tijekom 3 dana kako bi se ubrzalo postizanje koncentracija A771726 u stanju dinamičke ravnoteže. Procjenjuje se da bi bez takve udarne doze lijek bilo potrebno uzimati skoro dva mjeseca kako bi se postiglo stanje dinamičke ravnoteže koncentracija lijeka u plazmi. U ispitivanjima višekratnih doza u bolesnika s reumatoidnim artritisom farmakokinetički parametri A771726 bili su linearni u rasponu doza od 5 do 25 mg. U tim ispitivanjima klinički učinak bio je usko povezan s koncentracijom A771726 u plazmi i dnevnom dozom leflunomida. Pri dozi od 20 mg/dan prosječna koncentracija A771726 u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 35 $\mu\text{g/ml}$. Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kumulira se oko 33 do 35 puta više nego kod primjene jedne doze.

Distribucija

U ljudskoj se plazmi A771726 značajno veže za proteine plazme (albumin). Nevezana frakcija A771726 iznosi oko 0,62%. Vezanje A771726 je linearno u rasponu terapijskih koncentracija. Vezanje A771726 blago je smanjeno i varijabilnije u plazmi bolesnika s reumatoidnim artritisom ili kroničnom insuficijencijom bubrega. Ekstenzivnim vezanjem za proteine A771726 može istisnuti ostale lijekove koji se u velikoj mjeri vežu za proteine plazme. Međutim, u *in vitro* ispitivanjima interakcija s varfarinom kod vezanja za proteine plazme nisu zabilježene interakcije pri klinički relevantnim koncentracijama. Slična ispitivanja pokazala su da ibuprofen i diklofenak ne istiskuju A771726, dok je nevezana frakcija A771726 povećana 2 do 3 puta u prisutnosti tolbutamida. A771726 istiskuje ibuprofen, diklofenak i tolbutamid, ali se nevezana frakcija tih lijekova povećava za samo 10% do 50%. Nema indicija da su ti učinci klinički značajni. Zbog ekstenzivnog vezanja za bjelancevine A771726 ima mali prividni volumen distribucije (oko 11 litara). Nema preferencijalnog preuzimanja u eritrocitima.

Biotransformacija

Leflunomid se metabolizira u jedan glavni (A771726) i više manjih metabolita, uključujući TFMA (4-trifluorometilanilin). Metaboličku biotransformaciju leflunomida u A771726 i naknadni metabolizam A771726 ne kontrolira samo jedan enzim, a pokazalo se da se odvija u mikrosomalnim i citosolnim staničnim dijelovima. Ispitivanja interakcija s cimetidinom (nespecifični inhibitor citokroma P450) i rifampicinom (nespecifični induktor citokroma P450) pokazuju da *in vivo* CYP enzimi u metabolizmu leflunomida sudjeluju tek u manjoj mjeri.

Eliminacija

Eliminacija A771726 je spora i karakterizirana je prividnim klirensom od oko 31 ml/sat. Poluvijek eliminacije u bolesnika iznosi približno 2 tjedna. Nakon primjene radioaktivno obilježenog leflunomida, radioaktivnost se u jednakoj mjeri pojavila u stolici, vjerojatno eliminacijom putem žuči, i u mokraći. A771726 se još mogao otkriti u mokraći i stolici 36 dana nakon primjene jedne doze. Glavni metaboliti u mokraći bili su glukuronidi proizašli iz leflunomida (uglavnom u uzorcima od 0 do 24 sata) i derivati oksanilne kiseline A771726. Glavna komponenta u stolici bio je A771726.

Zabilježeno je da peroralna primjena suspenzije aktivnog ugljika ili kolestiramina u ljudi ubrzava i značajno povećava brzinu eliminacije A771726 i smanjuje njegovu koncentraciju u plazmi (vidjeti dio 4.9). Smatra se da se taj učinak postiže gastrointestinalnom dijalizom i/ili prekidom enterohepatičke recirkulacije.

Oštećenje bubrežne funkcije

Jednu peroralnu dozu od 100 mg leflunomida primila su 3 hemodijalizirana bolesnika i 3 bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi (CAPD). Farmakokinetika A771726 u bolesnika na kontinuiranoj peritonealnoj dijalizi bila je slična onoj u zdravih dobrovoljaca. Znatno brža eliminacija A771726 zapažena je u hemodijaliziranih bolesnika, što nije bilo povezano s ekstrakcijom lijeka u dijalizat.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema raspoloživih podataka o liječenju bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Aktivni metabolit A771726 ekstenzivno se veže za proteine u plazmi, a uklanja se jetrenim metabolizmom te izlučuje putem žuči. Jetrena disfunkcija može utjecati na te procese.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika A771726 nakon peroralne primjene leflunomida ispitivana je u 73 pedijatrijska bolesnika u dobi od 3 do 17 godina s poliartikularnim oblikom juvenilnog reumatoidnog artritisa (JRA). Rezultati populacijske farmakokinetičke analize tih ispitivanja pokazuju da su pedijatrijski bolesnici tjelesne težine ≤ 40 kg imali smanjenu sistemska izloženost (mjerenu sa C_{ss}) A771726 u odnosu na odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Podaci o farmakokinetici u starijih bolesnika (> 65 godina) ograničeni su, ali odgovaraju farmakokinetici u mlađih odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost leflunomida, primijenjenog peroralno i intraperitonealno, ispitivana je na miševima i štakorima. Ponavljana peroralna primjena leflunomida na miševima do tri mjeseca, štakorima i psima do 6 mjeseci te majmunima do jednog mjeseca pokazala je da je toksičnost najočitija na koštanoj srži, krvi, gastrointestinalnom sustavu, koži, slezeni, timusu i limfnim čvorovima. Glavni učinci bili su anemija, leukopenija, smanjen broj trombocita i panmijelopatija i oni pokazuju osnovni način djelovanja tog spoja (inhibicija sinteze DNK). U štakora i pasa nađena su Heinzova tjelešca i/ili Howell-Jolly tjelešca. Ostali učinci zabilježeni na srcu, jetri, rožnici i respiratornom sustavu mogu se objasniti pojavom infekcije povezane s imunosupresijom. Toksičnost u životinja zabilježena je pri primjeni doza koje odgovaraju terapijskim dozama u ljudi.

Leflunomid nije pokazao mutageno djelovanje. Međutim, sporedni metabolit TFMA (4-trifluorometilanilin) uzrokovao je klastogenost i točkaste mutacije *in vitro*, dok su nedostatne informacije o njegovom potencijalu izazivanja tog učinka *in vivo*.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora leflunomid nije pokazivao kancerogeni potencijal. U ispitivanjima karcinogenosti u miševa zabilježena je povećana incidencija malignog limfoma u mužjaka koji su primali najviše doze, što se pripisuje imunosupresivnom djelovanju leflunomida. U ženki miševa zabilježena je povećana incidencija (ovisna o dozi) bronhioloalveolarnih adenoma i karcinoma pluća. Nije sigurno jesu li ti nalazi u miševa značajni za kliničku primjenu leflunomida.

Leflunomid nije pokazao antigena svojstva na životinjskim modelima. Leflunomid je bio embriotoksičan i teratogen u štakora i kunića pri dozama u terapijskom rasponu za ljude te je izazvao štetne učinke na reproduktivnim organima mužjaka pri istraživanjima toksičnosti ponovljenih doza. Plodnost nije bila smanjena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob
povidon (E1201)
krospovidon (E1202)
talk (E553b)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E470b)
laktoza hidrat

Ovojnica tablete:

talk (E553b)
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 8000

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blister. Veličina pakiranja: 3 filmom obložene tablete

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/118/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 2. rujna 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 2. rujna 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan je osigurati da svi liječnici koji bi mogli propisivati/upotrebljavati lijek Arava dobiju edukacijski komplet za liječnike koji sadrži sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Uputu za liječnika

Uputa za liječnika treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Budući da postoji rizik od teškog oštećenja jetre, važno je redovno kontrolirati razine ALT (SGPT) i na taj način pratiti funkciju jetre. Informacije navedene u Uputi za liječnika trebaju uključivati informacije o smanjenju doze, prekidu terapije i postupcima ispiranja lijeka („washout“).
- Prepoznat rizik od sinergije između hepatotoksičnosti ili hematotoksičnosti i kombinirane terapije s nekim drugim antireumatikom koji modificira tijek bolesti (primjerice metotreksatom).

- Budući da postoji rizik od teratogenosti, trudnoću treba izbjegavati dok se ne postignu odgovarajuće razine leflunomida u plazmi. Liječnici i bolesnici trebaju biti upoznati s postojanjem *ad hoc* savjetodavne službe za pružanje informacije o laboratorijskim pretragama koncentracije leflunomida u plazmi.
- Rizik od infekcija, uključujući i oportunističke infekcije, i kontraindikacija za primjenu u imunokompromitiranih bolesnika.
- Potreba za savjetovanjem bolesnika o važnim rizicima povezanim s terapijom leflunomidom i odgovarajućim mjerama opreza za vrijeme uzimanja ovoga lijeka.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE/BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Arava 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg leflunomida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/118/001 30 tableta
EU/1/99/118/002 100 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Arava 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

| |
|---|
| PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP |
|---|

| |
|------------------------|
| 1. NAZIV LIJEKA |
|------------------------|

Arava 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

| |
|---|
| 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET |
|---|

Sanofi-Aventis

| |
|--------------------------|
| 3. ROK VALJANOSTI |
|--------------------------|

EXP

| |
|-----------------------|
| 4. BROJ SERIJE |
|-----------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. DRUGO |
|-----------------|

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE/BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Arava 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg leflunomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/118/003 30 tableta
EU/1/99/118/004 100 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Arava 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Arava 10 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg leflunomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

| |
|--|
| 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO |
|--|

| |
|---|
| 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET |
|---|

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| |
|--|
| 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET |
|--|

EU/1/99/118/003 30 tableta

EU/1/99/118/004 100 tableta

| |
|------------------------|
| 13. BROJ SERIJE |
|------------------------|

Lot

| |
|-----------------------------------|
| 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA |
|-----------------------------------|

Lijek se izdaje na recept.

| |
|-----------------------------|
| 15. UPUTE ZA UPORABU |
|-----------------------------|

| |
|--|
| 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU |
|--|

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE/BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Arava 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/118/005 30 tableta
EU/1/99/118/006 100 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Arava 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

| |
|---|
| PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP |
|---|

| |
|------------------------|
| 1. NAZIV LIJEKA |
|------------------------|

Arava 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

| |
|---|
| 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET |
|---|

Sanofi-Aventis

| |
|--------------------------|
| 3. ROK VALJANOSTI |
|--------------------------|

EXP

| |
|-----------------------|
| 4. BROJ SERIJE |
|-----------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. DRUGO |
|-----------------|

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE/BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Arava 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/118/007 30 tableta
EU/1/99/118/010 50 tableta
EU/1/99/118/008 100 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Arava 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Arava 20 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 20 mg leflunomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/118/007 30 tableta
EU/1/99/118/010 50 tableta
EU/1/99/118/008 100 tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE/BLISTER****1. NAZIV LIJEKA**

Arava 100 mg filmom obložene tablete
leflunomid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg leflunomida

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ovaj lijek sadrži laktozu (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

3 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/118/009 3 tablete

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Arava 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

| |
|---|
| PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP |
|---|

| |
|------------------------|
| 1. NAZIV LIJEKA |
|------------------------|

Arava 100 mg filmom obložene tablete
leflunomid

| |
|---|
| 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET |
|---|

Sanofi-Aventis

| |
|--------------------------|
| 3. ROK VALJANOSTI |
|--------------------------|

EXP

| |
|-----------------------|
| 4. BROJ SERIJE |
|-----------------------|

Lot

| |
|-----------------|
| 5. DRUGO |
|-----------------|

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Arava 10 mg filmom obložene tablete leflunomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Arava i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Arava
3. Kako uzimati lijek Arava
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Arava
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Arava i za što se koristi

Arava pripada skupini lijekova koji se zovu antireumatski lijekovi. Sadrži djelatnu tvar leflunomid.

Arava se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim oblikom reumatoidnog artritisa ili aktivnim oblikom psorijatičnog artritisa.

Simptomi reumatoidnog artritisa uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje i bolove. Ostali simptomi koji utječu na cijeli organizam su gubitak teka, vrućica, gubitak energije i anemija (nedostatak crvenih krvnih stanica).

Simptomi aktivnog psorijatičnog artritisa uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje, bol i područja crvene, ljuskaste kože (kožne lezije).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Arava

Nemojte uzimati lijek Arava

- ako ste ikada imali **alergijsku** reakciju na leflunomid (pogotovo tešku kožnu reakciju, često udruženu s vrućicom, bolovima u zglobovima, crvenim kožnim mrljama ili mjehurićima, npr. Steven-Johnsonov sindrom) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.), ili ako ste alergični na teriflunomid (koristi se za liječenje multiple skleroze).
- ako imate **probleme s jetrom**.
- ako imate umjerene do teške **probleme s bubrezima**.
- ako imate izrazito niske vrijednosti **proteina u krvi** (hipoproteinemija).
- ako bolujete od bolesti koja utječe na Vaš **imunološki sustav** (npr. AIDS).
- ako imate probleme s **koštanom srži** ili ako imate smanjen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (trombocita).
- ako imate **tešku infekciju**.
- ako ste **trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete lijek Arava.

- ako ste ikad imali **upalu pluća** (intersticijsku plućnu bolest)
- ako ste ikad imali **tuberkulozu** ili ako ste bili u bliskom kontaktu s nekim tko ima ili je imao tuberkulozu. Vaš liječnik može provesti testove kako bi ustanovio imate li tuberkulozu.
- ako ste **muškarac** i želite postati otac. Budući da se ne može isključiti izlučivanje lijeka Arava u spermu, tijekom terapije lijekom Arava treba primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Muškarci koji žele postati roditelji trebaju se obratiti svom liječniku koji će im možda savjetovati da prestanu uzimati lijek Arava i uzmu određene lijekove koji će brzo i u dovoljnoj mjeri ukloniti lijek Arava iz tijela. Trebat ćete napraviti krvne pretrage kako biste bili sigurni da je Arava u dovoljnoj mjeri uklonjena iz tijela i nakon toga pričekati još najmanje 3 mjeseca prije pokušaja ostvarivanja očinstva.
- ako morate napraviti određenu krvnu pretragu (utvrđivanje razina kalcija). Mogu se utvrditi lažno niske razine kalcija.

Arava može povremeno uzrokovati probleme s krvi, jetrom, plućima ili živcima u rukama ili nogama. Također može uzrokovati neke ozbiljne alergijske reakcije (uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS) ili povećati mogućnost teške infekcije. Za daljnje informacije o tome molimo pročitajte dio 4 (Moguće nuspojave).

DRESS se u početku javlja u vidu simptoma nalik na gripu i osipa na licu, a zatim kao prošireni osip s visokom temperaturom, povišenom razinom jetrenih enzima vidljivom na krvnim pretragama i porastom broja određenog tipa bijelih krvnih stanica (eozinofilija) te povećanim limfnim čvorovima.

Prije i za vrijeme liječenja lijekom Arava liječnik će Vas u redovitim razmacima slati na **krvne pretrage** radi kontrole krvnih stanica i jetre. Liječnik će Vam također redovito kontrolirati krvni tlak jer Arava može uzrokovati njegovo povišenje.

Obratite se svom liječniku ako imate neobjašnjivi kronični proljev. Vaš liječnik treba provesti dodatna testiranja za postavljanje diferencijalne dijagnoze.

Obratite se svom liječniku ako se tijekom liječenja lijekom Arava razvije čir na koži (pogledajte također dio 4.).

Djeca i adolescenti

Arava se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Arava

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta.

To je posebno važno ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- druge lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, poput antimalarika (npr. klorokin i hidroksiklorokin), zlata (primjenom kroz usta ili injekcijom u mišić), D-penicilamina, azatioprina i drugih imunosupresivnih lijekova (npr. metotreksat), jer se ne preporučuje istodobna primjena tih lijekova,
- varfarin i druge oralne lijekove koji se koriste za razrjeđivanje krvi, jer je potrebno praćenje kako bi se smanjio rizik od nuspojava tih lijekova
- teriflunomid za liječenje multiple skleroze
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid ili rosiglitazon za liječenje šećerne bolesti
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel ili topotekan za liječenje raka
- duloksetin za liječenje depresije, nesposobnosti zadržavanja mokraće ili bolesti bubrega u oboljelih od šećerne bolesti
- alosetron za liječenje teškog proljeva
- teofilin za liječenje astme
- tizanidin, lijek za opuštanje mišića
- oralni lijekovi za sprječavanje trudnoće (koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel)

- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin, za liječenje infekcija
- indometacin, ketoprofen za liječenje boli ili upale
- furosemid za liječenje bolesti srca (diuretik, tableta za vodu)
- zidovudin za liječenje HIV infekcije
- rozuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za liječenje hiperkolesterolemije (povišeni kolesterol)
- sulfasalazin za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa
- lijek koji se zove kolestiramin (primjenjuje se za snižavanje visoke razine kolesterola) ili aktivni ugljen, jer ti lijekovi mogu smanjiti količinu lijeka Arava koju Vaše tijelo apsorbira.

Ako već uzimate **nesteroidne protuupalne lijekove** (NSAIL) i/ili **kortikosteroide**, možete ih nastaviti uzimati nakon što počnete uzimati lijek Arava.

Cijepljenje

Ako se trebate ciječiti, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Za vrijeme uzimanja lijeka Arava, kao i određeno vrijeme nakon prekida liječenja, ne smije se provoditi cijepljenje određenim cjepivima.

Arava s hranom, pićem i alkoholom

Arava se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ne preporučuje se konzumacija alkohola tijekom liječenja lijekom Arava. Konzumacija alkohola za vrijeme liječenja lijekom Arava može povećati mogućnost oštećenja jetre.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Arava ako ste **trudni** ili mislite da biste mogli biti trudni. Ako ste trudni ili zatrudnite dok uzimate lijek Arava, rizik od pojave ozbiljnih prirodnih mana u Vašeg djeteta je povećan. Žene reproduktivne dobi ne smiju uzimati lijek Arava ako ne koriste učinkovitu kontracepciju.

Obavijestite svog liječnika ako planirate zatrudnjeti nakon prekida liječenja lijekom Arava, jer je potrebno osigurati da se svi tragovi lijeka Arava uklone iz organizma prije nego što pokušate zatrudnjeti. Za to može biti potrebno i do dvije godine. To se razdoblje može smanjiti na nekoliko tjedana ako uzimate neke lijekove koji ubrzavaju uklanjanje lijeka Arava iz tijela.

U oba slučaja krvnim pretragama treba potvrditi da je Arava u dovoljnoj mjeri uklonjena iz Vašeg organizma. Ako jest, morate pričekati još barem mjesec dana prije nego što pokušate zatrudnjeti.

Za dodatne informacije o laboratorijskim pretragama obratite se svome liječniku.

Ako posumnjate da ste zatrudnjeli za vrijeme uzimanja lijeka Arava ili unutar dvije godine nakon prekida liječenja, morate se **odmah** obratiti svome liječniku radi testiranja na trudnoću. Ako test potvrdi trudnoću, liječnik može preporučiti liječenje određenim lijekovima kojima se Arava brzo i u dovoljnoj mjeri izlučuje iz organizma, jer se time može smanjiti opasnost za Vaše dijete.

Nemojte uzimati lijek Arava dok **dojite** jer se leflunomid izlučuje u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Arava može izazvati omaglicu, što može smanjiti sposobnost koncentracije i reagiranja. Ako se to dogodi, nemojte voziti ni upravljati strojevima.

Arava sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati lijek Arava

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena početna doza lijeka Arava je 100 mg leflunomida jedanput na dan tijekom prva tri dana. Nakon toga većini bolesnika treba sljedeća doza:

- Za reumatoidni artritis: 10 mg ili 20 mg lijeka Arava jedanput na dan, ovisno o težini bolesti.
- Za psorijatični artritis: 20 mg lijeka Arava jedanput na dan.

Tabletu treba **progutati cijelu** s većom količinom **vode**.

Može biti potrebno oko 4 tjedna ili više da se počnete osjećati bolje. Neki bolesnici čak mogu osjetiti daljnje poboljšanje i nakon 4 do 6 mjeseci liječenja.

Arava se obično uzima tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

Ako uzmete više lijeka Arava nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Arava nego što ste trebali, odmah se javite svom liječniku ili zatražite savjet drugog zdravstvenog djelatnika. Ako je moguće, ponesite tablete ili kutiju sa sobom i pokažite je liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Arava

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite, osim ako uskoro morate uzeti sljedeću dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati lijek Arava:

- ako osjetite **slabost**, ošamućenost ili omaglicu ili imate **poteškoće s disanjem**, jer to mogu biti znaci ozbiljne alergijske reakcije,
- ako dobijete **kožni osip** ili **čireve u ustima**, jer to može upućivati na teške reakcije, ponekad opasne po život (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS), pogledajte dio 2.

Odmah obavijestite svog liječnika u slučaju:

- **bljedoće kože, umora** ili pojave **modrica**, jer to može upućivati na krvne poremećaje uzrokovane poremećenom ravnotežom različitih vrsta krvnih stanica,
- **umora, boli u trbuhu** ili **žutice** (žuta boja bjeloočnica ili kože), jer to može upućivati na teška stanja kao što je zatajenje jetre, koje može dovesti do smrtnog ishoda,
- bilo kojeg simptoma **infekcije**, kao što su **vrućica, grlobolja** ili **kašalj**, jer ovaj lijek može povećati rizik od teških infekcija koje mogu biti opasne po život,
- **kašlja** ili **problema s disanjem**, jer to može upućivati na probleme s plućima (intersticijska plućna bolest ili plućna hipertenzija),
- neuobičajenih trnaca, slabosti ili bolova u šakama ili stopalima, jer mogu upućivati na probleme sa živcima (periferna neuropatija).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- blago smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukopenija),
- blage alergijske reakcije,
- gubitak teka, gubitak težine (obično beznačajan),
- umor (astenija),
- glavobolja, omaglica,
- neuobičajeni osjeti na koži, poput trnaca (parestezije),
- blaži porast krvnog tlaka,

- kolitis,
- proljev,
- mučnina, povraćanje,
- upala ili čirevi u ustima,
- bol u trbuhu,
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima,
- pojačan gubitak kose,
- ekcem, suha koža, osip, svrbež,
- tendinitis (bol izazvana upalom membrane koja okružuje tetive, obično na stopalima ili šakama),
- porast koncentracije određenih enzima u krvi (kreatin fosfokinaze),
- problemi sa živcima u rukama ili nogama (periferna neuropatija).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija) i smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija),
- smanjenje koncentracije kalija u krvi,
- tjeskoba,
- poremećaji okusa,
- urtikarija (koprivnjača),
- puknuće tetive,
- povećanje razine masnoća u krvi (kolesterol i trigliceridi),
- smanjenje razine fosfata u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- porast broja krvnih stanica zvanih eozinofili (eozinofilija), blago smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukopenija), smanjenje broja svih krvnih stanica (pancitopenija),
- značajan porast krvnog tlaka,
- upala pluća (intersticijska plućna bolest),
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima koji može dovesti do ozbiljnih stanja poput hepatitisa i žutice,
- teške infekcije koje se nazivaju sepsa, a mogu dovesti do smrtnog ishoda,
- porast vrijednosti određenih enzima u krvi (laktat dehidrogenaze).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- izrazito smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica (agranulocitoza),
- teške i potencijalno teške alergijske reakcije,
- upala krvnih žila (vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis),
- upala gušterače (pankreatitis),
- teško oštećenje jetre, poput zatajenja jetre ili nekroze, koje može biti opasno po život,
- teške reakcije koje ponekad mogu biti opasne po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem).

Također se mogu javiti druge nuspojave, poput zatajenja bubrega, smanjene koncentracije mokraćne kiseline u krvi, plućne hipertenzije, muške neplodnosti (koja se povlači nakon prestanka primjene ovoga lijeka), kožnog lupusa (karakteriziran osipom/crvenilom na područjima kože izloženima svjetlu), psorijaze (novonastala psorijaza ili pogoršanje psorijaze), reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i čira na koži (okrugle, otvorene rane na koži kroz koju se mogu vidjeti potkožna tkiva), ali je njihova učestalost nepoznata.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Arava

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Blister: Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočica: Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Arava sadrži

- Djelatna tvar je leflunomid. Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg leflunomida.
- Drugi sastojci su: kukuruzni škrob, povidon (E1201), krospovidon (E1202), bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470b) i laktoza hidrat u jezgri tablete te talk (E553b), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171) i makrogol 8000 u film ovojnici.

Kako Arava izgleda i sadržaj pakiranja

Arava 10 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele i okrugle.

Utisnuta oznaka na jednoj strani: ZBN.

Tablete su pakirane u blistere ili bočice.

Dostupna su pakiranja od 30 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt na Majni

Njemačka

Proizvođač

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Arava 20 mg filmom obložene tablete leflunomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Arava i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Arava
3. Kako uzimati lijek Arava
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Arava
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Arava i za što se koristi

Arava pripada skupini lijekova koji se zovu antireumatski lijekovi. Sadrži djelatnu tvar leflunomid.

Arava se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim oblikom reumatoidnog artritisa ili aktivnim oblikom psorijatičnog artritisa.

Simptomi reumatoidnog artritisa uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje i bolove. Ostali simptomi koji utječu na cijeli organizam su gubitak teka, vrućica, gubitak energije i anemija (nedostatak crvenih krvnih stanica).

Simptomi aktivnog psorijatičnog artritisa uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje, bol i područja crvene, ljuskaste kože (kožne lezije).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Arava

Nemojte uzimati lijek Arava

- ako ste ikada imali **alergijsku** reakciju na leflunomid (pogotovo tešku kožnu reakciju, često udruženu s vrućicom, bolovima u zglobovima, crvenim kožnim mrljama ili mjehurićima, npr. Steven-Johnsonov sindrom) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.), ili ako ste alergični na teriflunomid (koristi se za liječenje multiple skleroze).
- ako imate **probleme s jetrom**.
- ako imate umjerene do teške **probleme s bubrezima**.
- ako imate izrazito niske vrijednosti **proteina u krvi** (hipoproteinemija).
- ako bolujete od bolesti koja utječe na Vaš **imunološki sustav** (npr. AIDS).
- ako imate probleme s **koštanom srži** ili ako imate smanjen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (trombocita).
- ako imate **tešku infekciju**.
- ako ste **trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete lijek Arava.

- ako ste ikad imali **upalu pluća** (intersticijsku plućnu bolest)
- ako ste ikad imali **tuberkulozu** ili ako ste bili u bliskom kontaktu s nekim tko ima ili je imao tuberkulozu. Vaš liječnik može provesti testove kako bi ustanovio imate li tuberkulozu.
- ako ste **muškarac** i želite postati otac. Budući da se ne može isključiti izlučivanje lijeka Arava u spermu, tijekom terapije lijekom Arava treba primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Muškarci koji žele postati roditelji trebaju se obratiti svom liječniku koji će im možda savjetovati da prestanu uzimati lijek Arava i uzmu određene lijekove koji će brzo i u dovoljnoj mjeri ukloniti lijek Arava iz tijela. Trebat ćete napraviti krvne pretrage kako biste bili sigurni da je Arava u dovoljnoj mjeri uklonjena iz tijela i nakon toga pričekati još najmanje 3 mjeseca prije pokušaja ostvarivanja očinstva.
- ako morate napraviti određenu krvnu pretragu (utvrđivanje razina kalcija). Mogu se utvrditi lažno niske razine kalcija.

Arava može povremeno uzrokovati probleme s krvi, jetrom, plućima ili živcima u rukama ili nogama. Također može uzrokovati neke ozbiljne alergijske reakcije (uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS) ili povećati mogućnost teške infekcije. Za daljnje informacije o tome molimo pročitajte dio 4 (Moguće nuspojave).

DRESS se u početku javlja u vidu simptoma nalik na gripu i osipa na licu, a zatim kao prošireni osip s visokom temperaturom, povišenom razinom jetrenih enzima vidljivom na krvnim pretragama i porastom broja određenog tipa bijelih krvnih stanica (eozinofilija) te povećanim limfnim čvorovima.

Prije i za vrijeme liječenja lijekom Arava liječnik će Vas u redovitim razmacima slati na **krvne pretrage** radi kontrole krvnih stanica i jetre. Liječnik će Vam također redovito kontrolirati krvni tlak jer Arava može uzrokovati njegovo povišenje.

Obratite se svom liječniku ako imate neobjašnjivi kronični proljev. Vaš liječnik treba provesti dodatna testiranja za postavljanje diferencijalne dijagnoze.

Obratite se svom liječniku ako se tijekom liječenja lijekom Arava razvije čir na koži (pogledajte također dio 4.).

Djeca i adolescenti

Arava se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Arava

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta.

To je posebno važno ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- druge lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, poput antimalarika (npr. klorokin i hidroksiklorokin), zlata (primjenom kroz usta ili injekcijom u mišić), D-penicilamina, azatioprina i drugih imunosupresivnih lijekova (npr. metotreksat), jer se ne preporučuje istodobna primjena tih lijekova,
- varfarin i druge oralne lijekove koji se koriste za razrjeđivanje krvi, jer je potrebno praćenje kako bi se smanjio rizik od nuspojava tih lijekova
- teriflunomid za liječenje multiple skleroze
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid ili rosiglitazon za liječenje šećerne bolesti
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel ili topotekan za liječenje raka
- duloksetin za liječenje depresije, nesposobnosti zadržavanja mokraće ili bolesti bubrega u oboljelih od šećerne bolesti
- alosetron za liječenje teškog proljeva
- teofilin za liječenje astme
- tizanidin, lijek za opuštanje mišića
- oralni lijekovi za sprječavanje trudnoće (koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel)

- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin, za liječenje infekcija
- indometacin, ketoprofen za liječenje boli ili upale
- furosemid za liječenje bolesti srca (diuretik, tableta za vodu)
- zidovudin za liječenje HIV infekcije
- rozuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za liječenje hiperkolesterolemije (povišeni kolesterol)
- sulfasalazin za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa
- lijek koji se zove kolestiramin (primjenjuje se za snižavanje visoke razine kolesterola) ili aktivni ugljen, jer ti lijekovi mogu smanjiti količinu lijeka Arava koju Vaše tijelo apsorbira,

Ako već uzimate **nesteroidne protuupalne lijekove** (NSAIL) i/ili **kortikosteroide**, možete ih nastaviti uzimati nakon što počnete uzimati lijek Arava.

Cijepljenje

Ako se trebate ciječiti, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Za vrijeme uzimanja lijeka Arava, kao i određeno vrijeme nakon prekida liječenja, ne smije se provoditi cijepljenje određenim cjepivima.

Arava s hranom, pićem i alkoholom

Arava se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ne preporučuje se konzumacija alkohola tijekom liječenja lijekom Arava. Konzumacija alkohola za vrijeme liječenja lijekom Arava može povećati mogućnost oštećenja jetre.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Arava ako ste **trudni** ili mislite da biste mogli biti trudni. Ako ste trudni ili zatrudnite dok uzimate lijek Arava, rizik od pojave ozbiljnih prirodnih mana u Vašeg djeteta je povećan. Žene reproduktivne dobi ne smiju uzimati lijek Arava ako ne koriste učinkovitu kontracepciju.

Obavijestite svog liječnika ako planirate zatrudnjati nakon prekida liječenja lijekom Arava, jer je potrebno osigurati da se svi tragovi lijeka Arava uklone iz organizma prije nego što pokušate zatrudnjati. Za to može biti potrebno i do dvije godine. To se razdoblje može smanjiti na nekoliko tjedana ako uzimate neke lijekove koji ubrzavaju uklanjanje lijeka Arava iz tijela.

U oba slučaja krvnim pretragama treba potvrditi da je Arava u dovoljnoj mjeri uklonjena iz Vašeg organizma. Ako jest, morate pričekati još barem mjesec dana prije nego što pokušate zatrudnjati.

Za dodatne informacije o laboratorijskim pretragama obratite se svome liječniku.

Ako posumnjate da ste zatrudnjeli za vrijeme uzimanja lijeka Arava ili unutar dvije godine nakon prekida liječenja, morate se **odmah** obratiti svome liječniku radi testiranja na trudnoću. Ako test potvrdi trudnoću, liječnik može preporučiti liječenje određenim lijekovima kojima se Arava brzo i u dovoljnoj mjeri izlučuje iz organizma, jer se time može smanjiti opasnost za Vaše dijete.

Nemojte uzimati lijek Arava dok **dojite** jer se leflunomid izlučuje u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Arava može izazvati omaglicu, što može smanjiti sposobnost koncentracije i reagiranja. Ako se to dogodi, nemojte voziti ni upravljati strojevima.

Arava sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati lijek Arava

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena početna doza lijeka Arava je 100 mg leflunomida jedanput na dan tijekom prva tri dana. Nakon toga većini bolesnika treba sljedeća doza:

- Za reumatoidni artritis: 10 mg ili 20 mg lijeka Arava jedanput na dan, ovisno o težini bolesti.
- Za psorijatični artritis: 20 mg lijeka Arava jedanput na dan.

Tabletu treba **progutati cijelu** s većom količinom **vode**.

Može biti potrebno oko 4 tjedna ili više da se počnete osjećati bolje. Neki bolesnici čak mogu osjetiti daljnje poboljšanje i nakon 4 do 6 mjeseci liječenja.

Arava se obično uzima tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

Ako uzmete više lijeka Arava nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Arava nego što ste trebali, odmah se javite svom liječniku ili zatražite savjet drugog zdravstvenog djelatnika. Ako je moguće, ponesite tablete ili kutiju sa sobom i pokažite je liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Arava

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite, osim ako uskoro morate uzeti sljedeću dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati lijek Arava:

- ako osjetite **slabost**, ošamućenost ili omaglicu ili imate **poteškoće s disanjem**, jer to mogu biti znaci ozbiljne alergijske reakcije,
- ako dobijete **kožni osip** ili **čireve u ustima**, jer to može upućivati na teške reakcije, ponekad opasne po život (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS), pogledajte dio 2.

Odmah obavijestite svog liječnika u slučaju:

- **bljedoće kože, umora** ili pojave **modrica**, jer to može upućivati na krvne poremećaje uzrokovane poremećenom ravnotežom različitih vrsta krvnih stanica,
- **umora, boli u trbuhu** ili **žutice** (žuta boja bjeloočnica ili kože), jer to može upućivati na teška stanja kao što je zatajenje jetre, koje može dovesti do smrtnog ishoda,
- bilo kojeg simptoma **infekcije**, kao što su **vrućica, grlobolja** ili **kašalj**, jer ovaj lijek može povećati rizik od teških infekcija koje mogu biti opasne po život,
- **kašlja** ili **problema s disanjem**, jer to može upućivati na probleme s plućima (intersticijska plućna bolest ili plućna hipertenzija),
- neuobičajenih trnaca, slabosti ili bolova u šakama ili stopalima, jer mogu upućivati na probleme sa živcima (periferna neuropatija).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- blago smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukopenija),
- blage alergijske reakcije,
- gubitak teka, gubitak težine (obično beznačajan),
- umor (astenija),
- glavobolja, omaglica,
- neuobičajeni osjeti na koži, poput trnaca (parestezije),
- blaži porast krvnog tlaka,

- kolitis,
- proljev,
- mučnina, povraćanje,
- upala ili čirevi u ustima,
- bol u trbuhu,
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima,
- pojačan gubitak kose,
- ekcem, suha koža, osip, svrbež,
- tendinitis (bol izazvana upalom membrane koja okružuje tetive, obično na stopalima ili šakama),
- porast koncentracije određenih enzima u krvi (kreatin fosfokinaze),
- problemi sa živcima u rukama ili nogama (periferna neuropatija).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija) i smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija),
- smanjenje koncentracije kalija u krvi,
- tjeskoba,
- poremećaji okusa,
- urtikarija (koprivnjača),
- puknuće tetive,
- povećanje razine masnoća u krvi (kolesterol i trigliceridi),
- smanjenje razine fosfata u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- porast broja krvnih stanica zvanih eozinofili (eozinofilija), blago smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukopenija), smanjenje broja svih krvnih stanica (pancitopenija),
- značajan porast krvnog tlaka,
- upala pluća (intersticijska plućna bolest),
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima koji može dovesti do ozbiljnih stanja poput hepatitisa i žutice,
- teške infekcije koje se nazivaju sepsa, a mogu dovesti do smrtnog ishoda,
- porast vrijednosti određenih enzima u krvi (laktat dehidrogenaze).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- izrazito smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica (agranulocitoza),
- teške i potencijalno teške alergijske reakcije,
- upala krvnih žila (vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis),
- upala gušterače (pankreatitis),
- teško oštećenje jetre, poput zatajenja jetre ili nekroze, koje može biti opasno po život,
- teške reakcije koje ponekad mogu biti opasne po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem).

Također se mogu javiti druge nuspojave, poput zatajenja bubrega, smanjene koncentracije mokraćne kiseline u krvi, plućne hipertenzije, muške neplodnosti (koja se povlači nakon prestanka primjene ovoga lijeka), kožnog lupusa (karakteriziran osipom/crvenilom na područjima kože izloženima svjetlu), psorijaze (novonastala psorijaza ili pogoršanje psorijaze), reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i čira na koži (okrugle, otvorene rane na koži kroz koju se mogu vidjeti potkožna tkiva), ali je njihova učestalost nepoznata.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Arava

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Blister: Čuvati u originalnom pakiranju.

Bočica: Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Arava sadrži

- Djelatna tvar je leflunomid. Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg leflunomida.
- Drugi sastojci su: kukuruzni škrob, povidon (E1201), krospovidon (E1202), bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470b) i laktoza hidrat u jezgri tablete te talk (E553b), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), makrogol 8000 i žuti željezov oksid (E172) u film ovojnici.

Kako Arava izgleda i sadržaj pakiranja

Arava 20 mg filmom obložene tablete su žućkaste do oker boje i trokutastog oblika.

Utisnuta oznaka na jednoj strani: ZBO.

Tablete su pakirane u blistere ili bočice.

Dostupna su pakiranja od 30, 50 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

D-65926 Frankfurt na Majni

Njemačka

Proizvođač

Opella Healthcare International SAS

56, Route de Choisy

60200 Compiègne

Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Arava 100 mg filmom obložene tablete leflunomid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Arava i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Arava
3. Kako uzimati lijek Arava
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Arava
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Arava i za što se koristi

Arava pripada skupini lijekova koji se zovu antireumatski lijekovi. Sadrži djelatnu tvar leflunomid.

Arava se primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim oblikom reumatoidnog artritisa ili aktivnim oblikom psorijatičnog artritisa.

Simptomi reumatoidnog artritisa uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje i bolove. Ostali simptomi koji utječu na cijeli organizam su gubitak teka, vrućica, gubitak energije i anemija (nedostatak crvenih krvnih stanica).

Simptomi aktivnog psorijatičnog artritisa uključuju upalu i oticanje zglobova, otežano kretanje, bol i područja crvene, ljuskaste kože (kožne lezije).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Arava

Nemojte uzimati lijek Arava

- ako ste ikada imali **alergijsku** reakciju na leflunomid (pogotovo tešku kožnu reakciju, često udruženu s vrućicom, bolovima u zglobovima, crvenim kožnim mrljama ili mjehurićima, npr. Steven-Johnsonov sindrom) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.), ili ako ste alergični na teriflunomid (koristi se za liječenje multiple skleroze).
- ako imate **probleme s jetrom**.
- ako imate umjerene do teške **probleme s bubrezima**.
- ako imate izrazito niske vrijednosti **proteina u krvi** (hipoproteinemija).
- ako bolujete od bolesti koja utječe na Vaš **imunološki sustav** (npr. AIDS).
- ako imate probleme s **koštanom srži** ili ako imate smanjen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (trombocita).
- ako imate **tešku infekciju**.
- ako ste **trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete lijek Arava.

- ako ste ikad imali **upalu pluća** (intersticijsku plućnu bolest)
- ako ste ikad imali **tuberkulozu** ili ako ste bili u bliskom kontaktu s nekim tko ima ili je imao tuberkulozu. Vaš liječnik može provesti testove kako bi ustanovio imate li tuberkulozu.
- ako ste **muškarac** i želite postati otac. Budući da se ne može isključiti izlučivanje lijeka Arava u spermu, tijekom terapije lijekom Arava treba primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Muškarci koji žele postati roditelji trebaju se obratiti svom liječniku koji će im možda savjetovati da prestanu uzimati lijek Arava i uzmu određene lijekove koji će brzo i u dovoljnoj mjeri ukloniti lijek Arava iz tijela. Trebat ćete napraviti krvne pretrage kako biste bili sigurni da je Arava u dovoljnoj mjeri uklonjena iz tijela i nakon toga pričekati još najmanje 3 mjeseca prije pokušaja ostvarivanja očinstva.
- ako morate napraviti određenu krvnu pretragu (utvrđivanje razina kalcija). Mogu se utvrditi lažno niske razine kalcija.

Arava može povremeno uzrokovati probleme s krvi, jetrom, plućima ili živcima u rukama ili nogama. Također može uzrokovati neke ozbiljne alergijske reakcije (uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS) ili povećati mogućnost teške infekcije. Za daljnje informacije o tome molimo pročitajte dio 4 (Moguće nuspojave).

DRESS se u početku javlja u vidu simptoma nalik na gripu i osipa na licu, a zatim kao prošireni osip s visokom temperaturom, povišenom razinom jetrenih enzima vidljivom na krvnim pretragama i porastom broja određenog tipa bijelih krvnih stanica (eozinofilija) te povećanim limfnim čvorovima.

Prije i za vrijeme liječenja lijekom Arava liječnik će Vas u redovitim razmacima slati na **krvne pretrage** radi kontrole krvnih stanica i jetre. Liječnik će Vam također redovito kontrolirati krvni tlak jer Arava može uzrokovati njegovo povišenje.

Obratite se svom liječniku ako imate neobjašnjivi kronični proljev. Vaš liječnik treba provesti dodatna testiranja za postavljanje diferencijalne dijagnoze.

Obratite se svom liječniku ako se tijekom liječenja lijekom Arava razvije čir na koži (pogledajte također dio 4.).

Djeca i adolescenti

Arava se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Arava

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta.

To je posebno važno ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- druge lijekove za liječenje reumatoidnog artritisa, poput antimalarika (npr. klorokin i hidroksiklorokin), zlata (primjenom kroz usta ili injekcijom u mišić), D-penicilamina, azatioprina i drugih imunosupresivnih lijekova (npr. metotreksat), jer se ne preporučuje istodobna primjena tih lijekova,
- varfarin i druge oralne lijekove koji se koriste za razrjeđivanje krvi, jer je potrebno praćenje kako bi se smanjio rizik od nuspojava tih lijekova
- teriflunomid za liječenje multiple skleroze
- repaglinid, pioglitazon, nateglinid ili rosiglitazon za liječenje šećerne bolesti
- daunorubicin, doksorubicin, paklitaksel ili topotekan za liječenje raka
- duloksetin za liječenje depresije, nesposobnosti zadržavanja mokraće ili bolesti bubrega u oboljelih od šećerne bolesti
- alosetron za liječenje teškog proljeva
- teofilin za liječenje astme
- tizanidin, lijek za opuštanje mišića
- oralni lijekovi za sprječavanje trudnoće (koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel)

- cefaklor, benzilpenicilin (penicilin G), ciprofloksacin, za liječenje infekcija
- indometacin, ketoprofen za liječenje boli ili upale
- furosemid za liječenje bolesti srca (diuretik, tableta za vodu)
- zidovudin za liječenje HIV infekcije
- rozuvastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin za liječenje hiperkolesterolemije (povišeni kolesterol)
- sulfasalazin za liječenje upalne bolesti crijeva ili reumatoidnog artritisa
- lijek koji se zove kolestiramin (primjenjuje se za snižavanje visoke razine kolesterola) ili aktivni ugljen, jer ti lijekovi mogu smanjiti količinu lijeka Arava koju Vaše tijelo apsorbira,

Ako već uzimate **nesteroidne protuupalne lijekove** (NSAIL) i/ili **kortikosteroide**, možete ih nastaviti uzimati nakon što počnete uzimati lijek Arava.

Cijepljenje

Ako se trebate ciječiti, posavjetujte se sa svojim liječnikom. Za vrijeme uzimanja lijeka Arava, kao i određeno vrijeme nakon prekida liječenja, ne smije se provoditi cijepljenje određenim cjepivima.

Arava s hranom, pićem i alkoholom

Arava se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ne preporučuje se konzumacija alkohola tijekom liječenja lijekom Arava. Konzumacija alkohola za vrijeme liječenja lijekom Arava može povećati mogućnost oštećenja jetre.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati lijek Arava ako ste **trudni** ili mislite da biste mogli biti trudni. Ako ste trudni ili zatrudnite dok uzimate lijek Arava, rizik od pojave ozbiljnih prirodnih mana u Vašeg djeteta je povećan. Žene reproduktivne dobi ne smiju uzimati lijek Arava ako ne koriste učinkovitu kontracepciju.

Obavijestite svog liječnika ako planirate zatrudnjati nakon prekida liječenja lijekom Arava, jer se svi tragovi lijeka Arava moraju ukloniti iz organizma prije nego što pokušate zatrudnjati. Za to može biti potrebno i do dvije godine. To se razdoblje može smanjiti na nekoliko tjedana ako uzimate neke lijekove koji ubrzavaju uklanjanje lijeka Arava iz tijela.

U oba slučaja krvnim pretragama treba potvrditi da je Arava u dovoljnoj mjeri uklonjena iz Vašega organizma. Ako jest, morate pričekati još barem mjesec dana prije nego što pokušate zatrudnjati.

Za dodatne informacije o laboratorijskim pretragama obratite se svome liječniku.

Ako posumnjate da ste zatrudnjeli za vrijeme uzimanja lijeka Arava ili unutar dvije godine nakon prekida liječenja, morate se **odmah** obratiti svome liječniku radi testiranja na trudnoću. Ako test potvrdi trudnoću, liječnik može preporučiti liječenje određenim lijekovima kojima se Arava brzo i u dovoljnoj mjeri izlučuje iz organizma, jer se time može smanjiti opasnost za Vaše dijete.

Nemojte uzimati lijek Arava dok **dojite** jer se leflunomid izlučuje u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Arava može izazvati omaglicu, što može smanjiti sposobnost koncentracije i reagiranja. Ako se to dogodi, nemojte voziti ni upravljati strojevima.

Arava sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego što počnete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati lijek Arava

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uobičajena početna doza lijeka Arava je 100 mg leflunomida jedanput na dan tijekom prva tri dana. Nakon toga većini bolesnika treba sljedeća doza:

- Za reumatoidni artritis: 10 mg ili 20 mg lijeka Arava jedanput na dan, ovisno o težini bolesti.
- Za psorijatični artritis: 20 mg lijeka Arava jedanput na dan.

Tabletu treba **progutati cijelu** s većom količinom **vode**.

Može biti potrebno približno 4 tjedana ili više da se počnete osjećati bolje. Neki bolesnici čak mogu osjetiti daljnje poboljšanje nakon 4 do 6 mjeseci liječenja.

Arava se obično uzima tijekom duljeg vremenskog razdoblja.

Ako uzmete više lijeka Arava nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Arava nego što ste trebali, odmah se javite svom liječniku ili zatražite savjet drugog zdravstvenog djelatnika. Ako je moguće, ponesite tablete ili kutiju sa sobom i pokažite je liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Arava

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite, osim ako uskoro morate uzeti sljedeću dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati lijek Arava:

- ako osjetite **slabost**, ošamućenost ili omaglicu ili imate **poteškoće s disanjem**, jer to mogu biti znaci ozbiljne alergijske reakcije,
- ako dobijete **kožni osip** ili **čireve u ustima**, jer to može upućivati na teške reakcije, ponekad opasne po život (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima, engl. DRESS), pogledajte dio 2.

Odmah obavijestite svog liječnika u slučaju:

- **bljedoće kože, umora** ili pojave **modrica**, jer to može upućivati na krvne poremećaje uzrokovane poremećenom ravnotežom različitih vrsta krvnih stanica,
- **umora, boli u trbuhu** ili **žutice** (žuta boja bjeloočnica ili kože), jer to može upućivati na teška stanja kao što je zatajenje jetre, koje može dovesti do smrtnog ishoda,
- bilo kojeg simptoma **infekcije**, kao što su **vrućica, grlobolja** ili **kašalj**, jer ovaj lijek može povećati rizik od teških infekcija koje mogu biti opasne po život,
- **kašlja** ili **problema s disanjem**, jer to može upućivati na probleme s plućima (intersticijska plućna bolest ili plućna hipertenzija),
- neuobičajenih trnaca, slabosti ili bolova u šakama ili stopalima, jer mogu upućivati na probleme sa živcima (periferna neuropatija).

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- blago smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukopenija),
- blage alergijske reakcije,
- gubitak teka, gubitak težine (obično beznačajan),
- umor (astenija),
- glavobolja, omaglica,

- neuobičajeni osjeti na koži, poput trnaca (parestezije),
- blaži porast krvnog tlaka,
- kolitis,
- proljev,
- mučnina, povraćanje,
- upala ili čirevi u ustima,
- bol u trbuhu,
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima,
- pojačan gubitak kose,
- ekcem, suha koža, osip, svrbež,
- tendinitis (bol izazvana upalom membrane koja okružuje tetive, obično na stopalima ili šakama),
- porast koncentracije određenih enzima u krvi (kreatin fosfokinaze),
- problemi sa živcima u rukama ili nogama (periferna neuropatija).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija) i smanjen broj krvnih pločica (trombocitopenija),
- smanjenje koncentracije kalija u krvi,
- tjeskoba,
- poremećaji okusa,
- urtikarija (koprivnjača),
- puknuće tetive,
- povećanje razine masnoća u krvi (kolesterol i trigliceridi),
- smanjenje razine fosfata u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- porast broja krvnih stanica zvanih eozinofili (eozinofilija), blago smanjenje broja bijelih krvnih stanica (leukopenija), smanjenje broja svih krvnih stanica (pancitopenija),
- značajan porast krvnog tlaka,
- upala pluća (intersticijska plućna bolest),
- porast vrijednosti određenih jetrenih enzima koji može dovesti do ozbiljnih stanja poput hepatitisa i žutice,
- teške infekcije koje se nazivaju sepsa, a mogu dovesti do smrtnog ishoda,
- porast vrijednosti određenih enzima u krvi (laktat dehidrogenaze).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- izrazito smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica (agranulocitoza),
- teške i potencijalno teške alergijske reakcije,
- upala krvnih žila (vaskulitis, uključujući kožni nekrotizirajući vaskulitis),
- upala gušterače (pankreatitis),
- teško oštećenje jetre, poput zatajenja jetre ili nekroze, koje može biti opasno po život,
- teške reakcije koje ponekad mogu biti opasne po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem).

Također se mogu javiti druge nuspojave, poput zatajenja bubrega, smanjene koncentracije mokraćne kiseline u krvi, plućne hipertenzije, muške neplodnosti (koja se povlači nakon prestanka primjene ovoga lijeka), kožnog lupusa (karakteriziran osipom/crvenilom na područjima kože izloženima svjetlu), psorijaze (novonastala psorijaza ili pogoršanje psorijaze), reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i čira na koži (okrugle, otvorene rane na koži kroz koju se mogu vidjeti potkožna tkiva), ali je njihova učestalost nepoznata.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Arava

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne smije se upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Arava sadrži

- Djelatna tvar je leflunomid. Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg leflunomida.
- Drugi sastojci su: kukuruzni škrob, povidon (E1201), krospovidon (E1202), talk (E553b), bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (E470b) i laktoza hidrat u jezgri tablete, te talk (E553b), hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171) i makrogol 8000 u film ovojnici.

Kako Arava izgleda i sadržaj pakiranja

Arava 100 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele i okrugle. Utisnuta oznaka na jednoj strani: ZBP.

Tablete su pakirane u blistere.

Dostupno je pakiranje od 3 tablete.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt na Majni
Njemačka

Proizvođač

Opella Healthcare International SAS
56, Route de Choisy
60200 Compiègne
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.